

IV pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

1. - PRAC ieteikums

Pamatinformācija

Ivabradīns ir sirds ritmu samazinošs līdzeklis, ar specifisku iedarbību uz sīnusa mezglu un tas neietekmē ne intraatriālo, atriocentrikulāro vai intraventrikulāro vadīšanas laiku, ne miokarda kontraktilitāti vai ventrikulāro repolarizāciju.

2005. gada oktobrī *Procoralan* un *Corlantor* (abi satur ivabradīnu) tika izsniegta reģistrācijas apliecība indikācijai "hroniskas stabilas stenokardijas simptomātiska ārstēšana pacientiem ar normālu sīnusa ritmu, kuriem ir kontraindicēti beta blokatori vai kuri tos nepanes".

Pamatojoties uz pētījumu, kas kļuva pieejami pēc sākotnējās reģistrācijas apliecības apstiprināšanas, datiem par efektivitāti un drošumu, tostarp *BEAUTIFUL*¹ pētījumu, 2009. gada oktobrī indikācijas tika paplašinātas un tika iekļauta kombinācija ar beta blokatoriem pacientiem, kuru stenokardijas kontrole, lietojot beta blokatoru optimālā devā, nav pietiekama un kuriem sirdsdarbības ātrums ir > 60 sitienu minūtē. Stenokardijas gadījumā parastā ieteicamā ivabradīna sākuma deva ir 5 mg divas reizes dienā (*b.i.d.*). Atkarībā no terapeitiskās atbildes reakcijas pēc trim vai četrām terapijas nedēļām devu var paaugstināt līdz 7,5 mg divas reizes dienā.

2012. gada februārī Eiropas Kopienā ivabradīnu apstiprināja sirds mazspējas ārstēšanai, pamatojoties uz *SHIFT*² pētījuma rezultātiem. Šī indikācija attiecas uz lietošanu pacientiem ar hronisku sirds mazspēju, kuriem pēc Ņujorkas Sirds asociācijas (*New York Heart Association — NYHA*) klasifikācijas ir II līdz IV klase ar sistolisku disfunkciju, pacientiem, kuriem sīnusa ritmā sirdsdarbības ātrums ir ≥ 75 sitieniem minūtē, kombinācijā ar standarta terapiju, tostarp beta blokatoru terapiju, vai gadījumos, kad terapija ar beta blokatoriem ir kontraindicēta vai pacienti tos nepanes.

2014. gada 30. aprīlī no reģistrācijas apliecības īpašnieka *EMA* saņēma informāciju par *SIGNIFY*³ pētījuma provizoriskajiem datiem. *SIGNIFY* ir daudzcentru, nejaušināts, dubultakls, paralēlu grupu, placebo kontrolēts klīnisko notikumu pētījums, kas tika izveidots, lai pārbaudītu hipotēzi, ka ar ivabradīnu pazeminot sirdsdarbības ātrumu, pacientiem ar stabilu koronāro artēriju slimību (*coronary artery disease — CAD*) tiek samazināts kardiovaskulāro (KV) notikumu daudzums. Šajā pētījumā tiek izmantotas lielākas ivabradīna devas par pašlaik zāļu informācijā ieteikto (*SIGNIFY* sākuma deva: 7,5 mg divas reizes dienā (ja vecums > 75 gadi, 5 mg divas reizes dienā), devu var palielināt līdz 10 mg divas reizes dienā).

Visā populācijā ($n = 19\,102$) ivabradīna ietekme uz primāro salikto gala punktu (*primary composite endpoint — PCE*) vai tā atsevišķām daļām (KV nāve un miokarda infarkts bez mirstības) nebija nozīmīga. Tomēr iepriekš noteiktā apakšgrupā, kurā bija iekļauti simptomātiski stenokardijas pacienti ($n = 12\,049$), tika novērots statistiski nozīmīgs *PCE* palielinājums ($HR = 1,18$, 95 %CI [1,03–1,35]). Līdzīgas tendences tika novērotas attiecībā uz parametru KV nāve un miokarda infarkts (MI) bez mirstības atsevišķos komponentos, lai gan tie nerasniedza statistisku

-
- 1 Saslimstības un mirstības izvērtējums pacientiem ar koronāro slimību un kreisā kambara disfunkciju, kuri lieto If impulsa inhibitoru ivabradīnu (*Morbidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction*)
 - 2 Pētījums sistoliskas sirds mazspējas ārstēšanā ar If impulsa inhibitoru ivabradīnu (*Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial*)
 - 3 Pētījums, kurā tiek izvērtēti If impulsa inhibitora ivabradīna saslimstības un mirstības ieguvumi pacientiem ar koronāro artēriju slimību (*Study assessing the morbidity benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease*)

nozīmīgumu. Salīdzinot ar *CAD* pacientu rezultātiem no iepriekšēja pētījuma ar ivabradīnu, šie rezultāti bija pretrunīgi.

Ņemot vērā, ka simptomātisku stenokardijas pacientu apakšgrupa varētu atbilst pacientu populācijai, kurai pašlaik ir apstiprināta viena no ivabradīna terapeitiskajām indikācijām, 2014. gada 8. maijā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu Eiropas Komisija ierosināja procedūru un pieprasīja, lai Aģentūra izvērtē iepriekš minētās šaubas un to ietekmi uz centralizēti reģistrētu zāļu *Procoralan* un *Corlantor* ieguvumu un risku attiecību. Eiropas Komisija pieprasīja, lai Aģentūra sniedz savu viedokli, vai šo zāļu reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāizmaina, jāaptur vai jāatsauc.

Zinātniskā diskusija

Kamēr tika izskatīts šis pārskats, tika publicēti *SIGNIFY* pētījuma rezultāti⁴, un tie ir apspriesti turpmāk.

Salīdzinot ivabradīna grupu un placebo grupu, biežumā netika novērota nozīmīga atšķirība (attiecīgi 6,8 % un 6,4 %, HR = 1,08, 95 % CI [0,96—1,20]; p = 0,2). Arī salīdzinot primārā saliktā galapunkta (nāve, kas saistīta ar KV cēloņiem, un MI bez mirstības) komponentu notikumu skaitu abās grupās, netika novērotas nozīmīgas atšķirības. Nevienā no sekundārajiem galapunktiem netika novērotas nozīmīgas atšķirības.

Tika veiktas vairākas iepriekš noteiktas apakšgrupu analīzes un vienīgā noteiktā nozīmīgā iedarbība bija primārā saliktā galapunkta biežums stenokardijas *CSS* (Kanādas Kardiovaskulārā apvienība — *Canadian Cardiovascular Society*) II ≥ klases pacientiem.

Drošības profilā dominēja šīm zālēm jau aprakstītās blaknes, nozīmīgi visas bradikardijas formas (17,9 % ivabradīnam, salīdzinot ar 2,1 % placebo) un fosfēniem (5,3 % ivabradīnam, salīdzinot ar 0,5 % placebo). 5,3 % pacientu, kuri tika ārstēti ar ivabradīnu, salīdzinot ar 3,8 % pacientu, kuri saņēma placebo, novēroja ātriju fibrilāciju (AF).

Lietojot ivabradīnu, specifiskas sirdsdarbības ātrumu palēninošas zāles pacientiem ar stabilu *CAD*, ir novērots stenokardijas simptomu simptomātisks uzlabojums. Lielā pētījumā ar pacientiem, kuriem ir *CAD* un kreisā kambara disfunkcija (*BEAUTIFUL*), netika novērots KV iznākuma ieguvums. *SIGNIFY* pētījumā pacientiem ar *CAD* bez klīniskas sirds mazspējas, izmantojot lielākas devas par pašlaik apstiprinātajām, arī netika novērots KV iznākuma ieguvums, bet iepriekš noteiktā analīzē pacientiem ar simptomātisku stenokardiju novēroja mazu, nozīmīgu KV iznākuma palielinātu risku. Tā kā kopējais risks tika pamatots ar 69 notikumiem, turpmākas analīzes, lai noteiktu ietekmējošos riska faktoros, iespējas ir ierobežotas.

Lai gan tas pilnīgi neizskaidro konstatējumus, palielinātā KV riska notikumu veicinātāja, iespējams, ir *SIGNIFY* pētījumā lietotā lielā sākuma deva un maksimālā deva, kas bija lielāka par pašlaik apstiprināto maksimālo devu. Pacientiem, kuriem *SIGNIFY* pētījumā tika titrēta maksimālā deva 10 mg b.i.d. (lielāka par pašlaik apstiprināto 7,5 mg b.i.d.), visvairāk gala punktu notikumu tika novērots, saņemot lielāko devu. Pamatojoties uz laika modeļa izvērtēšanu, pacientiem, kuri saņēma 10 mg devu, iespējams, bija lielāks KV gala punkta risks salīdzinājumā ar pacientiem, kuri nesaņēma 10 mg devu. Turklāt lielākā deva — 10 mg — varēja izskaidrot lielāko bradikardijas gadījumu skaitu *SIGNIFY* pētījumā, salīdzinot ar citiem lieliem ivabradīna pētījumiem, — *BEAUTIFUL* un *SHIFT*. Pacientiem, kuri saņēma 10 mg devu, salīdzinot ar pacientiem, kuri nesaņēma 10 mg devu, bija lielāks bradikardijas risks (E = 2,54 [1,54—4,82]); šo novērojumu atbalstīja divu mazu, paralēli norītošu pētījumu dati, kuros arī izmanto 10 mg devu. Tas uzsver nepieciešamību ievērot pašlaik apstiprinātās devas.

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

Lai gan *SIGNIFY* pētījumā iekļaušanas kritērijs bija bāzlinijas sirdsdarbības biežums ≥ 70 sitieniem minūtē, *BEAUTIFUL* pētījuma dati liecina, ka primārajā saliktajā galapunktā novēroja nozīmīgu savstarpējās iedarbības p vērtību, kad pacienti tika sadalīti ap robežu 70 sitienu minūtē, lai gan apakšgrupā ar sirdsdarbības biežumu ≥ 70 sitieniem nozīmīga uzlabojuma iedarbība tika novērota tikai MI galapunktā. Šādu ar sadalījumu pamatotu datu piemērošana, kas iegūti *BEAUTIFUL* pētījumā, ir saprātīgs veids, kā izslēgt pacientus, kuru risks, visticamākais, ir lielāks.

Vienlaicīgi lietojot diltiazemu/verapamilu (kas papildu samazina sirdsdarbības biežumu) un stiprus CYP3A4 inhibitorus, ir pierādīts, ka palielinās bradikardijas notikumu biežums un MI risks. Pašlaik vienlaicīga ārstēšana netiek ieteikta, bet ieteikuma nozīmē ir jāstiprina līdz kontraindikācijai, lai samazinātu klīniski nozīmīgas savstarpējās iedarbības risku.

Palielinātais bradikardijas notikumu biežums saistībā ar novēroto palielināto KV risku, kamēr pacienti tika ārstēti ar lielāku sākotnējo un maksimālo devu (kā *SIGNIFY* pētījumā), vai, vienlaicīgi lietojot diltiazemu/verapamilu vai stiprus CYP3A4 inhibitorus, norāda, ka sirdsdarbības biežumu nedrīkst samazināt pārmērīgi. To vēl atbalsta daži dati, kas liecina, ka sirdsdarbības biežums, kas ir < 50 sitieniem minūtē, ir saistīts ar lielāka KV riska tendenci. Tādēļ attaisnojams, ka ivabradīna lietošana tiek pārtraukta vai tā deva samazināta, ja sirdsdarbības biežums kļūst mazāks par 50 sitieniem minūtē. Kā piesardzības pasākums — devas palielināšanu drīkst veikt tikai, ja sākotnējā deva tiek labi panesta un sirdsdarbības biežums miera stāvoklī ir lielāks par 60 sitieniem minūtē.

Ar lielāku KV risku tieši nevarēja saistīt citus faktorus.

Ātriju fibrilācijas (AF) biežums bija lielāks nekā pašlaik zāļu informācijā aprakstīts. Tomēr AF netika saistīta ar lielāku AF iznākuma risku, jo pacientu daudzums ar AF saistībā ar pacientu proporciju secīgajā galapunktā bija līdzīgs ivabradīnam un placebo pacientiem. Tomēr nepieciešams pastiprināt informācijas novērošanu pacientiem ar AF.

Citā klīniskā pētījumā, kurā tika izvērtēta greipfrūtu sulas ietekme uz ivabradīna farmakokinētiku, pacienti saņēma kopumā 600 ml, kas tika sadalīti pa 200 ml trīs reizes dienā trīs dienu laikā, novēroja vidēju savstarpējās iedarbības līmeni, jo ivabradīna ekspozīcija palielinājās 2,3 reizes. Ņemot vērā, cik svarīgi ir pārlicināties, ka pacients nesāņem lielāku ivabradīna devu par ieteicamo, pašlaik esošais brīdinājums par vienlaicīgu lietošanu ar greipfrūtu sulu ir jāstiprina, lai novērstu iespējamu farmakokinētisku iedarbību.

Simptomātiska stenokardijas uzlabojuma iedarbību uzskata par klīniski nozīmīgu. Tomēr *SIGNIFY* rezultāti norāda uz nepieciešamību zāļu informācijā skaidri norādīt, ka *CAD* pacientiem ivabradīna lietošana neuzlabo KV iznākumus un ietekmē tikai stenokardijas simptomus.

Papildus *CAD* ivabradīns vēl ir indicēts hroniskas sirds mazspējas ārstēšanai, pamatojoties uz iepriekšējā *SHIFT* pētījuma rezultātiem. Tika apsvērta *SIGNIFY* rezultātu iespējamā ietekme uz sirds mazspējas indikāciju, bet abas populācijas bija nozīmīgi atšķirīgas pamatā esošās sirds funkcionēšanas un klīniskās sirds mazspējas esamības vai neesamības ziņā. Vēl *SHIFT* pētījumā, salīdzinot ar *SIGNIFY* pētījumu, tika izmantota mazāka deva un atšķirīga titrācijas metode. Neviens no *SIGNIFY* pētījumā noteiktajiem faktoriem neietekmēja *SHIFT* pētījumā novēroto ivabradīna pozitīvo iedarbību. Tādēļ tika uzskatīts, ka kopumā *SIGNIFY* pētījuma rezultāti neietekmēja sirds mazspējas indikāciju.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks veiks zāļu izmantošanas pētījumu, lai aprakstītu ivabradīna lietotāju īpašības, kā arī ivabradīna lietošanas modeļus un riska mazināšanas pasākumu ievērošanu. Tas būs starptautisks, retrospektīvs, kohortas pētījums, kurā datus apkopos no medicīnas ierakstiem (diagrammas pārskats) pacientiem ar hronisku stabilu stenokardiju, kas kā standarta klīniskajā praksē noteiktās Eiropas valstīs sāks ārstēšanu ar ivabradīnu. Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktajos termiņos ir jāiesniedz zāļu izmantošanas pētījuma galīgais

pētījuma protokols. Tā kā *SIGNIFY* pētījumā izmantotā deva, kas bija lielāka par apstiprināto, pilnībā neizskaidroja pētījuma konstatējumus, ieguvumu un riska attiecībai par galveno tika uzskatīta jauno riska mazināšanas paņēmieni izvērtēšana, tādēļ zāļu izmantošanas pētījums ir noteikts kā nosacījums reģistrācijas apliecības izsniegšanai.

Riska mazināšanas pasākumi

Corlentor un *Procoralan* zāļu informācija tika pārskatīta, lai tajā iekļautu turpmāk minēto.

- Simptomātiski ārstējot hronisku stabilu stenokardiju, ārstēšana ir jāuzsāk tikai pacientiem, kuru sirdsdarbības biežums ir ≥ 70 sitieniem minūtē. Ja stenokardijas simptomi neuzlabojas triju mēnešu laikā, ārstēšana ir jāpārtrauc.
- Rekomendācijas pastiprinājums nedrīkst pārsniegt apstiprināto devu.
- Tagad ir kontrindicēta vienlaicīga ārstēšana ar vidējiem CYP3A4 inhibitoriem ar sirdsdarbības biežumu samazinošām īpašībām, piemēram, diltiazemu un verapamilu.
- Pievienoti brīdinājumi par sirdsdarbības biežuma mērīšanu, klīnisko iznākumu ieguvumu trūkumu un ātriju fibrilāciju.
- Tagad netiek ieteikta vienlaicīga greipfrūtu sulas lietošana, jo palielinātas ivabradīna ekspozīcijas dēļ var rasties farmakokinētiska savstarpējā iedarbība.

PRAC noteica papildu riska mazināšanas pasākumus. Reģistrācijas apliecības īpašnieks izplatīs Veselības aprūpes profesionālo saziņu (*Direct Healthcare Professional Communication — DHPC*), lai izrakstītājus informētu par zāļu informācijas izmaiņām.

Turklāt tiks veikts zāļu lietošanas pētījums, lai aprakstītu ivabradīna lietotāju īpašības, lietošanas modeļus un izvērtētu riska mazināšanas procedūru ievērošanu.

Vispārēji secinājumi

Pamatojoties uz procedūras laikā izvērtēto datu kopumu un onkoloģijas zinātniskās padomdevēju grupas ieteikumiem, *PRAC* secināja, ka, ņemot vērā saskaņotos zāļu apraksta labojumus, riska mazināšanas pasākumus un papildu farmakovigilances darbības, *Procoralan/Corlentor* ieguvumu un risku attiecība joprojām ir labvēlīga.

Ieteikumu pamatojums

Tā kā:

- atbilstoši Eiropas Komisijas ierosinātajai procedūrai saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu *PRAC* izskatīja *Procoralan* un *Corlantor* (ivabradīnu);
- *PRAC* pārskatīja visus reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos datus par ivabradīna drošumu un iedarbīgumu, *SIGNIFY* pētījuma rezultātus, kā arī kardiovaskulārās zinātniskās padomdevēju grupas viedokļus;
- *PRAC* atzīmēja, ka *SIGNIFY* pētījuma datus redzams, ka koronāro artēriju pacientiem bez klīniskas sirds mazspējas ivabradīnam nav labvēlīgas iedarbības uz kardiovaskulārajiem iznākumiem, tādēļ tā lietošana ir labvēlīga tikai simptomātiskai ārstēšanai;
- vēl *PRAC* atzīmēja, ka *SIGNIFY* pētījumā simptomātiskās stenokardijas pacientu apakšgrupā novērots neliels, bet nozīmīgs kardiovaskulārās nāves un miokarda infarkta bez letalitātes kombinētā riska palielinājums. Galapunkta atsevišķie komponenti nebija palielināti nozīmīgi. Vēl ivabradīns bija saistīts ar nozīmīgi lielāku bradikardijas risku. *PRAC* uzskata, ka šīs atradnes pilnībā neizskaidro *SIGNIFY* pētījumā izmantotās devas, kas bija lielākas par apstiprinātajām;
- *PRAC* uzskata, ka novērotos palielinātos riskus var mazināt, pastiprinot rekomendāciju nepārsniegt apstiprināto devu, izslēdzot pacientus ar sirdsdarbības biežumu miera stāvoklī < 70 sitieniem minūtē, kuriem, visticamākais, ir liels risks, ieteicot atcelt ārstēšanu, ja pēc triju mēnešu lietošanas netiek novērota uzlabošanās, un kontrindicējot vienlaicīgu lietošanu ar verapamilu un diltiazēmu;
- *PRAC* vēl izskatīja datus par ātriju fibrilācijas biežumu, kas ir lielāks par iepriekš zināmo, un secināja, ka pacientiem, kuri ir ārstēti ar ivabradīnu, jānovēro ātriju fibrilācijas notikumi, lai mazinātu šo notikumu risku. Ja ārstēšanas laikā pacientam attīstās ātriju fibrilācija, rūpīgi jāizsver turpmākas ārstēšanas ar ivabradīnu ieguvumi un riski;
- *PRAC* secināja, ka simptomātiskas stenokardijas ārstēšanai ar ivabradīnu ir klīniski nozīmīgi ieguvumi.

Tādēļ *PRAC* uzskata, ka, ņemot vērā saskaņotos zāļu apraksta labojumus, riska mazināšanas pasākumi un papildu farmakovigilances darbības, ivabradīna ieguvumu un risku attiecība joprojām ir labvēlīga.

Tādēļ *PRAC* iesaka *Corlantor* un *Procoralan* reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas.

2. - PRAC rekomendācijas zinātnisko atšķirību detalizēts skaidrojums

Pārskatot *PRAC* rekomendāciju, *CHMP* piekrita vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un rekomendācijas pamatojumam.

CHMP uzskatīja, ka zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā ir jāievieto paziņojums, kurā attēlo ātriju fibrilācijas biežumu *SIGNIFY* pētījumā. *DHPC* vēl ierosināja papildu skaidrojumus.

***CHMP* atzinums**

CHMP ir izskatījusi *PRAC* ieteikumus un piekrīt *PRAC* vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem, un uzskata, ka *Corlantor* un *Procoralan* reģistrācijas apliecības ir jāmaina.