

Anexo IV

Conclusões Científicas

Conclusões científicas

1. - Recomendação do PRAC

Informação introdutória

A ivabradina é um agente para a redução da frequência cardíaca com efeito específico no nóculo sinusal e sem efeitos a nível dos tempos de condução intra-auricular, auriculoventricular ou intraventricular, da contractilidade do miocárdio ou da repolarização ventricular.

Foram concedidas autorizações de introdução no mercado ao Procoralan e ao Corlentor (ambos contêm ivabradina) em outubro de 2005 para a indicação “tratamento sintomático da angina de peito crónica estável em doentes com ritmo sinusal normal, que têm uma contra-indicação ou intolerância aos bloqueadores beta”.

Com base nos dados de eficácia e segurança dos estudos que ficaram disponíveis após a autorização de introdução no mercado inicial, incluindo o estudo BEAUTIFUL¹, a indicação foi alargada em outubro de 2009 para incluir a associação com bloqueadores beta em doentes cuja angina esteja inadequadamente controlada com uma dose ótima de bloqueador beta e cuja frequência cardíaca seja >60 bpm. Na angina, a dose inicial usual recomendada de ivabradina é de 5 mg duas vezes por dia (b.i.d.). Após três a quatro semanas de tratamento, a dose poderá ser aumentada para 7,5 mg duas vezes por dia dependendo da resposta terapêutica.

Em fevereiro de 2012, a ivabradina foi aprovada para o tratamento da insuficiência cardíaca na União Europeia com base nos resultados do estudo SHIFT². Esta indicação diz respeito ao uso nas classes II a IV de insuficiência cardíaca crónica da New York Heart Association (NYHA) com disfunção sistólica, em doentes em ritmo sinusal com frequência cardíaca ≥ 75 bpm, em associação com terapia padrão incluindo terapia com bloqueador beta ou quando a terapia com bloqueador beta é contra-indicada ou não tolerada.

Em 30 de abril de 2014, a EMA recebeu do titular da AIM uma comunicação sobre os resultados preliminares do estudo SIGNIFY³. O SIGNIFY é um estudo multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, de grupos paralelos, controlado com placebo, orientado pelos acontecimentos que foram concebidos para testar a hipótese de que a redução da frequência cardíaca com ivabradina reduz as taxas de acontecimentos cardiovasculares (CV) em doentes com doença arterial coronária (DAC) estável. Este estudo utilizou doses de ivabradina superiores às atualmente recomendadas na informação do medicamento (dose inicial no SIGNIFY: 7,5 mg duas vezes por dia [5 mg duas vezes por dia se a idade for \geq a 75 anos], que podia ser aumentada até 10 mg duas vezes por dia).

Na população total (n=19102), a ivabradina não afetou significativamente o parâmetro de avaliação final primário composto (PAFPC) ou as suas componentes individuais (morte CV e enfarte do miocárdio não fatal). Contudo, no subgrupo pré-especificado de doentes sintomáticos com angina (n=12049), observou-se um aumento estatisticamente significativo do PAFPC (HR=1,18; IC 95% [1,03-1,35]). Apesar de não ter alcançado o significado estatístico, observaram-se tendências semelhantes para os componentes individuais de morte CV e enfarte do miocárdio (EM) não fatal. Estes resultados parecem contraditórios com os resultados de estudos anteriores da ivabradina em doentes com DAC.

1 Avaliação de morbilidade-mortalidade do inibidor da corrente If ivabradina em doentes com doença coronária e disfunção ventricular esquerda.
2 Ensaio do tratamento da insuficiência cardíaca sistólica com o inibidor da corrente If ivabradina.
3 Estudo de avaliação dos benefícios a nível de morbilidade-mortalidade do inibidor da corrente If ivabradina em doentes com doença arterial coronária.

Dado que o subgrupo de doentes com angina sintomática poderá corresponder à população de doentes para os quais uma das indicações terapêuticas da ivabradina se encontra presentemente aprovada, a Comissão Europeia iniciou, em 8 de maio de 2014, um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004 e requereu que a Agência avaliasse os problemas *supra* e o seu impacto na relação risco-benefício dos medicamentos autorizados centralmente Procoralan e Corlenter. A Comissão Europeia pediu à Agência para dar o seu parecer sobre se a autorização de introdução no mercado para estes medicamentos deveria ser mantida, alterada, suspensa ou retirada.

Discussão científica

Os resultados do estudo SIGNIFY foram publicados⁴ enquanto esta revisão estava a decorrer e são debatidos mais à frente.

Não se verificou nenhuma diferença significativa na incidência do parâmetro de avaliação final primário entre o grupo da ivabradina e o grupo do placebo (6,8% e 6,4%, respetivamente; HR=1,08, IC 95% [0,96 -1,20]; p=0,2). Também não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos a nível das incidências dos componentes do parâmetro de avaliação final primário composto (morte devido a causas CV e EM não fatal). Também não foram observadas diferenças significativas em nenhum dos parâmetros de avaliação final secundários.

Foram efetuadas várias análises de subgrupos pré-especificadas e a única interação significativa identificada foi a incidência do parâmetro de avaliação final primário composto nos doentes com angina de classe \geq II da Canadian Cardiovascular Society (CCS).

O perfil de segurança foi dominado pelas reações adversas já descritas para o medicamento, nomeadamente todas as formas de bradicardia (17,9% ivabradina vs 2,1% placebo) e fosfenos (5,3% ivabradina vs 0,5% placebo). A fibrilhação auricular (FA) ocorreu em 5,3% dos doentes com ivabradina vs. 3,8% dos doentes com placebo.

A ivabradina, um agente específico para redução da frequência cardíaca, tem demonstrado melhoria sintomática dos sintomas de angina em doentes com DAC estável. Um grande estudo em doentes com DAC e disfunção ventricular esquerda (estudo BEAUTIFUL) não conseguiu demonstrar um benefício em termos do resultado CV. O estudo SIGNIFY em doentes com DAC sem insuficiência cardíaca clínica utilizando doses superiores às presentemente aprovadas também não revelou nenhum benefício em termos do resultado CV, mas demonstrou um pequeno aumento significativo do risco a nível do resultado CV para doentes com angina sintomática numa análise pré-especificada. Dado que o risco absoluto se baseia em 69 acontecimentos, as possibilidades de mais análises para identificar os fatores de risco contribuidores são limitadas.

Apesar de não explicar totalmente os resultados, um contribuidor para o risco aumentado de acontecimentos CV parece ser as elevadas doses inicial e máxima utilizadas no estudo SIGNIFY, que ultrapassam a dose máxima atualmente aprovada. Em doentes ajustados para a dose máxima de 10 mg b.i.d. no estudo SIGNIFY (superior à atualmente aprovada de 7,5 mg b.i.d.), a maioria dos parâmetros de avaliação final ocorreu durante o tratamento com a dose mais elevada. Os doentes expostos à dose de 10 mg pareceram ter um risco aumentado de um parâmetro de avaliação final CV em comparação com os doentes não expostos à dose de 10 mg com base numa avaliação de um modelo temporal. Além disso, a dose mais elevada de 10 mg poderá clarificar a maior incidência de bradicardia durante o estudo SIGNIFY em comparação com outros grandes estudos com ivabradina, BEAUTIFUL e SHIFT. Os doentes expostos à dose de 10 mg *versus* não expostos a 10 mg apresentaram um maior risco de bradicardia (E=2,54 [1,54-4,82]), observação corroborada por dados de dois pequenos estudos paralelos que também utilizaram a dose de 10 mg. Isto destaca a necessidade de respeitar a posologia atualmente autorizada.

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

Embora uma frequência cardíaca basal ≥ 70 bpm tenha sido um critério de inclusão no estudo SIGNIFY, os dados do estudo BEAUTIFUL indicam um valor de p significativo para a interação para o parâmetro de avaliação final primário composto quando os doentes são divididos com base no nível limiar de 70 bpm, apesar de só ter sido observado um efeito benéfico significativo para o parâmetro de avaliação final de EM no subgrupo de frequência cardíaca ≥ 70 . A aplicação de um limiar desse tipo com base nos dados do estudo BEAUTIFUL é uma medida razoável para excluir os doentes que provavelmente têm um maior risco.

Também foi demonstrado que o uso concomitante de diltiazem/verapamilo (que também têm um efeito adicional de redução da frequência cardíaca) e inibidores potentes da CYP3A4 aumenta a incidência de acontecimentos de bradicardia e o risco de EM. Atualmente, o tratamento concomitante não é recomendado mas isso deverá ser reforçado para uma contraindicação para minimizar o risco de interações clinicamente relevantes.

A incidência aumentada de bradicardia em relação ao risco CV aumentado observado durante o tratamento com a dose inicial e a dose máxima mais elevadas (como no estudo SIGNIFY) ou com tratamento concomitante com diltiazem/verapamilo ou inibidores potentes da CYP3A4, indica que a frequência cardíaca não deverá ser amplamente reduzida. Isto é também sustentado por alguns dos dados que indicam que uma frequência cardíaca < 50 bpm está associada a uma tendência para um maior risco CV. Consequentemente justifica-se que a ivabradina seja descontinuada ou que a sua dose seja ajustada para valores mais baixos caso a frequência cardíaca caia para menos de 50 bpm. Como precaução, só se deve ajustar a dose para valores mais elevados caso a dose inicial seja bem tolerada e a frequência cardíaca em repouso permaneça superior a 60 bpm.

Não foi possível relacionar diretamente outros fatores com um maior risco CV.

A frequência de fibrilhação auricular (FA) foi superior à presentemente descrita na informação do medicamento. Contudo, a FA não esteve relacionada com o maior risco de resultados, pois o número de doentes com FA comparativamente ao número de doentes com um parâmetro de avaliação final subsequente foi semelhante para os doentes tratados com ivabradina ou com placebo. Não obstante, é necessário reforçar a monitorização dos doentes relativamente à existência de FA.

Noutro estudo clínico que avaliou o impacto do sumo de toranja na farmacocinética da ivabradina, para uma ingestão de 600 ml obtida com 200 ml três vezes por dia durante 3 dias observou-se um nível de interação moderado com um aumento de 2,3 vezes da exposição à ivabradina. Dada a importância de assegurar que os doentes não são expostos a doses de ivabradina superiores à recomendada, a advertência atualmente existente sobre a ingestão concomitante de sumo de toranja deverá ser reforçada para evitar uma potencial interação farmacocinética.

O efeito benéfico da melhoria sintomática da angina é considerado clinicamente relevante. No entanto, os resultados do SIGNIFY realçam a necessidade de tornar explícito na informação do medicamento que o uso de ivabradina em doentes com DAC não tem nenhum benefício nos resultados CV e só terá efeito a nível dos sintomas de angina do peito.

Para além da DAC, atualmente a ivabradina também é indicada para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica com base nos resultados do estudo anterior SHIFT. Foi considerado o potencial impacto dos resultados do SIGNIFY na indicação de insuficiência cardíaca, mas as duas populações são substancialmente diferentes em termos da função cardíaca subjacente e da presença ou ausência de insuficiência cardíaca clínica. Também se utilizou uma menor dose e um diferente método de ajuste da dose no estudo SHIFT em comparação com o estudo SIGNIFY. Nenhum dos fatores identificados no estudo SIGNIFY teve um impacto no efeito benéfico da ivabradina observado no estudo SHIFT. Por conseguinte considera-se que, globalmente, os resultados do estudo SIGNIFY não têm impacto na indicação de insuficiência cardíaca.

O titular da AIM irá realizar um estudo de utilização do medicamento para descrever as características dos utilizadores da ivabradina, bem como os padrões de uso da ivabradina e a adesão às medidas de minimização dos riscos. Esse será um estudo retrospectivo de coorte multinacional que irá recolher dados de registos médicos (revisão das fichas clínicas) de doentes com angina de peito crónica estável que iniciam o tratamento com ivabradina na prática clínica de rotina em países europeus seleccionados. É solicitado ao titular da AIM que submeta, dentro dos prazos acordados, o protocolo final do estudo de utilização do medicamento. Devido ao facto de a dose superior à aprovada utilizada no estudo SIGNIFY não explicar completamente os resultados do estudo, foi considerado essencial para a relação risco-benefício avaliar a eficácia das novas medidas de minimização dos riscos e portanto é imposto este estudo de utilização do medicamento como uma condição para a autorização de introdução no mercado.

Medidas de minimização dos riscos

A Informação do Medicamento relativa ao Corlontor e ao Procoralan foi revista para incluir o seguinte:

- No tratamento sintomático da angina de peito crónica estável, o tratamento só deverá ser iniciado em doentes com FC \geq 70 bpm. O tratamento deverá ser descontinuado caso os sintomas de angina não melhorem no prazo de 3 meses.
- Reforço da recomendação para não exceder a posologia autorizada.
- O tratamento concomitante com inibidores moderados da CYP3A4 com propriedades de redução da frequência cardíaca como o diltiazem ou o verapamilo é agora contraindicado.
- Adicionadas advertências sobre medição da frequência cardíaca, falta de benefícios a nível dos resultados clínicos e fibrilhação auricular.
- O uso concomitante de sumo de toranja é agora não recomendado devido ao potencial para uma interação farmacocinética que resulta em exposição aumentada à ivabradina.

Foi exigida pelo PRAC uma atividade adicional de minimização dos riscos. O titular da AIM deverá distribuir uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC) para informar os prescritores acerca das alterações à informação do medicamento.

Além disso, deverá ser efetuado um estudo de utilização do medicamento para descrever as características dos utilizadores da ivabradina, os padrões de uso e avaliar a adesão às medidas de minimização dos riscos.

Conclusão geral

Com base na totalidade dos dados avaliados durante o procedimento e no aconselhamento do Grupo Consultivo Científico, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos Procoralan/Corlontor permanece favorável tendo em conta as alterações à informação do medicamento e sujeita às medidas de minimização dos riscos e à atividade adicional de farmacovigilância acordadas.

Fundamentos para a recomendação

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004, iniciado pela Comissão Europeia, relativamente ao Procoralan e ao Corlantor (ivabradina).
- O PRAC reviu todos os dados apresentados pelo titular da AIM sobre segurança e eficácia da ivabradina, incluindo os resultados do estudo SIGNIFY, bem como as opiniões expressas pelo grupo consultivo científico cardiovascular.
- O PRAC referiu que os dados do estudo SIGNIFY mostraram que a ivabradina não tem um efeito benéfico nos resultados cardiovasculares em doentes com doença arterial coronária sem insuficiência cardíaca clínica e portanto o seu uso só é benéfico no tratamento sintomático.
- O PRAC também referiu um pequeno, mas significativo, aumento do risco combinado de morte cardiovascular e enfarte do miocárdio não fatal num subgrupo de doentes sintomáticos com angina no estudo SIGNIFY. Os componentes individuais do parâmetro de avaliação final não foram significativamente aumentados. A ivabradina também foi associada com um risco significativamente maior de bradicardia. O PRAC é da opinião que a dose superior à aprovada utilizada no estudo SIGNIFY não explica completamente estes resultados.
- O PRAC considerou que os riscos aumentados observados podem ser minimizados através do reforço da recomendação para não exceder a posologia autorizada, excluindo os doentes com uma frequência cardíaca em repouso < 70 bpm que provavelmente têm um maior risco, recomendando a descontinuação do tratamento na ausência de melhoria dos sintomas de angina num prazo de 3 meses e contraindicando o uso concomitante de verapamilo e diltiazem.
- O PRAC teve ainda em conta dados sobre a incidência de fibrilhação auricular, que é superior ao anteriormente reconhecido, e concluiu que os doentes tratados com ivabradina deverão ser monitorizados relativamente à ocorrência de fibrilhação auricular para minimizar o risco de fibrilhação auricular. Caso se desenvolva fibrilhação auricular durante o tratamento, os benefícios e os riscos da continuação do tratamento com ivabradina deverão ser cuidadosamente reconsiderados.
- O PRAC concluiu que existem benefícios clinicamente relevantes para o tratamento sintomático da angina de peito com ivabradina.

O PRAC é por conseguinte da opinião que a relação risco-benefício da ivabradina permanece favorável tendo em consideração as alterações à informação do medicamento e sujeita às medidas de minimização dos riscos e às atividades adicionais de farmacovigilância acordadas.

Por conseguinte, o PRAC recomendou a alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado para o Corlantor e para o Procoralan.

2. - Explicação detalhada sobre as diferenças científicas da recomendação do PRAC

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concordou com as conclusões científicas globais e com os fundamentos para a recomendação.

O CHMP considerou necessário introduzir uma afirmação na secção 4.8 do Resumo das Características do Medicamento refletindo a incidência de fibrilhação auricular no estudo SIGNIFY. Foram também introduzidas clarificações adicionais na CDPS.

Parecer do CHMP

O CHMP, tendo considerado a recomendação do PRAC, concorda com as conclusões científicas globais do PRAC e é da opinião que as autorizações de introdução no mercado para o Corlentor e para o Procoralan deverão ser alteradas.