

Annexe IV

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

1. - *Recommandation du PRAC*

Informations générales

L'ivabradine est un agent qui diminue la fréquence cardiaque avec un effet spécifique sur le nœud sinusal, mais sans effet sur les temps de conduction intra-auriculaire, auriculoventriculaire ou intraventriculaire, ni sur la contractilité myocardique ou la repolarisation ventriculaire.

Procoralan et Corlentor (contenant tous deux de l'ivabradine) ont reçu une autorisation de mise sur le marché en octobre 2005 pour l'indication «traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal, présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêtabloquants».

Sur la base des données d'efficacité et de sécurité des études qui sont devenues disponibles après l'autorisation de mise sur le marché initiale, notamment l'étude BEAUTIFUL¹, l'indication a été étendue en octobre 2009 pour inclure l'association aux bêtabloquants chez les patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquant, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. Dans l'angor, la dose initiale d'ivabradine habituellement recommandée est de 5 mg deux fois par jour (b.i.d.). Après trois à quatre semaines de traitement, la dose peut être portée à 7,5 mg deux fois par jour, en fonction de la réponse thérapeutique.

En février 2012, l'ivabradine a été approuvée pour le traitement de l'insuffisance cardiaque dans l'Union européenne sur la base des résultats de l'étude SHIFT². Cette indication concerne le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe II à IV selon la New York Heart Association (NYHA) avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant des bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.

Le 30 avril 2014, l'EMA a reçu de la part du titulaire de l'AMM une communication sur les résultats préliminaires de l'étude SIGNIFY³. L'étude SIGNIFY est une étude multicentrique, randomisée, en groupes parallèles et en double aveugle, contrôlée par placebo, guidée par les événements, qui a été conçue pour tester l'hypothèse selon laquelle la diminution de la fréquence cardiaque par l'ivabradine réduit les taux d'événements cardiovasculaires chez les patients coronariens stables. Cette étude a utilisé des doses d'ivabradine supérieures à celles actuellement recommandées dans les informations sur le produit (dose initiale dans SIGNIFY: 7,5 mg deux fois par jour [5 mg deux fois par jour pour les patients âgés de plus de 75 ans], qui pouvaient être augmentées jusqu'à 10 mg deux fois par jour).

Dans la population des patients randomisés (n=19 102), l'ivabradine n'a pas modifié significativement le critère d'évaluation combiné principal, ni ses composantes individuelles (mortalité cardiovasculaire et infarctus du myocarde non fatal). Par contre, dans le sous-groupe prédéfini de patients présentant un angor symptomatique (n=12 049), une augmentation statistiquement significative du critère combiné principal a été observée (RR=1,18; IC à 95 % [1,03-1,35]). Bien que non statistiquement significatives, des tendances similaires ont été

1 Pour «MorBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction» (évaluation de la morbi-mortalité de l'inhibiteur du canal If ivabradine chez les patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche).

2 Pour «Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial» (étude du traitement de l'insuffisance cardiaque systolique par l'inhibiteur du canal If ivabradine).

3 Pour «Study assessInG the morbi-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary arterY disease» (étude évaluant les bénéfices de l'inhibiteur du canal If ivabradine en termes de morbi-mortalité chez les patients coronariens).

observées pour les composantes individuelles, à savoir la mortalité cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde non fatal. Ces résultats semblent contradictoires avec ceux des précédentes études menées sur l'ivabradine chez les patients coronariens.

Étant donné que le sous-groupe de patients présentant un angor symptomatique pourrait correspondre à la population de patients pour lesquels une des indications thérapeutiques de l'ivabradine est actuellement approuvée, la Commission européenne a lancé le 8 mai 2014 une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et a demandé à l'Agence d'évaluer les problèmes cités plus haut et leur impact sur le rapport bénéfice/risque des médicaments Procoralan et Corlentor autorisés par la procédure centralisée. La Commission européenne a demandé à l'Agence de rendre un avis sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché pour ces produits.

Discussion scientifique

Les résultats de l'étude SIGNIFY ont été publiés⁴ pendant que cet examen était en cours et sont commentés ci-dessous.

Aucune différence significative n'a été observée dans l'incidence du critère d'évaluation principal entre le groupe ivabradine et le groupe placebo (respectivement 6,8 % et 6,4%; RR=1,08, IC à 95% [0,96-1,20]; p=0,2). De même, aucune différence significative entre ces deux groupes n'a été observée dans les incidences des composantes du critère combiné principal (mortalité cardiovasculaire et infarctus du myocarde non fatal). Il n'y a pas eu non plus de différences significatives observées dans chacun des critères d'évaluation secondaires.

Plusieurs analyses ont été effectuées sur des sous-groupes prédéfinis, et la seule interaction significative identifiée concernait l'incidence du critère combiné principal chez les patients avec angor de classe \geq II selon la classification de la Canadian Cardiovascular Society (CCS).

Le profil de sécurité était dominé par des effets indésirables déjà décrits pour le produit, notamment toutes formes de bradycardie (17,9 % sous ivabradine contre 2,1 % sous placebo) et phosphènes (5,3 % sous ivabradine contre 0,5 % sous placebo). Une fibrillation auriculaire est apparue chez 5,3 % des patients sous ivabradine contre 3,8 % des patients sous placebo.

L'ivabradine, un agent bradycardisant spécifique, a permis d'obtenir une amélioration symptomatique des symptômes de l'angor chez les patients coronariens stables. Une étude de grande envergure menée chez des patients coronariens avec dysfonction ventriculaire gauche (l'étude BEAUTIFUL) n'a pas pu mettre en évidence de bénéfice prouvé en termes d'événements cardiovasculaires. De même, les résultats de l'étude SIGNIFY menée chez des patients coronariens sans insuffisance cardiaque clinique, à une dose supérieure à celle actuellement approuvée, n'ont montré aucun effet bénéfique sur les événements cardiovasculaires, mais ils ont mis en évidence une petite augmentation, significative, du risque d'événements cardiovasculaires pour les patients présentant un angor symptomatique dans une analyse prédéfinie. Comme le risque absolu est basé sur 69 événements, les possibilités d'analyse complémentaire pour identifier les facteurs de risque contributifs sont limitées.

Bien qu'il n'explique pas entièrement les résultats obtenus, un des facteurs pouvant expliquer l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires semble être la dose initiale élevée et la dose maximale utilisée dans l'étude SIGNIFY, dépassant la dose maximale actuellement approuvée. Chez les patients titrés à la dose maximale de 10 mg b.i.d. dans l'étude SIGNIFY (supérieure à celle actuellement approuvée, à savoir 7,5 mg b.i.d.), la majorité des critères d'évaluation sont

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

survenus à la dose la plus élevée. Les patients exposés à la dose de 10 mg semblaient présenter un risque accru d'événement cardiovasculaire par rapport aux patients non exposés à cette même dose, sur la base d'une évaluation du modèle dans le temps. De plus, la dose plus élevée de 10 mg pourrait expliquer l'incidence plus élevée des bradycardies observée au cours de l'étude SIGNIFY par rapport à d'autres études de grande envergure portant sur l'ivabradine, BEAUTIFUL et SHIFT. Les patients exposés à une dose de 10 mg comparativement à ceux non exposés à cette même dose présentaient un risque accru de bradycardie ($E=2,54 [1,54-4,82]$), observation confortée par les données de deux études parallèles de petite envergure utilisant également la dose de 10 mg. Cela souligne la nécessité de se conformer à la posologie autorisée courante.

Bien qu'une fréquence cardiaque de base ≥ 70 bpm ait été un critère d'inclusion dans l'étude SIGNIFY, les données de l'étude BEAUTIFUL indiquent une valeur p significative pour l'interaction concernant le critère d'évaluation combiné principal lorsque les patients se répartissent autour de la valeur limite de 70 bpm, même si un effet bénéfique significatif a été observé seulement pour le critère «infarctus du myocarde» dans le sous-groupe de patients présentant une fréquence cardiaque ≥ 70 . L'application de cette valeur limite sur la base des données de l'étude BEAUTIFUL est une mesure raisonnable pour exclure les patients chez lesquels le risque est probablement majoré.

L'utilisation concomitante avec du diltiazem/vérapamil (qui ont également un effet bradycardisant supplémentaire) et des inhibiteurs puissants du CYP3A4 s'est également avérée augmenter l'incidence des événements de type bradycardies et le risque d'infarctus du myocarde. Le traitement concomitant est actuellement déconseillé, mais il faut renforcer cette mise en garde et la faire évoluer en contre-indication afin de minimiser le risque d'interactions cliniquement pertinentes.

L'incidence accrue des bradycardies en rapport avec le risque cardiovasculaire accru observé sous traitement avec la dose initiale et la dose maximale plus élevées (comme dans l'étude SIGNIFY), ou sous traitement concomitant par diltiazem/vérapamil ou par des inhibiteurs puissants du CYP3A4, indique que la fréquence cardiaque ne devrait pas être aussi fortement réduite. Cette conclusion est corroborée par certaines des données qui indiquent qu'une fréquence cardiaque < 50 bpm est associée à une tendance à l'augmentation du risque cardiovasculaire. Il est par conséquent justifié d'interrompre le traitement par l'ivabradine ou de la titrer moins fortement si la fréquence cardiaque descend en dessous de 50 bpm. Par mesure de prudence, la titration à la hausse ne doit intervenir que si la dose initiale est bien tolérée et que la fréquence cardiaque de repos reste au-dessus de 60 bpm.

D'autres facteurs n'ont pas pu être directement associés à un risque cardiovasculaire accru.

La fréquence des fibrillations auriculaires était plus élevée que celle actuellement décrite dans les informations sur le produit. Cependant, la fibrillation auriculaire n'a pas été associée à un risque d'effets accru car la proportion de patients présentant une fibrillation auriculaire par rapport à ceux présentant un critère d'évaluation ultérieur était similaire que les patients soient sous ivabradine ou sous placebo. Néanmoins, les informations sur le suivi des patients concernant la fibrillation auriculaire devront être renforcées.

Dans une autre étude clinique évaluant l'impact du jus de pamplemousse sur la pharmacocinétique de l'ivabradine, une consommation de 600 ml à raison de 200 ml trois fois par jour pendant 3 jours, un niveau d'interaction modéré a été observé avec une augmentation d'un facteur 2,3 de l'exposition à l'ivabradine. Du fait de l'importance de veiller à ce que les patients ne soient pas exposés à une dose d'ivabradine supérieure à celle recommandée, la mise en garde actuellement existante sur la prise concomitante de jus de pamplemousse doit être renforcée pour éviter une éventuelle interaction pharmacocinétique.

L'effet bénéfique que représente l'amélioration symptomatique de l'angor est considéré comme cliniquement pertinent. Cependant, les résultats de SIGNIFY soulignent la nécessité d'indiquer clairement dans les informations sur le produit que l'utilisation de l'ivabradine chez les patients coronariens n'apporte pas de bénéfices sur les événements cardiovasculaires et qu'elle n'aura un effet que sur les symptômes de l'angor.

En plus de son indication dans la maladie coronarienne, l'ivabradine est également actuellement indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique, sur la base des résultats de l'étude SHIFT antérieure. L'impact potentiel des résultats de SIGNIFY dans l'indication «insuffisance cardiaque» a été pris en compte, mais les deux populations sont sensiblement différentes en termes de fonction cardiaque sous-jacente et de présence ou non d'insuffisance cardiaque clinique. Par ailleurs, une dose inférieure et une méthode de titration différente ont été utilisées dans l'étude SHIFT par rapport à l'étude SIGNIFY. Aucun des facteurs identifiés dans l'étude SIGNIFY n'a eu un impact sur l'effet bénéfique de l'ivabradine observé dans l'étude SHIFT. Il y a donc lieu de considérer que globalement, les résultats de l'étude SIGNIFY n'ont pas d'influence sur l'indication «insuffisance cardiaque».

Le titulaire de l'AMM réalisera une étude d'utilisation du médicament afin de décrire les caractéristiques des utilisateurs de l'ivabradine, décrivant aussi les modes d'utilisation de l'ivabradine et le respect des mesures de minimisation des risques. Il s'agira d'une étude de cohorte multinationale rétrospective qui recueillera des données à partir de l'examen des dossiers médicaux de patients atteints d'angor stable chronique débutant un traitement par ivabradine en pratique clinique de routine dans une sélection de pays européens. Le titulaire de l'AMM est invité à soumettre dans les délais impartis le protocole d'étude final de l'étude d'utilisation du médicament. Compte tenu du fait que la dose supérieure à celle approuvée utilisée dans l'étude SIGNIFY n'expliquait pas complètement les résultats de l'étude, il a été jugé essentiel pour le rapport bénéfice-risque d'évaluer l'efficacité des nouvelles mesures de minimisation des risques, et c'est pourquoi cette étude d'utilisation du médicament est imposée comme condition de l'autorisation de mise sur le marché.

Mesures de minimisation des risques

Les informations sur le produit pour Corlentor et Procoralan ont été révisées pour inclure ce qui suit:

- Dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique, le traitement ne doit être instauré que chez les patients présentant une fréquence cardiaque ≥ 70 bpm. Le traitement doit être interrompu si les symptômes de l'angor ne s'améliorent pas dans un délai de 3 mois.
- Le renforcement de la recommandation de ne pas dépasser la posologie autorisée.
- Le traitement concomitant par des inhibiteurs modérés du CYP3A4 qui ont des propriétés bradycardisantes, tels que le diltiazem ou le vérapamil, est désormais contre-indiqué.
- L'ajout de mises en garde sur la mesure de la fréquence cardiaque, l'absence de bénéfice sur les résultats cliniques, et la fibrillation auriculaire.
- L'utilisation concomitante du jus de pamplemousse est désormais déconseillée en raison du risque d'interaction pharmacocinétique entraînant une exposition accrue à l'ivabradine.

Une activité de minimisation des risques supplémentaire a été demandée par le PRAC. Le titulaire de l'AMM doit distribuer une communication directe aux professionnels de la santé («Direct Healthcare Professional Communication», DHPC) afin d'informer les prescripteurs des modifications apportées aux informations sur le produit.

De plus, une étude d'utilisation du médicament doit être réalisée pour décrire les caractéristiques des utilisateurs de l'ivabradine, les modes d'utilisation et évaluer le respect des mesures de minimisation des risques.

Conclusion générale

Sur la base de l'ensemble des données évaluées pendant la procédure et des conseils formulés par le groupe consultatif scientifique, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de Procoralan/Corlentor demeure favorable compte tenu des modifications des informations sur le produit et sous réserve des mesures de minimisation des risques et de l'activité de pharmacovigilance supplémentaire convenue.

Motifs de la recommandation

Considérant que

- le PRAC a examiné Procoralan et Corlantor (ivabradine) dans le cadre de la procédure prévue à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 ouverte par la Commission européenne;
- le PRAC a passé en revue toutes les données fournies par le titulaire de l'AMM sur la sécurité et l'efficacité de l'ivabradine, y compris les résultats de l'étude SIGNIFY, ainsi que les avis exprimés par le groupe consultatif scientifique chargé des questions dans le domaine cardiovasculaire;
- le PRAC a constaté que les données de l'étude SIGNIFY ont montré que l'ivabradine n'a pas d'effet bénéfique sur les événements cardiovasculaires chez les patients coronariens sans insuffisance cardiaque clinique, et, par conséquent, son utilisation n'est bénéfique que pour un traitement symptomatique;
- le PRAC a également constaté une augmentation modeste, mais significative, du risque combiné de décès cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde non fatal chez un sous-groupe de patients présentant un angor symptomatique dans l'étude SIGNIFY. Les composantes individuelles du critère d'évaluation ne montraient pas d'augmentations significatives. L'ivabradine était également associée à un risque significativement accru de bradycardie. Le PRAC est d'avis que la dose, supérieure à celle approuvée, utilisée dans l'étude SIGNIFY, n'explique pas complètement ces résultats;
- le PRAC a estimé que les risques accrus observés peuvent être minimisés en renforçant la recommandation de ne pas dépasser la posologie autorisée, en excluant les patients présentant une fréquence cardiaque de repos < 70 bpm chez lesquels le risque est probablement majoré, en recommandant l'interruption du traitement en l'absence d'amélioration des symptômes de l'angor dans un délai de 3 mois et en contre-indiquant l'utilisation concomitante de vérapamil et de diltiazem;
- le PRAC a en outre examiné les données sur l'incidence des fibrillations auriculaires, qui est supérieure à celle antérieurement connue, et a conclu que les patients sous ivabradine doivent être étroitement surveillés pour détecter l'apparition éventuelle d'une fibrillation auriculaire, afin de minimiser le risque de fibrillation auriculaire. Si une fibrillation auriculaire se développe en cours de traitement, les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement par l'ivabradine doivent être soigneusement reconsidérés;
- le PRAC a conclu que le traitement symptomatique de l'angor par l'ivabradine apporte des bénéfices cliniquement pertinents,

le PRAC est donc d'avis que le rapport bénéfice/risque de l'ivabradine reste favorable eu égard aux modifications des informations sur le produit et sous réserve des mesures de minimisation des risques et des activités de pharmacovigilance supplémentaires convenues.

Le PRAC a dès lors recommandé la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour Corlantor et Procoralan.

2. - Explication détaillée des différences scientifiques par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP a approuvé les conclusions scientifiques générales ainsi que les motifs de la recommandation.

Le CHMP a estimé nécessaire d'introduire une mention dans la rubrique 4.8 du résumé des caractéristiques du produit reflétant l'incidence de la fibrillation auriculaire observée dans l'étude SIGNIFY. Des précisions supplémentaires ont également été apportées dans la DHPC.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions scientifiques générales du PRAC et estime que les autorisations de mise sur le marché pour Corlantor et Procoralan doivent être modifiées.