

## **Bilag I**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse samt detaljeret redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra anbefalingen fra PRAC (Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering)**

## Videnskabelige konklusioner og detaljeret redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afgørelserne fra PRAC's anbefaling

### 1 – Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Renin-angiotensinsystemet (RAS) er et hormonsystem, der regulerer blodtrykket og væskebalancen. RAS-aktive stoffer virker ved at blokere forskellige trin i renin-angiotensinsystemet, hvorved de sænker blodtrykket. Mange gældende kliniske retningslinjer anbefaler dem til behandling af hypertension og komplikationerne heraf (herunder akut myokardieinfarkt, venstresidig hjerteinsufficiens og kronisk nyresygdom). RAS-aktive stoffer omfatter angiotensin-konverteringsenzymhæmmere (ACE-hæmmere) såsom benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril og zofenopril), angiotensinreceptorantagonister (ARB) såsom candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan og azilsartan samt direkte reninhæmmere såsom aliskiren.

Konceptet dobbelt RAS-blokering gennem kombineret anvendelse af flere RAS-aktive stoffer blev lanceret sidst i 1990'erne på grundlag af en forsøgsmodel og en hypotese om, at kombineret brug af en ARB og en ACE-hæmmer eller aliskiren kunne give en mere fuldstændig hæmning af RAS, resulterende i bedre blodtrykskontrol og nefrobeskyttende og kardiobeskyttende virkning. I de senere år er der imidlertid kommet nye oplysninger, der rejser tvivl om virkningen og viser sikkerhedsproblemer ved dobbelt RAS-blokering gennem kombineret brug af ACE-hæmmere og ARB eller aliskiren. En metaanalyse foretaget af Makani et al<sup>1</sup> med over 68 000 patienter medførte således betænkelighed ved, at kombination af flere RAS-aktive stoffer kan tænkes at medføre større risiko for hyperkaliæmi, hypotension og nyresvigt end monoterapi med et RAS-aktivt stof. Desuden tyder metaanalyser på, at brug af flere RAS-aktive stoffer ikke nødvendigvis har fordele fremfor brug af et enkelt RAS-aktivt stof hvad angår reduktion af den samlede dødelighed. Det bemærkedes, at Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) i forvejen havde foretaget en gennemgang<sup>2</sup> i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 af produkter indeholdende aliskiren, og herunder havde konkluderet, at disse produkter burde være kontraindiceret hos patienter, der har diabetes mellitus eller moderat til svær nyrefunktionsnedsættelse og er i behandling med ACE-hæmmere eller ARB.

Efter gennemgang af den foreliggende nye evidens fra den videnskabelige litteratur og på baggrund af alvorligheden af de fundne sikkerhedsproblemer indledte den italienske lægemiddelstyrelse (AIFA) en gennemgang i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF af 17. april 2013 ved at indbringe sagen for Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC). AIFA anmodede PRAC om at udtale sig om benefit/risk-forholdet for dobbelt RAS-blokering ved kombineret behandling med ACE-hæmmere, ARB eller aliskiren, og om, hvorvidt der burde foretages regulatoriske indgreb over for markedsføringstilladelserne for de pågældende produkter i denne procedure.

PRAC gennemgik alle foreliggende data, herunder kliniske undersøgelser, metaanalyser og publikationer, besvarelserne fra markedsføringstilladelsesindehaveren samt rapporten fra den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende kardiovaskulære spørgsmål (SAG CVS). PRAC fandt, at omfattende evidens fra store kliniske undersøgelser og metaanalyser konklusivt viser, at behandling med dobbelt RAS-blokering gennem kombineret brug af ACE-hæmmere og ARB eller aliskiren medfører større risiko end monoterapi for bivirkninger, herunder hypotension,

<sup>1</sup> Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2013 Jan 28; 346:f360. doi: 10.1136/bmj.f360.

<sup>2</sup> European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines, 17/02/2012, [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/02/news\\_detail\\_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

hyperkaliæmi og nyresvigt, navnlig hos patienter med diabetisk nefropati. Dette er særlig betænkeligt, fordi disse patienter og patienter med nedsat nyrefunktion i forvejen har tendens til hyperkaliæmi.

PRAC fandt, at de foreliggende data om virkning viser, at dobbelt RAS-blokering ikke er til nævneværdig fordel for den almindelige patientpopulation; dog tyder nogen evidens på, at visse udvalgte patientundergrupper kan have fordel af behandlingen. En række undersøgelser hos patienter med hjerteinsufficiens har således vist, at tillæg af endnu et RAS-aktivt stof kan reducere indlæggelser af sådanne patienter, hvilket anses for et meningsfuldt klinisk endepunkt. PRAC konkluderede derfor, at dobbelt RAS-blokering ikke bør anvendes til rutinemæssig behandling af hjerteinsufficiens, og at det frarådes til den almindelige befolkning, men at det kan være til fordel for visse patienter, hos hvem symptomerne persisterer ved monoterapi, eller som ikke har andre behandlingsmuligheder, hvilket potentielt også gælder patienter med diabetisk nefropati. Behandlingen bør kun finde sted under opsyn af speciallæge og hyppig tæt overvågning af nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

PRAC fandt, at de foreliggende data som helhed tyder på, at de fundne sikkerhedsmæssige problemer og den manglende virkning er en klassevirkning, og at konklusionerne af gennemgangen derfor gælder for alle de aktive stoffer omfattet af proceduren.

PRAC var af den opfattelse, at de problemer, der ved proceduren var konstateret vedrørende sikkerhed og manglende virkning af dobbelt RAS-blokering, kunne håndteres tilfredsstillende gennem ændringer af produktinformationen, uden at der behøvedes yderligere risikominimeringsforanstaltninger. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for alle RAS-aktive stoffer burde revideres i henhold til de konstaterede risici og burde indeholde vejledning til ordinerende læger og patienter. Der blev indsat en advarsel om, at behandling med dobbelt RAS-blokering gennem kombineret brug af ACE-hæmmere og ARB eller aliskiren frarådes og, hvis den anses for ubetinget nødvendig, kun må ske under opsyn af speciallæge og hyppig tæt overvågning af nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. PRAC præciserede på grundlag af data fra ONTARGET-<sup>3</sup> og NEPHRON-D<sup>4</sup>-undersøgelserne, at ACE-hæmmere og ARB ikke bør anvendes i kombination hos patienter med diabetisk nefropati. PRAC var endvidere af den opfattelse, at de gennemgåede yderligere data bekræftede den kontraindikation, der byggede på ALTITUDE<sup>5</sup>-undersøgelsens data om anvendelse af ACE-hæmmere eller ARB sammen med aliskiren hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), og at den også burde indgå i produktinformationen for ARB og ACE-hæmmere. For produkter indeholdende candesartan og valsartan, der også er godkendt til behandling af hjerteinsufficiens, blev der vedtaget supplerende oplysninger om, at behandling med dobbelt RAS-blokering i kombination med end ACE-hæmmere kan være til fordel for visse patienter, som ikke kan få anden behandling for hjerteinsufficiens, forudsat at det sker under opsyn af speciallæge og hyppig tæt overvågning af nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

---

<sup>3</sup> ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

<sup>4</sup> Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes

<sup>5</sup> Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints

## Samlet konklusion

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet for RAS-aktive stoffer fortsat er positivt, også i forbindelse med dobbelt RAS-blokering, under forudsætning af de vedtagne revisioner af produktinformationen.

## Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, der var indledt af Italien på foranledning af ny evidens om virkningen og sikkerheden af dobbelt RAS-blokering gennem kombineret anvendelse af ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren med henblik på at fastslå, om der burde foretages regulerende indgreb over for markedsføringstilladelserne for de produkter, der er omfattet af denne procedure,
- PRAC gennemgik alle foreliggende data, herunder kliniske undersøgelser, metaanalyse og publikationer, besvarelserne fra markedsføringstilladelsesindehaverne samt rapporten fra den videnskabelige rådgivende gruppe vedrørende kardiovaskulære spørgsmål (SAG CVS),
- PRAC fandt, at der er omfattende evidens, navnlig fra ONTARGET-, ALTITUDE- og VA NEPHRON-D-undersøgelserne, der konklusivt viser, at behandling med dobbelt RAS-blokering gennem kombineret anvendelse af ACE-hæmmere, ARB eller aliskiren er forbundet med større risiko end monoterapi for bivirkninger, herunder hypotension, hyperkaliæmi og nyresvigt, navnlig hos patienter med diabetisk nefropati,
- PRAC fandt, at de foreliggende data om virkning viser, at dobbelt RAS-blokering ikke er til nævneværdig fordel for den almindelige patientpopulation, men at visse delpopulationer kan have gavn af behandlingen, forudsat at denne udelukkende finder sted under opsyn af speciallæge og under tæt overvågning af nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk,
- PRAC anså de konstaterede sikkerhedsmæssige problemer og den manglende ekstra virkning af dobbelt RAS-blokering for en klassevirkning, hvorfor konklusionerne fra gennemgangen er gyldige for alle aktive stoffer omfattet af proceduren,
- PRAC var af den opfattelse, at de konstaterede problemer vedrørende sikkerhed og manglende virkning af dobbelt RAS-blokering kan håndteres tilfredsstillende gennem ændringer af produktinformationen, uden at der behøves supplerende risikominimeringsforanstaltninger,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for RAS-aktive stoffer fortsat er positivt under forudsætning af, at produktinformationen revideres med henblik på de problemer, der er forbundet med behandling med dobbelt RAS-blokering. Efter gennemgang af sagen anbefalede PRAC derfor ændring af markedsføringstilladelserne for RAS-aktive midler.

## **2 – Detaljeret videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilsluttede CHMP sig anbefalingens overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelse. CHMP fandt dog, at der behøves supplerende mindre ændringer af den foreslåede ordlyd til produktresuméet. Der blev foretaget ændringer af indikationen hjerteinsufficiens i punkt 4.4 for produkter indeholdende candesartan og i punkt 4.2 og 4.4 for produkter indeholdende valsartan med henblik på yderligere harmonisering af ordlyden for de to stoffer. Desuden blev der foretaget en række typografiske og QRD-relaterede ændringer. Herunder blev de kontraindikationer, der var anbefalet af PRAC, slettet fra punkt 5.1 (den foreslåede placering) og fra punkt 4.4 for aliskiren, da disse allerede blev foreslået i punkt 4.3 og derfor fandtes overflødige. Der blev foretaget tilsvarende ændringer i de nuværende godkendte produktoplysninger i det omfang, det var relevant.

### **CHMP's udtalelse**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilsluttede CHMP sig PRAC's overordnede videnskabelige konklusioner og er af den opfattelse, at markedsføringstilladelseerne for RAS-aktive midler bør ændres.