

Dodatak IV

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

1. - Preporuke PRAC-a

Pozadinske informacije

Ivabradin je lijek za snižavanje frekvencije srca sa specifičnim djelovanjem na sinusne čvorove i bez djelovanja na intraatrijalno, atrioventrikularno ili vremena intraventrikularnog provođenja, mijokardijalnu kontraktivnost ili ventrikularnu repolarizaciju.

Za lijekove Procoralan i Corlentor (oboje sadrže ivabradin) izdano je odobrenje za stavljanje lijekova u promet u listopadu 2005. za indikaciju „simptomatsko liječenje kronične stabilne angine pektoris u bolesnika s normalnim sinusnim ritmom, imaju kontraindikaciju ili netoleranciju na beta blokatore“.

Na temelju djelotvornosti i podataka za sigurnu primjenu iz ispitivanja koja su postala dostupna nakon prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet uključujući i ispitivanje BEAUTIFUL¹, indikacija je proširena u listopadu 2009. kako bi se uključila kombinacija beta blokatora u bolesnika čija se angina ne kontrolira primjereni optimalnom dozom beta blokatora i čija je frekvencija srca >60 bpm. U slučaju angine, uobičajena preporučena doza ivabradina je 5 mg dva puta na dan (b.i.d.). Nakon tri do četiri tjedna liječenja, doza se može povećati na 7,5 mg dva puta na dan ovisno o terapijskom odgovoru.

U veljači 2012., ivabradin je odobren za liječenje zatajenja srca u Europskoj uniji na temelju rezultata ispitivanja SHIFT². Ova se indikacija odnosi na primjenu u slučaju kroničnog zatajenja srca kategorije II do IV prema Američkoj kardiološkoj udruzi iz New Yorka (eng.. *New York Heart Association* (NYHA)) sa sistoličkom disfunkcijom, u bolesnika sa sinusnim ritmom sa frekvencijom srca ≥ 75 bpm, u kombinaciji sa standardnom terapijom, uključujući terapiju beta blokatorima ili ako je terapija beta blokatorima kontraindicirana ili se ne podnosi.

Dana 30. travnja 2014., EMA je zaprimila od nositelja odobrenja komunikaciju o preliminarnim rezultatima ispitivanja SIGNIFY³. SIGNIFY je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim grupama, kontrolirano placebom i potaknuto događajima, koje je dizajnirano za testiranje hipoteze da snižavanje frekvencije srca s ivabradinom smanjuje učestalost kardiovaskularnih (CV) događaja u bolesnika sa stabilnom bolesti koronarnih arterija (CAD). Ovo je ispitivanje koristilo doze ivabradina veće od trenutno preporučenih u informacijama o lijeku (početna doza u ispitivanju SIGNIFY: 7,5 mg dva puta na dan [5 mg dva puta na dan u slučaju starosti bolesnika >75 godina], koja se može povećati do 10 mg dva puta na dan).

U cjelokupnoj populaciji (n=19102), ivabradin primarnu kompozitnu završnu točku (PCE) ili na njezine individualne komponente (CV smrt i nesmrtonosni infarkt miokarda). No, u prethodno navedenoj podgrupi bolesnika sa simptomatičnom anginom (n=12049), uočeno je statistički značajno povećanje u PCE (HR=1,18; 95%CI [1,03-1,35]). Iako nije postignut statistički značaj, slični su trendovi uočeni za individualne komponente CV smrti i nesmrtonosnog infarkta miokarda (MI). Ovi se nalazi čine kontradiktornima s nalazima prethodnih ispitivanja ivabradina u bolesnika s CAD-om.

1 Ocjena morbiditeta i mortaliteta uzročnog inhibitora ivabradina u bolesnika s koronarnom bolesti i disfunkcijom lijeve klijetke.

2 Ispitivanje liječenja sistoličkog zatajenja srca liječeno uzročnim inhibitorom ivabradina.

3 Ispitivanje koje je ocjenjivalo omjer koristi morbiditeta i mortaliteta uzročnog inhibitora ivabradina u bolesnika s bolesti koronarne arterije.

Uzimajući u obzir da podgrupa bolesnika sa simptomatičnom anginom može odgovarati populaciji bolesnika za koju je jedna od terapijskih indikacija ivabradina trenutno odobrena, Europska komisija pokrenula je 8. svibnja 2014. godine postupak sukladno članku 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, te je zatražila od Agencije da procjeni prethodno navedene razloge za zabrinutost i njihov učinak na omjer koristi i rizika za središnje odobrene lijekove Procortalan i Corlentor. Europska komisija zatražila je od Agencije da iznese svoje mišljenje o tome treba li se odobrenje za stavljanje u promet ovih lijekova zadržati, izmijeniti, suspendirati ili povući.

Znanstveni zaključci

Rezultati ispitivanja SIGNIFY objavljeni su⁴ dok je ovaj pregled bio u tijeku, a izloženi su niže u tekstu.

Nije uočena značajna razlika u incidenciji primarne završne točke između grupe koja je primala ivabradin i grupe koja je primala placebo (6,8% odnosno 6,4%; HR=1,08, 95% CI [0,96 -1,20]; p=0,2). Također nije bilo značajnih razlika između dvije grupe u incidencijama komponenti primarne složene završne točke (smrti uzrokovana CV-om i nesmrtonosan MI). Značajne razlike nisu uočene u niti jednoj sekundarnoj završnoj točki.

Provedeno je nekoliko analiza unaprijed definiranih podgrupa, te je jedina značajna interakcija identificirana u incidenciji primarne složene završne točke angine u klasi \geq II bolesnika sukladno Kanadskom kardiovaskularnom udruženju (Canadian Cardiovascular Society (CCS)).

Sigurnosnim profilom dominirale su nuspojave već opisane za ovaj lijek, odnosno svi oblici bradikardije (17,9% bolesnika koji su primali ivabradin u odnosu na 2,1% bolesnika koji su primali placebo) i fosfene (5,3% bolesnika koji su primali ivabradin u odnosu na 0,5% bolesnika koji su primali placebo). Arterijska fibrilacija (AF) nastupila je u 5,3% bolesnika koji su primali ivabradin u odnosu na 3,8% bolesnika koji su primali placebo.

Ivabradin, specifično sredstvo za snižavanje frekvencije srca, pokazao je simptomatička poboljšanja u simptomima angine u bolesnika sa stabilnim CAD-om. Veliko ispitivanje u bolesnika sa CAD-om i disfunkcijom lijeve klijetke (ispitivanje BEAUTIFUL) nije moglo demonstrirati koristi u smislu CV ishoda. Ispitivanjem SIGNIFY provedenim u bolesnika oboljelih od CAD-a bez kliničkog zatajenja srca primjenom doza većih od trenutno odobrenih također nisu utvrđene koristi u smislu ishoda CV-a, no demonstrirano je malo značajno povećanje rizika u ishodu CV-a za bolesnike sa simptomatičnom anginom u unaprijed specificiranoj analizi. Budući da se apsolutan rizik temelji na 69 događaja, ograničene su mogućnosti daljnje analize za identifikaciju čimbenika koji doprinose riziku.

Iako u potpunosti ne objašnjava nalaze, čini se da velika početna doza i maksimalna doza primijenjena u ispitivanju SIGNIFY, koja premašuje trenutno odobrenu maksimalnu dozu, doprinose povećanom riziku od događaja CV-a. U bolesnika titriranih na maksimalnu dozu od 10 mg b.i.d. u ispitivanju SIGNIFY (veća doza od trenutno odobrene doze od 7,5 mg b.i.d.), većina završnih točaka nastupila je u najvišoj dozi. Čini se da su bolesnici izloženi maksimalnoj dozi od 10 mg bili izloženi povećanom riziku od završne točke CV-a u usporedbi s bolesnicima koji nisu bili izloženi dozi od 10 mg na temelju ocjene vremenskog modela. Nadalje, veća doza od 10 mg može pojasniti višu incidenciju bradikardije tijekom ispitivanja SIGNIFY u usporedbi s drugim velikim ispitivanjima provedenima s ivabradinom, BEAUTIFUL i SHIFT. Bolesnici izloženi dozi od 10 mg u odnosu na one koji nisu izloženi dozi od 10 mg pokazali su veći rizik od bradikardije (E=2,54 [1,54-4,82]), pri čemu je opservacija podržana podacima iz dva mala paralelna ispitivanja koja su također koristila dozu od 10 mg. Ovime se naglašava potreba za postupanje u skladu s trenutno odobrenim doziranjem.

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

Iako je osnovna vrijednost za frekvenciju srca od ≥ 70 bpm bio kriterij za uključivanje u ispitivanje SIGNIFY, podaci prikupljeni ispitivanjem BEAUTIFUL ukazuju na značajnu p-vrijednost za interakciju s primarnom složenom završnom točkom ako su bolesnici podijeljeni na graničnu razinu od oko 70 bpm, iako je značajno korisno djelovanje uočeno samo za završnu točku MI-a u podgrupi s frekvencijom srca od ≥ 70 . Primjena takve granice na temelju podataka ispitivanja BEAUTIFUL jest odgovorna mjera za isključivanje bolesnika za koje je izgledno da su izloženi povišenom riziku.

Utvrđeno je da istovremena primjena diltiazema/verapamila (koji također imaju dodatno djelovanje na snižavanje frekvencije srca) i snažnih inhibitora CYP3A4 također povisuje incidenciju događaja bradikardije i rizik od MI-a. Istovremena terapija se trenutno ne preporučuje, no ovo treba naglasiti kao kontraindikaciju kako bi se smanjio rizik od klinički značajnih interakcija.

Povišena incidencija bradikardije u odnosu na povišeni uočeni rizik od CV-a tijekom terapije s povišenom početnom dozom i maksimalnom dozom (kao u ispitivanju SIGNIFY), ili istovremene primjene diltiazema/verapamila ili snažnih inhibitora CYP3A4, ukazuje da se frekvencija srca ne smije prekomjerno snižavati. Ovo je nadalje podržano određenim podacima koji ukazuju da je frekvencija srca od < 50 bpm povezana s trendom prema većem riziku od CV-a. Stoga je opravdano da se terapija ivabradinom prekine ili titrira prema nižim dozama, ako frekvencija srca padne ispod 50 bpm. Kao mjera opreza, titranje prema većoj dozi treba nastupiti samo ako se početna doza dobro podnosi, a frekvencija srca u mirovanju ostaje iznad 60 bpm.

Ostali čimbenici ne mogu se izravno povezati s povišenim rizikom od CV-a.

Učestalost fibrilacije atrijske (AF) bila je veća od trenutno opisane u informacijama o lijeku. No, AF nije povezana s povišenim rizikom ishoda budući da je udio bolesnika s AF u odnosu na udio bolesnika sa narednom završnom točkom bio sličan za ivabradin kao i za bolesnike koji su primali placebo. Bez obzira na to, potrebno je više informacija o praćenju bolesnika s AF-om.

U drugom kliničkom ispitivanju koje je ocjenjivalo utjecaj soka grejpa na farmakokinetiku ivabradina, umjerena razina interakcije uočena je pri unosu doze od 600 ml koja je primjenjivana kao 200 ml tri puta na dan tijekom 3 dana uz 2,3 puta povećanjem u izlaganju ivabradinu. Uzimajući u obzir važnost osiguravanja da se bolesnik ne izlaže većim dozama ivabradina od preporučenih, trenutno postojeće upozorenje o istovremenom unosu soka grejpa treba dodatno naglasiti kako bi se izbjegla moguća farmakokinetička interakcija.

Korist za simptomatičko poboljšanje angine smatra se od kliničkog značaja. No, rezultati ispitivanja SIGNIFY naglašavaju potrebu izričitog navođenja u informacijama o proizvodu da primjena ivabradina u bolesnika s CAD-om nema koristi na ishod CV-a te da će imati učinak samo na simptome angine pektoris.

Uz CAD, ivabradin je trenutno također indiciran za liječenje kroničnog zatajenja srca na temelju rezultata prethodnog ispitivanja SHIFT. Razmotren je potencijalan učinak rezultata ispitivanja SIGNIFY u slučaju indikacije zatajenja srca, no dvije grupe populacije se značajno razlikuju u smislu srčane funkcije u podlozi i prisutnosti ili odsutnosti kliničkog zatajenja srca. Nadalje manja doza i različite metode titranja primijenjene su u ispitivanju SHIFT prilikom usporedbe s ispitivanjem SIGNIFY. Nijedan od čimbenika identificiranih u ispitivanju SIGNIFY nije imao utjecaja na djelovanje ivabradina uočeno u ispitivanju SHIFT. Stoga, smatra se da cjelokupni rezultati ispitivanja SIGNIFY ne utječu na indikaciju zatajenja srca.

Nositelj odobrenja provest će ispitivanje iskoristivosti lijeka kako bi opisao karakteristike korisnika ivabradina, kao i obrasce primjene ivabradina i postupanje u skladu s mjerama smanjivanja rizika. Ovo će biti multinacionalno retrospektivno ispitivanje kohorte kojim će se prikupiti podaci iz apstrakcije medicinske evidencije (pregled kartona) za bolesnika s kroničnom stabilnom anginom pektoris pokrećući liječenje ivabradinom u rutinskoj kliničkoj praksi u odabranim Europskim državama. Od nositelja odobrenja zatraženo je da dostavi unutar dogovorenog vremenskog

ograničenja, završni protokol ispitivanja za ispitivanje iskoristivosti lijeka. Budući da činjenica da je u ispitivanju SIGNIFY korištena veća doza od odobrene nije u potpunosti pojasnila rezultate ispitivanja, ocjena djelotvornosti novih mjera smanjivanja rizika smatrana je ključnom te se stoga ovo ispitivanje iskoristivosti lijeka nameće kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Mjere smanjivanja rizika

Informacije za lijekove Corlantor i Procoralan revidirane su kako bi uključivale sljedeće:

- u slučaju simptomatičnog liječenja kronične stabilne angine pektoris, liječenje treba započeti samo u bolesnika sa HR \geq 70 bpm. Liječenje treba prekinuti ako se simptomi angine ne poboljšaju u roku od 3 mjeseca.
- naglašavanje preporuke da se ne premašuje odobreno doziranje.
- sada je kontraindicirana istovremena terapija s umjerenim inhibitorima CYP3A4 sa svojstvima smanjivanja srčane frekvencije poput diltiazema ili verapamila.
- upozorenja su dodana o mjerenju frekvencije srca, nedostatku koristi o kliničkim ishodima i atrijskoj fibrilaciji.
- sada se ne preporučuje istovremena primjena sa sokom grejpa uslijed moguće farmakokinetičke interakcije koja rezultira u povećanom izlaganju ivabradinu.

PRAC je zatražio dodanu mjeru za smanjivanje rizika. Nositelj odobrenja treba distribuirati Izravno pismo zdravstvenim djelatnicima (DHPC) kako bi obavijestio propisivače o dopunama informacija o lijeku.

Nadalje ispitivanje iskoristivosti lijeka provest će se kako bi se opisale značajke korisnika ivabradina, obrasci primjene i ocjena postupanja u skladu s mjerama za smanjivanje rizika.

Cjelokupan zaključak

Na temelju ukupnosti svih podataka ocjenjenih tijekom postupka i na osnovu savjeta znanstvene savjetodavne skupine, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijek Procoralan/Corlantor ostaje povoljan uzimajući u obzir dopune informacija o proizvodu, te je predmetom mjera za smanjivanje rizika i dodatnim usuglašenim mjerama na području farmakovigilancije.

Razlozi za preporuku

Budući da

- je PRAC razmotrio lijekove Procoralan i Corlentor (ivabradin) u postupku u skladu sa člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, pokrenutim od strane Europske komisije.
- je PRAC pregledao sve podatke dostavljene od strane nositelja odobrenja o sigurnosti i djelotvornosti ivabradina, uključujući rezultate ispitivanja SIGNIFY, kao i mišljenja iznijeta od strane kardiovaskularna znanstvene savjetodavne skupine.
- je PRAC napomenuo kako podaci iz ispitivanja SIGNIFY potvrđuju da ivabradin nema povoljan utjecaj na koronarne arterije bolesnika bez kliničkog zatajenja srca, i stoga uporaba je od koristi samo za simptomatičnu terapiju.
- je PRAC također uočio maleno ali značajno povećanje u kombiniranom riziku kardiovaskularne smrti i nesmrtonosnog infarkta miokarda u podgrupi bolesnika sa simptomatičnom anginom u ispitivanju SIGNIFY. Pojedine komponente završne točke nisu se značajno povećale. Ivabradin je također povezan sa značajno povišenim rizikom od bradikardije. PRAC je mišljenja da veće doze od odobrenih korištene u ispitivanju SIGNIFY ne pojašnjavaju u potpunosti ove rezultate.
- je PRAC zaključio da se uočeni povišeni rizik može smanjiti dodatnim naglašavanjem preporuke da se ne premašuje doziranje, isključujući bolesnike s frekvencijom srca u mirovanju < 70 bpm, za koje je izglednije da su izloženi većem riziku, preporučujući prekid liječenja u odsutnosti poboljšanja simptoma angine u roku od 3 mjeseca i kontraindiciranjem istovremene primjene verapamila i diltiazema.
- je PRAC detaljno razmotrio podatke o incidenciji atrijske fibrilacije, koji su više od prepoznatih, i zaključio da se bolesnici liječeni ivabradinom trebaju kontrolirati kako bi se uočilo nastupanje atrijske fibrilacije sa ciljem smanjivanja rizika od atrijske fibrilacije. Ako se atrijska fibrilacija razvije tijekom liječenja, koristi i rizici od nastavljenog liječenja ivabradinom trebaju se pažljivo odvagnuti.
- PRAC je zaključio da postoje klinički relevantne koristi za simptomatičko liječenje angine pektoris ivabradinom.

Stoga je PRAC mišljenja da omjer koristi i rizika ivabradina ostaje povoljan uzimajući u obzir dopune informacija o proizvodu; te je predmetom mjera za smanjivanje rizika i usuglašenih dodatnih aktivnosti na području farmakovigilancije.

PRAC je stoga preporučio izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka za lijekove Corlentor i Procoralan.

2. - etaljno pojašnjenje znanstvenih razlika u odnosu na preporuku PRAC-a

Nakon pregleda preporuke PRAC-a, CHMP je suglasan sa cjelokupnim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku.

Mišljenje je CHMP-a kako je neophodno u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka uvrstiti izjavu koja opisuje incidenciju atrijske fibrilacije u ispitivanju SIGNIFY. Dodatna pojašnjenja su također uvrštena u DHPC.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je razmotrio preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan sa cjelokupnim znanstvenim zaključcima od strane PRAC-a i mišljenja je da se odobrenje za stavljanje lijeka u promet za lijekove Corlantor i Procoralan treba izmijeniti.