

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

1. - PRAC's anbefaling

Baggrund

Ivabradin er et hjertefrekvensnedsættende lægemiddel med specifik virkning på sinusknuden, men uden virkning på den intraatriale, atrioventrikulære eller intraventrikulære overledningstid, myokardiekontraktiliteten eller den ventrikulære repolarisering.

Procoralan og Corlentor (der begge indeholder ivabradin) fik markedsføringsgodkendelse i oktober 2005 med indikationen "Symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris hos patienter med normal sinusrytme, hos hvem betablokkere er kontraindiceret eller ikke tolereres".

På grundlag af data vedrørende virkning og sikkerhed fra undersøgelser, der blev tilgængelige efter den oprindelige markedsføringstilladelse, herunder BEAUTIFUL-undersøgelsen¹, blev indikationen i oktober 2009 udvidet til at omfatte kombination med β -blokkere hos patienter med angina, hos hvem kombinationsbehandling med β -blokkere i optimal dosering ikke har tilstrækkelig effekt, og som har en hjertefrekvens >60 slag pr. min. Ved angina anbefales sædvanligvis en startdosis af ivabradin på 5 mg to gange dagligt. Efter tre til fire ugers behandling kan dosis øges til 7,5 mg to gange dagligt afhængigt af den terapeutiske respons.

Ivabradin blev i februar 2012 godkendt i EU til behandling af hjerteinsufficiens på grundlag af SHIFT-undersøgelsen². Denne indikation er kronisk hjerteinsufficiens af NYHA (New York Heart Association) klasse II til IV med systolisk dysfunktion hos patienter i sinusrytme med hjertefrekvens ≥ 75 slag pr. min. i kombination med standardbehandling inklusive β -blokkere, eller hvor β -blokkere er kontraindiceret eller ikke tolereres.

Den 30. april 2014 blev EMA af markedsføringstilladelsesindehaveren underrettet om de foreløbige resultater af SIGNIFY-undersøgelsen³. SIGNIFY er en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, hændelsesbaseret multicenterundersøgelse med parallelle grupper, som blev tilrettelagt med henblik på at teste hypotesen om, at sænkning af hjertefrekvensen med ivabradin nedsætter den kardiovaskulære hændelsesrate hos patienter med stabil koronararteriesygdom. I undersøgelsen anvendtes højere doser af ivabradin end de doser, der aktuelt anbefales i produktinformationen (startdosis i SIGNIFY: 7,5 mg to gange dagligt (for patienter over 75 år: 5 mg to gange dagligt), hvilket kunne øges til 10 mg to gange dagligt).

I den samlede population (n=19 102) havde ivabradin ingen signifikant virkning på det primære sammensatte endepunkt eller dets enkeltkomponenter (kardiovaskulær dødelighed og ikke-fatalt myokardieinfarkt). I den præspecificerede undergruppe med symptomgivende angina (n=12 049) iagttoges dog en statistisk signifikant stigning i det primære sammensatte endepunkt (HR=1,18; 95 % SI [1,03; 1,35]). Tilsvarende tendenser iagttoges for hver af komponenterne kardiovaskulær dødelighed og ikke-fatalt myokardieinfarkt. Disse resultater synes at være i strid med resultaterne fra tidligere undersøgelser med ivabradin hos patienter med koronararteriesygdom.

Eftersom undergruppen af patienter med symptomgivende angina kan svare til den population af patienter, for hvem en af de terapeutiske indikationer for ivabradin aktuelt er godkendt, indledte

-
- 1 MorBidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (Vurdering af morbiditet og mortalitet med I_f -hæmmeren ivabradin hos patienter med koronarsygdom og dysfunktion af venstre ventrikel).
 - 2 Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial (Klinisk undersøgelse vedrørende behandling af systolisk hjertesvigt med I_f -hæmmeren ivabradin).
 - 3 Study assessing the morbidity benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease (Undersøgelse til vurdering af bedringen i morbiditet og mortalitet med I_f -hæmmeren ivabradin hos patienter med koronararteriesygdom).

Europa-Kommissionen den 8. maj 2014 en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 med anmodning om, at agenturet vurderede ovennævnte betænkeligheder og betydningen heraf for benefit/risk-forholdet for de centralt godkendte lægemidler Procoralan og Corlentor. Europa-Kommissionen anmodede agenturet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for disse produkter burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Videnskabelig drøftelse

Resultaterne af SIGNIFY-undersøgelsen blev offentliggjort⁴ mens denne gennemgang foregik og vil blive omhandlet i det følgende.

Der var ingen signifikant forskel i forekomsten af det primære endepunkt mellem ivabradin-gruppen og placebogruppen (hhv. 6,8 % og 6,4 %, HR=1,08, 95 % SI [0,96; 1,20]; p=0,2). Der var heller ikke signifikant forskel mellem de to grupper i forekomsten af komponenterne af det primære sammensatte endepunkt (dødelighed af kardiovaskulære årsager og ikke-fatalt myokardieinfarkt). Der blev desuden ikke iagttaget signifikante forskelle i nogen af de sekundære endepunkter.

Der blev udført flere præspecificerede undergruppeanalyser, og den eneste konstaterede signifikante interaktion var i forekomsten af det primære sammensatte endepunkt hos patienter med angina af CCS (Canadian Cardiovascular Society) klasse \geq II.

Sikkerhedsprofilen var domineret af produktets allerede beskrevne bivirkninger, navnlig alle former for bradykardi (17,9 % for ivabradin mod 2,1 % for placebo) og fosfen (5,3 % for ivabradin mod 0,5 % for placebo). Atrieflimren forekom hos 5,3 % af patienterne på ivabradin mod 3,8 % for patienterne på placebo.

Ivabradin et specifikt hjertefrekvenssænkende middel og har bevirket symptomatisk bedring i anginasymptomer hos patienter med stabil koronararteriesygdom. En stor undersøgelse hos patienter med koronararteriesygdom og dysfunktion af venstre ventrikel (BEAUTIFUL-undersøgelsen) viste ingen fordel i kardiovaskulært udfald. I SIGNIFY-undersøgelsen hos patienter med koronararteriesygdom uden klinisk hjerteinsufficiens, som fik doser højere end de nu godkendte, var der heller ikke tegn på gavnlig virkning i form af kardiovaskulært udfald, men en lille signifikant forhøjet risiko for kardiovaskulært udfald hos patienter med symptomgivende angina i en præspecificeret analyse. Da den absolutte risiko er baseret på 69 hændelser, er der kun begrænset mulighed for yderligere analyse til identifikation af de medvirkende risikofaktorer.

En faktor, der tilsyneladende medvirker til den øgede risiko for kardiovaskulære hændelser i SIGNIFY-undersøgelsen, er den høje startdosis og maksimaldosis, som er over den aktuelt godkendte maksimale dosis, men dette forklarer ikke fuldstændig resultaterne. Hos patienter, der blev titreret til den maksimale dosis på 10 mg to gange dagligt i SIGNIFY-undersøgelsen (højere end den aktuelt godkendte dosis 7,5 mg to gange dagligt), indtrådte de fleste endepunkter, mens patienterne var på den højeste dosis. Patienter, der blev eksponeret for 10 mg dosen, syntes at have højere risiko for et kardiovaskulært endepunkt end patienter, der ikke blev eksponeret for 10 mg dosen, vurderet ved en tidsmodel. Den højere dosis på 10 mg kan desuden tænkes at forklare den højere forekomst af bradykardi i SIGNIFY-undersøgelsen end i de andre store undersøgelser med ivabradin, BEAUTIFUL og SHIFT. Patienter, der fik 10 mg, havde højere risiko for bradykardi end de, der ikke fik det (E=2,54 [1,54; 4,82]), en iagttagelse, der støttes af data fra to små parallelle undersøgelser, hvor der også blev anvendt en dosis på 10 mg. Dette understreger nødvendigheden af at overholde den gældende godkendte dosering.

Skønt en baseline-hjertefrekvens \geq 70 slag pr. min. var inklusionskriterie i SIGNIFY-undersøgelsen, viser BEAUTIFUL-undersøgelsen en signifikant p-værdi for interaktion på det

4 Fox K, et al, Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical failure. N Engl J Med 2014;371:1091-9.

primære sammensatte endepunkt, når patienterne opdeles omkring afskæringsværdien 70 slag pr. min., skønt der kun i undergruppen med hjertefrekvens ≥ 70 var signifikant gavnlig virkning på endepunktet myokardieinfarkt. Anvendelse af denne afskæringsværdi på grundlag af data fra BEAUTIFUL-undersøgelsen er en rimelig måde at ekskludere patienter med formodet højere risiko på.

Sideløbende anvendelse af diltiazem/verapamil (som desuden har yderligere hjertefrekvenssænkende virkning) og stærke CYP3A4-hæmmere har ligeledes vist sig at øge forekomsten af hændelser med bradykardi og risikoen for myokardieinfarkt. Sideløbende behandling frarådes på nuværende tidspunkt, hvilket dog bør skærpes til en kontraindikation for at minimere risikoen for klinisk relevante interaktioner.

Den øgede forekomst af bradykardi i sammenhæng med den iagttagne øgede kardiovaskulære risiko ved behandling med den højere initialdosis og maksimaldosis (som i SIGNIFY-undersøgelsen) eller ved sideløbende anvendelse af diltiazem/verapamil og/eller stærke CYP3A4-hæmmere tyder på, at hjertefrekvensen ikke bør reduceres i større omfang. Dette støttes yderligere af nogle af dataene, der viser, at der ved hjertefrekvens < 50 slag pr. min. er tendens til større kardiovaskulær risiko. Der er derfor grund til at seponere eller nedtitrere ivabradin, hvis hjertefrekvensen kommer under 50 slag pr. min. Som sikkerhedsforanstaltning bør optitrering kun ske, hvis den initiale dosis er veltolereret, og den hvilende hjertefrekvens forbliver over 60 slag pr. min.

Andre faktorer kunne ikke direkte sættes i forbindelse med højere kardiovaskulær risiko.

Hyppigheden af atrieflimren var større end beskrevet i den nuværende produktinformation. Atrieflimren var imidlertid ikke forbundet med større risiko for udfald, da forholdet mellem antallet af patienter med atrieflimren og patienter med et efterfølgende endepunkt var det samme i ivabradin-gruppen som i placebo-gruppen. Alligevel bør overvågningen af patienterne for atrieflimren styrkes.

I endnu en klinisk undersøgelse vurderedes virkningen af grapefrugtjuice på farmakokinetikken af ivabradin. Der sås moderat interaktion med en stigning på 2,3 gange i eksponeringen for ivabradin ved daglig indtagelse af 600 ml (200 ml tre gange dagligt) i 3 dage. Da det er vigtigt at sikre, at patienten ikke eksponeres for højere dosis af ivabradin end anbefalet, bør den eksisterende advarsel om sideløbende indtagelse af grapefrugtjuice skærpes for at undgå potentiel farmakokinetisk interaktion.

Den gavnlige virkning af symptomatisk bedring af angina anses for klinisk relevant. Resultaterne af SIGNIFY understreger imidlertid, at produktinformationen eksplicit bør nævne, at anvendelse af ivabradin hos patienter ved koronararteriesygdom er uden gavnlig virkning på det kardiovaskulære udfald og kun vil have virkning på angina pectoris-symptomer.

Foruden til koronararteriesygdom er ivabradin på nuværende tidspunkt også indiceret til behandling af kronisk hjerteinsufficiens på grundlag af resultaterne fra den tidligere SHIFT-undersøgelse. Den potentielle betydning af resultaterne fra SIGNIFY for indikationen hjerteinsufficiens blev taget i betragtning, men de to populationer afviger væsentligt med hensyn til underliggende kardial funktion og tilstedeværelse eller fravær af klinisk hjerteinsufficiens. Desuden blev der anvendt lavere dosis og en anden titreringsmetode i SHIFT-undersøgelsen end i SIGNIFY-undersøgelsen. Ingen af de faktorer, der blev påvist i SIGNIFY-undersøgelsen, havde betydning for den gavnlige virkning af ivabradin, der blev iagttaget i SHIFT-undersøgelsen. Overordnet findes resultaterne af SIGNIFY-undersøgelsen derfor ikke at have betydning for indikationen hjerteinsufficiens.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal foretage en undersøgelse af lægemiddelanvendelse, der beskriver anvendelsesmønstret for ivabradin og overholdelsen af risikominimeringsforanstaltningerne. Denne undersøgelse skal være en multinational retrospektiv

kohorteundersøgelse, der indsamler data fra journalresuméer (chart review) for patienter med kronisk stabil angina pectoris, som sættes i behandling med ivabradin i rutinemæssig klinisk praksis i udvalgte europæiske lande. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodes om inden for de aftalte frister at indsende den endelige protokol for undersøgelsen af lægemiddelanvendelse. På grund af, at der i SIGNIFY-undersøgelsen er anvendt højere doser end de godkendte, og at dette ikke fuldt ud forklarer undersøgelsens resultater, fandtes det væsentligt for benefit/risk-forholdet at vurdere effektiviteten af de nye risikominimeringsforanstaltninger, hvorfor undersøgelsen af lægemiddelanvendelse gøres til en betingelse for markedsføringstilladelsen.

Foranstaltninger til risikominimering

Produktinformationen for Corlentor og Procoralan blev revideret, så den indeholder følgende:

- Ved symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris er det kun patienter med en hjertefrekvens på ≥ 70 slag pr. min, der bør sættes i behandling. Behandlingen bør seponeres, hvis der ikke er bedring i anginasymptomerne i løbet af 3 måneder.
- Skærpelse af anbefalingen om ikke at overskride den godkendte dosering.
- Sideløbende behandling med moderate CYP3A4-hæmmere med hjertefrekvensnedsættende virkning såsom diltiazem eller verapamil er nu kontraindiceret.
- Der tilføjes advarsler om måling af hjertefrekvens, manglende gavnlige virkning på klinisk udfald og atrieflimren.
- Samtidig indtagelse af grapefrugtjuice frarådes nu pga. potentialet for farmakokinetisk interaktion, der medfører øget eksponering for ivabradin.

PRAC stillede krav om endnu et tiltag til risikominimering: Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udsende en meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren (DHPC), der oplyser de ordinerende læger om ændringerne i produktinformationen.

Desuden skal der foretages en undersøgelse af lægemiddelanvendelse, der beskriver karakteristika for brugere af ivabradin og anvendelsesmønstret og vurderer overholdelsen af risikominimeringsforanstaltningerne.

Samlet konklusion

På grundlag af samtlige ved proceduren gennemgåede data og råd fra den videnskabelige rådgivende gruppe konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for Procoralan/Corlentor fortsat er positivt i betragtning af ændringerne i produktinformationen og under forudsætning af de vedtagne risikominimeringsforanstaltninger og supplerende lægemiddelovervågningsaktiviteter.

Begrundelse for anbefalingen

Eftersom

- PRAC behandlede den procedure, som var indledt af Europa-Kommissionen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for Procoralan og Corlentor (ivabradin),
- PRAC gennemgik alle oplysninger fra markedsføringstilladelsesindehaveren om sikkerheden og virkningen af ivabradin, herunder resultaterne af SIGNIFY-undersøgelsen, samt udtalelsen fra den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende kardiovaskulære sygdomme,
- PRAC bemærkede, at data fra SIGNIFY-undersøgelsen viste, at ivabradin ikke har gavnlig virkning på det kardiovaskulære udfald hos patienter med koronararteriesygdom uden klinisk hjerteinsufficiens, og at dets anvendelse derfor kun har fordel som symptomatisk behandling,
- PRAC bemærkede desuden en lille, men signifikant stigning i den kombinerede risiko for kardiovaskulær død og ikke-fatalt myokardieinfarkt hos en undergruppe af patienter med symptomatisk angina i SIGNIFY-undersøgelsen. Endepunktets enkelte komponenter var ikke signifikant forhøjet. Ivabradin var desuden forbundet med væsentligt højere risiko for bradykardi. Det er PRAC's opfattelse, at de doser, der blev anvendt i SIGNIFY-undersøgelsen, ikke fuldt ud forklarer disse resultater,
- PRAC fandt, at de iagttagne forhøjede risici kan minimeres ved at styrke anbefalingen om ikke at overskride den godkendte dosering, ved at udelukke patienter med hvilende hjertefrekvens < 70 slag pr. minut, som forventes at have højere risiko, ved at anbefale seponering ved manglende bedring i anginasymptomer i løbet af tre måneder og ved at kontraindicere sideløbende anvendelse af verapamil og diltiazem,
- PRAC tog desuden til efterretning, at forekomsten af atrieflimren er højere end tidligere kendt, og konkluderede, at patienter i behandling med ivabradin bør overvåges for at minimere risikoen for atrieflimren. Ved opståen af atrieflimren under behandlingen bør fordelene og risiciene ved fortsat behandling med ivabradin nøje overvejes,
- PRAC konkluderede, at der er klinisk relevante fordele ved symptomatisk behandling af angina pectoris med ivabradin,

er PRAC af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for ivabradin fortsat er positivt i betragtning af ændringerne i produktinformationen og under forudsætning af de vedtagne foranstaltninger til risikominimering og supplerende lægemiddelovervågning,

anbefalede PRAC ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Corlentor og Procoralan.

2. - Detaljeret redegørelse for de videnskabelige afvigelser fra PRAC's anbefaling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilsluttede CHMP sig anbefalingens overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelse.

CHMP fandt det nødvendigt, at der i punkt 4.8 af produktresuméet indsættes en erklæring, som afspejler forekomsten af atrieflimren i SIGNIFY-undersøgelsen. Der blev desuden indført yderligere præciseringer i brevet til sundhedspersoner (DHPC).

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilsluttede CHMP sig PRAC's overordnede videnskabelige konklusioner og er af den opfattelse, at markedsføringstilladelserne for Corlentor og Procoralan bør ændres.