

#### **Anhang IV**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen, Begründung der Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

### **1 - Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Das Renin-Angiotensin-System (RAS) ist ein Hormonsystem, das den Blutdruck und den Flüssigkeitshaushalt regelt. Auf das RAS einwirkende Stoffe wirken, indem sie verschiedene Stufen des Renin-Angiotensin-Systems blockieren und so den Blutdruck senken. Ihre Anwendung bei der Behandlung der Hypertonie und ihrer Komplikationen (einschließlich akuten Myokardinfarkts, kongestiver Herzinsuffizienz und chronischer Nierenerkrankung) wird in vielen geltenden Leitlinien empfohlen. Auf das RAS einwirkende Stoffe umfassen Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer), wie etwa Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Spirapril, Trandolapril und Zofenopril, Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), wie etwa Candesartan, Telmisartan, Valsartan, Irbesartan, Eprosartan, Olmesartan, Losartan und Azilsartan sowie direkte Renininhibitoren, wie etwa Aliskiren.

Das Konzept einer dualen Blockade des RAS mittels der kombinierten Anwendung mehrerer Stoffe, die auf das RAS einwirken, entstand Ende der 1990er Jahre auf der Grundlage eines experimentellen Modells, bei dem die Hypothese aufgestellt wurde, dass die kombinierte Anwendung eines ARB, eines ACE-Hemmern oder Aliskiren eine vollständigere Blockade des RAS bieten würde, die mit einer verbesserten Kontrolle des Blutdrucks sowie kardio- und nephroprotektiven Wirkungen einhergehen könnte. Neue Daten aus den letzten Jahren werfen allerdings Zweifel bezüglich der Wirksamkeit auf und lassen Sicherheitsprobleme im Zusammenhang mit der Behandlung mittels einer dualen RAS-Blockade durch kombinierte Anwendung von ACE-Hemmern, ARB oder Aliskiren erkennen. Insbesondere warf die Veröffentlichung einer Metaanalyse von Makani et al<sup>1</sup>, die über 68 000 Patienten umfasste, Bedenken auf, dass die Kombination mehrerer auf das RAS einwirkender Stoffe im Vergleich zur Anwendung eines einzelnen auf das RAS einwirkenden Stoffes mit einem erhöhten Risiko für Hyperkaliämie, Hypotonie und Nierenversagen im Zusammenhang stehen könnte. Darüber hinaus legte die Metaanalyse den Schluss nahe, dass die Anwendung mehrerer Stoffe, die auf das RAS-System einwirken, im Hinblick auf die Reduzierung der Gesamt mortalität möglicherweise nicht mehr Nutzen bringt als die Anwendung eines einzelnen auf das RAS-System einwirkenden Stoffes. Es wurde zur Kenntnis genommen, dass der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bereits für Aliskiren enthaltende Arzneimittel eine Prüfung<sup>2</sup> gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 durchgeführt hat und zu dem Schluss kam, dass diese Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus oder moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung, die ACE-Hemmer oder ARB einnehmen, kontraindiziert sein sollen.

Unter Berücksichtigung der neuen verfügbaren Belege aus der wissenschaftlichen Literatur und in Anbetracht der Ernsthaftigkeit der nachgewiesenen Sicherheitsbedenken beschloss die italienische Arzneimittelbehörde (AIFA), am 17. April 2013 eine Prüfung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG des Rates einzuleiten. Sie befasste den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) mit der Angelegenheit und bat den PRAC um die Abgabe einer Empfehlung bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Behandlung mit einer dualen RAS-Blockade mittels der kombinierten Anwendung von ACE-Hemmern, ARB oder Aliskiren und zu der Frage, ob für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der von diesem Verfahren betroffenen Arzneimittel regulatorische Maßnahmen getroffen werden sollten.

<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)

Der PRAC prüfte sämtliche verfügbaren Daten, einschließlich klinischer Prüfungen, Metaanalysen und Veröffentlichungen, die Antworten der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen und den Bericht der wissenschaftlichen Beratungsgruppe für kardiovaskuläre Fragen (SAG CVS). Der PRAC war der Auffassung, dass deutliche Belege aus umfangreichen klinischen Prüfungen und Metaanalysen vorliegen, aus denen eindeutig hervorgeht, dass eine Behandlung mit der dualen RAS-Blockade mittels der kombinierten Anwendung von ACE-Hemmern, ARB oder Aliskiren im Vergleich zur Monotherapie mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse, einschließlich Hypotonie, Hyperkaliämie und Nierenversagen, verbunden ist, insbesondere bei Patienten mit diabetischer Nephropathie. Dies ist besonders besorgniserregend, da diese Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen bereits verstärkt zur Entwicklung einer Hyperkaliämie neigen.

Der PRAC war der Ansicht, dass die verfügbaren Wirksamkeitsdaten darauf hindeuten, dass die Behandlung mit der dualen RAS-Blockade keinen signifikanten Vorteil für die allgemeine Patientenpopulation bringt, obgleich es Hinweise gibt, die darauf schließen lassen, dass einige ausgewählte Patientenuntergruppen von der Behandlung mit der dualen RAS-Blockade profitieren könnten. Insbesondere zeigte eine Reihe von Studien an Patienten mit Herzinsuffizienz, dass die Zugabe eines zweiten auf das RAS-System einwirkenden Stoffes die Krankenhausaufnahmen aufgrund von Herzinsuffizienz bei Patienten mit Herzinsuffizienz reduzieren kann, was als bedeutsamer klinischer Endpunkt erachtet wird. Der PRAC kam daher zu dem Schluss, dass die duale RAS-Blockade nicht routinemäßig in der Behandlung von Herzinsuffizienz angewendet werden sollte und nicht für die allgemeine Patientenpopulation zu empfehlen ist, obwohl sie gewissen Patienten, die unter Anwendung der Monotherapie weiterhin symptomatisch bleiben oder sonst keine alternativen Behandlungen anwenden können, darunter möglicherweise Patienten mit diabetischer Nephropathie, von Nutzen sein könnte. Die Behandlung sollte nur unter der Aufsicht eines Spezialisten und unter engmaschiger Überwachung von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

Der PRAC war der Ansicht, dass die insgesamt verfügbaren Daten deutlich darauf hinweisen, dass es sich bei den identifizierten Bedenken im Hinblick auf die Sicherheit und mangelnde Wirksamkeit um einen Klasseneffekt handelt, und vertrat daher die Auffassung, dass die Schlussfolgerungen der Überprüfung auf alle Wirkstoffe zutreffen, die in dem Verfahren beteiligt sind.

Der PRAC war der Ansicht, dass den im Rahmen dieses Verfahrens identifizierten Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und der mangelnden Wirksamkeit der Behandlung mit einer dualen RAS-Blockade durch Änderungen der Produktinformationen angemessen Rechnung getragen werden könne, ohne dass zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung nötig wären. Daher kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Produktinformationen aller Stoffe, die auf das RAS-System einwirken, überarbeitet werden sollten, um die identifizierten Risiken aufzuzeigen und Patienten und verschreibenden Ärzten Empfehlungen zu bieten. Es wurde ein Warnhinweis eingefügt, um darauf aufmerksam zu machen, dass die Behandlung mit einer dualen RAS-Blockade mittels der kombinierten Anwendung von ACE-Hemmern, ARB oder Aliskiren nicht empfohlen wird, und sie, sofern sie als zwingend notwendig erachtet wird, nur unter der Aufsicht eines Spezialisten und unter engmaschiger Überwachung von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck durchgeführt werden darf. Der PRAC hob auf der Grundlage der ONTARGET<sup>3</sup>- und VA NEPHRON-D<sup>4</sup>-Studien allerdings eindeutig hervor, dass ACE-Hemmer und ARB bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden sollten. Der PRAC war zudem der Ansicht, dass die auf den Daten der ALTITUDE<sup>5</sup>-Studie beruhende Gegenanzeige bezüglich der gleichzeitigen Anwendung von ACE-Hemmern oder ARB mit Aliskiren enthaltenden Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) durch die Prüfung der zusätzlichen Daten bestätigt wurde und auch in die

<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

Produktinformationen von ARB und ACE-Hemmern eingefügt werden sollte. Bezuglich Candesartan und Valsartan enthaltender Arzneimittel, die auch für die Behandlung von Herzinsuffizienz zugelassen sind, wurden ergänzende Informationen vereinbart, um auf die Tatsache hinzuweisen, dass die Behandlung mit einer dualen RAS-Blockade in Kombination mit einem ACE-Hemmer für bestimmte Patienten, die keine anderen Behandlungen gegen Herzinsuffizienz anwenden können, von Nutzen sein kann, vorausgesetzt, sie wird unter der Aufsicht eines Spezialisten und unter der engmaschiger Überwachung von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck durchgeführt.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

## **Übergreifende Schlussfolgerung**

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von auf das RAS einwirkenden Stoffen vorbehaltlich der vereinbarten Überarbeitungen der Produktinformationen weiterhin positiv ist, auch im Rahmen einer Behandlung mit einer dualen RAS-Blockade.

## **Gründe für die Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren, welches von Italien gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund des Vorliegens neuer Belege zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit der dualen RAS-Blockade mittels der kombinierten Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren eingeleitet wurde, um zu ermitteln, ob für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der von diesem Verfahren betroffenen Arzneimittel regulatorische Maßnahmen getroffen werden sollten.
- Der PRAC prüfte sämtliche verfügbaren Daten, einschließlich klinischer Prüfungen, Metaanalysen und Veröffentlichungen, die Antworten der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen und den Bericht der wissenschaftlichen Beratungsgruppe für kardiovaskuläre Fragen.
- Der PRAC war der Auffassung, dass deutliche Belege vorliegen, insbesondere aus der ONTARGET-, ALTITUDE- und VA NEPHRON-D-Studie, aus denen eindeutig hervorgeht, dass eine Behandlung mit einer dualen RAS-Blockade mittels der kombinierten Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Aliskiren im Vergleich zur Monotherapie mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse, einschließlich Hypotonie, Hyperkaliämie und Nierenversagen, verbunden ist.
- Der PRAC war der Ansicht, dass die verfügbaren Wirksamkeitsdaten darauf hinweisen, dass die Behandlung mit einer dualen RAS-Blockade keinen signifikanten Vorteil für die allgemeine Patientenpopulation bringt, obgleich bestimmte Patientenuntergruppen von dieser Behandlung profitieren könnten, sofern sie unter der Aufsicht eines Spezialisten und unter engmaschiger Überwachung von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck durchgeführt wird.
- Der PRAC war der Auffassung, dass es sich bei den identifizierten Bedenken im Hinblick auf die Sicherheit und die mangelnde zusätzliche Wirksamkeit der Behandlung mit einer dualen RAS-Blockade um einen Klasseneffekt handelt und die Schlussfolgerungen aus der Prüfung auf alle Wirkstoffe zutreffen, die von dem Verfahren betroffen sind.
- Der PRAC war der Ansicht, dass den identifizierten Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und der mangelnden zusätzlichen Wirksamkeit der Behandlung mit einer dualen RAS-Blockade durch Änderungen der Produktinformationen angemessen Rechnung getragen werden können, ohne dass zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich wären

gelangte der PRAC daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von auf das RAS einwirkenden Stoffen weiterhin positiv ist, sofern deren Produktinformationen überarbeitet werden, um die Bedenken im Zusammenhang mit der Behandlung mittels einer dualen RAS-Blockade zu berücksichtigen. Nach Prüfung der Angelegenheit empfahl der PRAC daher die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für auf das RAS einwirkende Stoffe.

## **2 – Detaillierte Erklärung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte der CHMP den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Begründungen für die Empfehlung insgesamt zu. Allerdings war der CHMP der Ansicht, dass zusätzliche geringfügige Änderungen des für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgeschlagenen Wortlauts erforderlich wären. Es wurden Änderungen des Anwendungsgebiets Herzinsuffizienz in Abschnitt 4.4 für Candesartan enthaltende Arzneimittel und in den Abschnitten 4.2 und 4.4 für Valsartan enthaltende Arzneimittel vorgenommen, um den Wortlaut für die beiden Stoffe weiter zu harmonisieren. Darüber hinaus wurde eine Reihe von typografischen und QRD-bedingten Änderungen vorgenommen. Konkret wurden die vom PRAC empfohlenen Angaben zu Gegenanzeigen aus Abschnitt 5.1 (wo diese vorgeschlagen waren) und aus Abschnitt 4.4 für Aliskiren gelöscht, da sie bereits für Abschnitt 4.3 vorgeschlagen worden waren und daher als überflüssig erachtet wurden. Entsprechende Änderungen wurden, wo dies relevant war, an den gegenwärtig zugelassenen Produktinformationen vorgenommen.

### **Gutachten des CHMP**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmte der CHMP den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC insgesamt zu und gelangte zu der Auffassung, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für auf das RAS einwirkende Stoffe geändert werden sollten.