

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

1. - Recomendación del PRAC

Información general

Ivabradina es un medicamento que reduce la frecuencia cardíaca, con acción específica sobre el nódulo sinusal y sin efectos sobre los tiempos de conducción intraauricular, auriculoventricular o intraventricular, la contractilidad miocárdica ni la repolarización ventricular.

En octubre de 2005 se concedió la autorización de comercialización a Procoralan y Corlontor (ambos contienen ivabradina) para la indicación «tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica en pacientes con ritmo sinusal normal que presentan intolerancia o una contraindicación al uso de beta-bloqueantes».

Basándose en los datos de eficacia y seguridad procedentes de los estudios disponibles después de la autorización de comercialización inicial, incluyendo el estudio BEAUTIFUL¹, la indicación se amplió en octubre de 2009 para incluir la combinación con beta-bloqueantes en pacientes con angina no controlada adecuadamente con una dosis óptima de beta-bloqueante y con una frecuencia cardíaca > 60 lpm. En la angina, habitualmente la dosis inicial recomendada de ivabradina es de 5 mg dos veces al día. Después de 3 a 4 semanas de tratamiento, la dosis se puede incrementar a 7,5 mg dos veces al día en función de la respuesta terapéutica.

En febrero de 2012, basándose en los resultados del estudio SHIFT², ivabradina se aprobó en la Unión Europea para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Está indicación atañe al uso en la insuficiencia cardíaca crónica de clase II a IV de la New York Heart Association (NYHA) con disfunción sistólica, en pacientes en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca \geq 75 lpm, en combinación con el tratamiento estándar incluido el tratamiento con beta-bloqueantes o cuando el tratamiento con beta-bloqueantes está contraindicado o no se tolera.

El 30 de abril de 2014, la EMA recibió del TAC un comunicado con los resultados preliminares del estudio SIGNIFY³. El SIGNIFY es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, en función de episodios, que se diseñó para comprobar la hipótesis de que la bradicardización provocada por ivabradina reduce las tasas de episodios cardiovasculares (CV) en pacientes con arteriopatía coronaria (AC) estable. En este estudio se utilizaron dosis de ivabradina superiores a las recomendadas actualmente en la información sobre el producto (dosis inicial en SIGNIFY: 7,5 mg dos veces al día [5 mg dos veces al día para pacientes > 75 años], que puede incrementarse hasta 10 mg dos veces al día).

En el conjunto de la población (n = 19 102), ivabradina no tuvo un efecto significativo sobre el criterio de valoración combinado principal (CVCP) o sus componentes individuales (muerte por causas CV e infarto de miocardio no mortal). Sin embargo, en el subgrupo preespecificado de pacientes con angina sintomática (n = 12 049), se observó un aumento estadísticamente significativo del CVCP (CRI = 1,18; IC del 95 % [1,03 - 1,35]). Aunque no alcanzaron la significación estadística, se observaron tendencias similares en los componentes individuales de muerte por causas CV e infarto de miocardio (IM) no mortal. Estos resultados aparentemente contradicen los resultados de estudios previos con ivabradina en pacientes con AC.

¹ Evaluación de la morbimortalidad del inhibidor de la corriente If ivabradina en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda.

² Ensayo sobre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con el inhibidor de la corriente If ivabradina.

³ Estudio para evaluar los beneficios sobre la morbimortalidad del inhibidor de la corriente If ivabradina en pacientes con arteriopatía coronaria.

Dado que el subgrupo de pacientes con angina sintomática puede corresponder a la población de pacientes para la cual está actualmente aprobada una de las indicaciones terapéuticas de ivabradina, la Comisión Europea inició el 8 de mayo de 2014 un procedimiento en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) N° 726/2004 y solicitó a la Agencia que evaluara estas cuestiones y su efecto sobre la relación beneficio/riesgo de los medicamentos autorizados por el procedimiento centralizado Procoralan y Corlentor. La Comisión Europea solicitó el dictamen de la Agencia sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse la autorización de comercialización de dichos productos.

Debate científico

Los resultados del estudio SIGNIFY se publicaron⁴ mientras se estaba realizando esta revisión y se comentan más adelante.

No hubo una diferencia significativa en la incidencia del criterio de valoración principal entre el grupo de ivabradina y el grupo de placebo (6,8 % y 6,4 %, respectivamente; CRI = 1,08, IC del 95 % [0,96 - 1,20]; p = 0,2). De la misma forma, no se produjeron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de los componentes del CVCP (muerte por causas CV e IM no mortal). Tampoco se observaron diferencias significativas en ninguno de los criterios de valoración secundarios.

Se llevaron a cabo varios análisis de subgrupos preespecificados y la única interacción significativa identificada fue la incidencia del CVCP en los pacientes con angina de clase \geq II de la Canadian Cardiovascular Society (CCS).

El perfil de seguridad se ajustó mayoritariamente a las reacciones adversas ya descritas para el producto, en especial todas las formas de bradicardia (17,9 % con ivabradina frente a 2,1 % con placebo) y fosfenos (5,3 % con ivabradina frente a 0,5 % con placebo). Se produjo fibrilación auricular (FA) en el 5,3 % de los pacientes tratados con ivabradina frente al 3,8 % de los pacientes tratados con placebo.

Ivabradina, un medicamento específico que reduce la frecuencia cardíaca, ha demostrado que mejora los síntomas de la angina en pacientes con AC estable. Un extenso estudio en pacientes con AC y disfunción ventricular izquierda (estudio BEAUTIFUL) no mostró beneficios en términos de resultados CV. El estudio SIGNIFY en pacientes con AC sin insuficiencia cardíaca clínica, en el que se utilizaron dosis superiores a las aprobadas actualmente, tampoco demostró beneficios en términos de resultados CV, aunque en un análisis preespecificado sí se observó un aumento pequeño, aunque significativo, del riesgo de episodios CV en pacientes con angina sintomática. Como el riesgo absoluto se basó en 69 episodios, las posibilidades de un posterior análisis para identificar los factores que contribuyen al riesgo son limitadas.

Aunque no explica por completo los resultados, un factor que contribuye al riesgo de episodios CV parece ser la elevada dosis inicial y la dosis máxima utilizada en el estudio SIGNIFY, que supera la dosis máxima aprobada actualmente. En los pacientes a los que se aumentó paulatinamente la dosis hasta un máximo de 10 mg dos veces al día en el estudio SIGNIFY (mayor que la dosis máxima aprobada actualmente de 7,5 mg dos veces al día), la mayoría de los episodios se produjeron en la dosis más alta. Los pacientes expuestos a la dosis de 10 mg tuvieron un riesgo mayor de sufrir un episodio CV, en comparación con los pacientes no expuestos a dicha dosis, basándose en una evaluación de modelos en el tiempo. Además, la dosis más alta, de 10 mg, podría aclarar la mayor incidencia de bradicardia en el estudio SIGNIFY, en comparación con los otros grandes estudios realizados con ivabradina: BEAUTIFUL y SHIFT. Los pacientes expuestos a la dosis de 10 mg mostraron, respecto a los no expuestos a esa dosis, un riesgo mayor de bradicardia (E = 2,54 [1,54 - 4,82]), observación respaldada por los datos de dos pequeños estudios en paralelo que también

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

utilizaron dosis de 10 mg. Esto refuerza la necesidad de cumplir con la posología actualmente autorizada.

Aunque uno de los criterios de inclusión en el estudio SIGNIFY fue una frecuencia cardíaca basal ≥ 70 lpm, los datos del estudio BEAUTIFUL indican un valor de p significativo para la interacción para el CVCP, cuando los pacientes se dividían según un valor umbral de 70 lpm; sin embargo, solo se observó un efecto beneficioso significativo para el criterio de valoración de IM en el subgrupo de frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm. La aplicación de dicho valor umbral basado en los datos del estudio BEAUTIFUL es una medida razonable para excluir pacientes con un riesgo probablemente mayor.

Se ha demostrado también que el uso concomitante de diltiazem/verapamilo (que tienen también un efecto bradicardizante adicional) y de inhibidores potentes del CYP3A4 aumenta la incidencia de episodios de bradicardia y el riesgo de IM. Aunque dicha combinación actualmente se considera desaconsejable, debería alcanzar la categoría de contraindicación, a fin de minimizar el riesgo de interacciones clínicamente relevantes.

El aumento de la incidencia de bradicardia relacionada con el aumento observado de riesgo CV durante el tratamiento con una dosis inicial y una dosis máxima más altas (como en el estudio SIGNIFY) o con el uso concomitante de diltiazem/verapamilo o inhibidores potentes de la CYP3A4, indica que la frecuencia cardíaca no debe reducirse en exceso. Esto está también respaldado por ciertos datos que indican que una frecuencia cardíaca < 50 lpm se asocia a una tendencia a un mayor riesgo CV. Por tanto, está justificado interrumpir el tratamiento con ivabradina o disminuir la dosis si la frecuencia cardíaca baja de 50 lpm. A modo de precaución, solo se debe aumentar la dosis si la dosis inicial es bien tolerada y la frecuencia cardíaca en reposo se mantiene por encima de 60 lpm.

Los demás factores no estarían directamente relacionados con el aumento del riesgo CV.

La frecuencia de fibrilación auricular (FA) fue superior a la indicada actualmente en la información sobre el producto. No obstante, la FA no estuvo relacionada con el aumento del riesgo de episodios, ya que los pacientes con FA en relación con la proporción de pacientes con un episodio posterior fueron similares para ivabradina y para placebo. No obstante, debe reforzarse la monitorización de los pacientes para detectar FA.

En otro estudio clínico en el que se evaluó el efecto del zumo de pomelo sobre la farmacocinética de ivabradina, la ingestión de 600 ml diarios repartidos en tres tomas de 200 ml durante 3 días produjo un grado de interacción moderado, con una exposición a ivabradina 2,3 veces superior. Dada la importancia de garantizar que el paciente no esté expuesto a dosis de ivabradina más altas de las recomendadas, la advertencia actual sobre la ingestión concomitante de zumo de pomelo debería reforzarse para evitar una posible interacción farmacocinética.

El efecto beneficioso de la mejoría sintomática de la angina se considera de relevancia clínica. Sin embargo, los resultados del estudio SIGNIFY subrayan la necesidad de indicar expresamente en la información sobre el producto que ivabradina no aporta beneficios respecto a los resultados CV en pacientes con AC y solo tiene un efecto sobre los síntomas de la angina de pecho.

Además de estar indicada en la AC, ivabradina está actualmente indicada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, basándose en los resultados del estudio SHIFT anterior. Se tomó en consideración el posible impacto de los resultados del estudio SIGNIFY en la indicación de insuficiencia cardíaca, pero las dos poblaciones son sustancialmente distintas en lo que se refiere a la función cardíaca subyacente y la presencia o ausencia de insuficiencia cardíaca clínica. Además, en el estudio SHIFT se utilizó una dosis menor y un método de ajuste posológico distinto, comparado con el estudio SIGNIFY. Ninguno de los factores identificados en el estudio SIGNIFY influyó en el efecto beneficioso de ivabradina que se observó en el estudio SHIFT. Por tanto, se

consideró que, en general, los resultados del estudio SIGNIFY no tienen consecuencias para la indicación de insuficiencia cardíaca.

El TAC realizará un estudio de utilización del fármaco para describir las características de los usuarios de ivabradina, así como para especificar los patrones de uso de ivabradina y el cumplimiento de las medidas de minimización del riesgo. Será un estudio de cohortes retrospectivo internacional que recopilará datos extraídos de historias clínicas (análisis de registros) de pacientes con angina de pecho crónica estable que inicien el tratamiento con ivabradina como práctica clínica habitual en determinados países europeos. Se solicita al TAC que presente, en los plazos acordados, el protocolo final del estudio de utilización del fármaco. Puesto que la dosis superior a la aprobada que se utilizó en el estudio SIGNIFY no puede explicar por completo los resultados del estudio, se consideró un elemento clave para la relación beneficio/riesgo evaluar la eficacia de las nuevas medidas de minimización del riesgo y, por tanto, este estudio de utilización del fármaco se ha impuesto como una condición para la autorización de comercialización.

Medidas de minimización del riesgo

La información sobre el producto de Corlantor y Procoralan se revisó para incluir lo siguiente:

- El tratamiento sintomático de la angina de pecho estable crónica solo debe iniciarse en pacientes con una frecuencia cardíaca ≥ 70 lpm. El tratamiento debe interrumpirse si los síntomas de la angina no mejoran en 3 meses.
- Se refuerza la recomendación de no superar la posología autorizada.
- El tratamiento concomitante con inhibidores moderados de la CYP3A4 con efecto bradicardizante, como diltiazem o verapamilo, está ahora contraindicado.
- Se añaden advertencias respecto a la medición de la frecuencia cardíaca, la ausencia de beneficios en cuanto a resultados clínicos y la fibrilación auricular.
- Ahora no se recomienda la ingestión concomitante de zumo de pomelo, debido a las posibles interacciones farmacocinéticas resultantes en un aumento de la exposición a ivabradina.

El PRAC ha solicitado medidas adicionales de minimización del riesgo. El TAC deberá distribuir una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC) para informar a los médicos de las modificaciones realizadas en la información sobre el producto.

Además, se llevará a cabo un estudio de utilización del fármaco para describir las características de los usuarios de ivabradina y los patrones de uso y evaluar el cumplimiento de las medidas de minimización del riesgo.

Conclusiones generales

Sobre la base de todos los datos evaluados durante el procedimiento y contando con la opinión del grupo de asesoramiento científico, el PRAC concluyó que la relación beneficio/riesgo de Procoralan/Corlantor continúa siendo favorable, teniendo en cuenta los cambios en la información sobre el producto y sujeta a la adopción de medidas de minimización del riesgo y a actividades adicionales de farmacovigilancia.

Motivos para la recomendación

Considerando que

- El PRAC ha evaluado Procoralan y Corlantor (ivabradina) según el procedimiento establecido en el artículo 20 del Reglamento (CE) N° 726/2004, iniciado por la Comisión Europea.
- El PRAC ha revisado todos los datos presentados por el TAC sobre la seguridad y eficacia de ivabradina, incluyendo los resultados del estudio SIGNIFY, así como las opiniones del grupo de asesoramiento científico cardiovascular.
- El PRAC ha observado que los datos del estudio SIGNIFY muestran que ivabradina no tiene un efecto beneficioso sobre las respuestas cardiovasculares en pacientes con arteriopatía coronaria sin insuficiencia cardíaca clínica y, por tanto, su uso solo es beneficioso para el tratamiento sintomático.
- El PRAC ha señalado también que se observó un aumento pequeño, aunque significativo, del riesgo combinado de muerte por causas cardiovasculares e infarto de miocardio no mortal en un subgrupo de pacientes con angina sintomática en el estudio SIGNIFY. Los componentes individuales de criterio de valoración combinado no aumentaron de forma significativa. Ivabradina se asoció también a un aumento significativo del riesgo de bradicardia. El CHMP opina que la dosis superior a la aprobada que se utilizó en el estudio SIGNIFY no puede explicar por completo estos resultados.
- El PRAC consideró que el aumento de los riesgos observado puede minimizarse reforzando la recomendación de no superar la posología autorizada, excluyendo a pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo < 70 lmp (que probablemente tengan un riesgo mayor), recomendando la interrupción del tratamiento si los síntomas de la angina no mejoran en 3 meses y contraindicando el uso concomitante de verapamilo y diltiazem.
- El PRAC también tuvo en consideración los datos sobre la incidencia de fibrilación auricular, que es superior a la reconocida previamente, y concluyó que se debe monitorizar a los pacientes tratados con ivabradina para detectar la aparición de fibrilación auricular, a fin de minimizar el riesgo. Si aparece fibrilación auricular durante el tratamiento, deberán sopesarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con ivabradina.
- El PRAC concluyó que el tratamiento sintomático de la angina de pecho con ivabradina tiene beneficios clínicamente relevantes.

El PRAC es, por tanto, de la opinión de que la relación beneficio/riesgo de ivabradina continúa siendo favorable, teniendo en cuenta los cambios en la información sobre el producto y sujeta a la adopción de medidas de minimización del riesgo y a actividades complementarias de farmacovigilancia.

El PRAC, en consecuencia, ha recomendado la modificación de los términos de la autorización de comercialización para Corlantor y Procoralan.

2. - Explicación detallada de las diferencias científicas respecto a la recomendación del PRAC

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP estuvo de acuerdo con las conclusiones científicas y los motivos generales para la recomendación.

El CHMP consideró necesario añadir texto en la sección 4.8 del Resumen de las Características del Producto para reflejar la incidencia de la fibrilación auricular en el estudio SIGNIFY. También se introdujeron aclaraciones adicionales en la DHPC.

Dictamen del CHMP

El CHMP, tras tener en cuenta la recomendación del PRAC, coincide con las conclusiones científicas globales del PRAC y considera que las autorizaciones de comercialización de Corlentor y Procoralan deben modificarse.