

Příloha I

**Vědecké závěry, zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci
a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení
výboru PRAC**

Vědecké závěry a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

1 – Celkové shrnutí vědeckého hodnocení výborem PRAC

Renin-angiotenzinový systém (RAS) je hormonální systém, který reguluje krevní tlak a rovnováhu tekutin. Přípravky ovlivňující RAS fungují tak, že blokují různé stupně renin-angiotenzinového systému, čímž snižují krevní tlak, a jejich použití je podle mnoha současných klinických pokynů doporučeno při léčbě hypertenze a jejích komplikací (včetně akutního infarktu myokardu, městnavého srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin). Mezi přípravky ovlivňující RAS patří inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitory ACE), např. benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril a zofenopril), blokátory angiotenzinových receptorů (ARB), např. kandesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan a azilsartan, a přímé inhibitory reninu, např. aliskiren.

Koncepce duální blokády systému RAS při kombinovaném použití několika přípravků ovlivňujících RAS objevující se koncem 90. let 20. století je založena na experimentálním modelu a hypotéze, že kombinované použití ARB, inhibitoru ACE nebo aliskirenu by mohlo zajistit úplnější blokádu systému RAS, která by mohla být spojena s lepší kontrolou krevního tlaku a nefroprotektivními a kardioprotektivními účinky. V posledních letech se však vyskytly nové údaje, které zpochybňují účinnost duální blokády systému RAS při kombinovaném použití ACE inhibitorů, ARB nebo aliskirenu a uvádějí bezpečnostní rizika v souvislosti s ní. Konkrétně studie metaanalýzy, kterou zveřejnil Makani a kol.¹ a která zahrnovala více než 68 000 pacientů, vedla k obavám, že použití kombinace několika přípravků ovlivňujících RAS může být spojeno s vyšším rizikem hyperkalemie, hypotenze a selhání ledvin v porovnání s použitím jednoho přípravku ovlivňujícího RAS. Metaanalýza navíc naznačila, že použití více přípravků ovlivňujících RAS nemusí být z hlediska snížení celkové mortality prospěšnější než použití jednoho přípravku ovlivňujícího RAS. Bylo konstatováno, že Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) již provedl přezkoumání² podle článku 20 nařízení (ES) č.726/2004 pro přípravky obsahující aliskiren a dospěl k závěru, že tyto přípravky by měly být kontraindikovány u pacientů s diabetem mellitem nebo středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin, kteří užívají inhibitory ACE nebo ARB.

Po zvážení nově dostupných důkazů z vědecké literatury a vzhledem k závažnosti zjištěných bezpečnostních rizik se italská agentura pro léčivé přípravky (AIFA) rozhodla zahájit přezkoumání podle článku 31 směrnice Rady 2001/83/ES a předložila tuto záležitost dne 17. dubna 2013 Farmakovigilančnímu výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) s žádostí, aby vydal doporučení ohledně poměru přínosů a rizik duální blokády systému RAS kombinovaným použitím inhibitorů ACE, ARB nebo aliskirenu a aby rozhodl, zda mají být přijata regulační opatření u rozhodnutí o registraci přípravků, kterých se tento postup týká.

Výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje, včetně klinických studií, metaanalýz a publikací, odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci a rovněž zprávy vědecké poradní skupiny pro kardiovaskulární problematiku (SAG CVS). Výbor PRAC dospěl k názoru, že existuje značné množství důkazů z rozsáhlých klinických studií a metaanalýz, které přesvědčivě prokazují, že duální blokáda systému RAS při kombinovaném použití inhibitorů ACE, ARB nebo aliskirenu je spojena s vyšším rizikem nežádoucích účinků, včetně hypotenze, hyperkalemie a selhání ledvin, v porovnání s monoterapií, zejména u

¹ 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.

² 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

pacientů s diabetickou nefropatií. Zvýšená opatrnost je skutečně nutná, protože tito pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin jsou již obzvláště náchylní k rozvoji hyperkalemie.

Výbor PRAC usoudil, že dostupné údaje o účinnosti naznačují, že duální blokáda systému RAS nepředstavuje pro obecnou populaci pacientů významný přínos, ačkoli existují důkazy, které naznačují, že některé vybrané subpopulace pacientů mohou mít z této duální blokády systému RAS užitek. Konkrétně řada studií zkoumající pacienty se srdečním selháním prokázala, že přidání druhého přípravku ovlivňujícího RAS může snížit počet hospitalizací kvůli srdečnímu selhání u pacientů s touto diagnózou, což je považováno za smysluplný klinický parametr. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že duální blokáda systému RAS by se neměla rutinně používat při léčbě srdečního selhání a nedoporučuje se v obecné populaci, ačkoli může být přínosná pro určité pacienty, kteří při monoterapii nadále vykazují příslušné symptomy nebo u kterých nelze využít alternativní terapie, teoreticky včetně pacientů s diabetickou nefropatií. Léčba by měla probíhat pouze pod dohledem odborníka, přičemž by se měly často a důkladně kontrolovat funkce ledvin, hladiny elektrolytů a krevní tlak.

Výbor PRAC měl za to, že z veškerých dostupných údajů jednoznačně vyplývá, že zjištěná rizika týkající se bezpečnosti a absence účinnosti jsou typická pro dotčenou třídu léčivých přípravků, a tudíž usoudil, že se závěry přezkoumání vztahují na všechny léčivé látky zařazené do tohoto postupu.

Výbor PRAC dospěl k názoru, že rizika zjištěná během tohoto postupu vzhledem k bezpečnosti a absenci účinnosti duální blokády systému RAS lze adekvátně vyřešit změnami v informacích o přípravku, aniž by byla nutná další opatření k minimalizaci rizik. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že je nutno u všech přípravků ovlivňujících RAS provést revizi informací o přípravku a zahrnout do nich zjištěná rizika a pokyny pro předepisující lékaře i pacienty. Bylo zařazeno upozornění na skutečnost, že se nedoporučuje duální blokáda systému RAS při kombinovaném použití inhibitorů ACE, ARB nebo aliskirenu, a jestliže je považována za naprosto nezbytnou, měla by být prováděna pouze pod dohledem odborníka, přičemž by se měly často a důkladně kontrolovat funkce ledvin, hladiny elektrolytů a krevní tlak. Výbor PRAC však jasně uvedl, že na základě údajů ze studií ONTARGET³ a VA NEPHRON-D⁴ by se neměly souběžně používat inhibitory ACE a ARB u pacientů s diabetickou nefropatií. Výbor PRAC rovněž dospěl k názoru, že kontraindikace založená na údajích ze studie ALTITUDE⁵ týkající se souběžného použití inhibitorů ACE nebo ARB s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) byla potvrzena dalšími přezkoumanými údaji a že by měla být rovněž zařazena do informací o přípravku pro ARB a inhibitory ACE. Pokud jde o přípravky obsahující kandesartan a valsartan, které jsou také registrovány k léčbě srdečního selhání, byly schváleny další informace, které zohledňují skutečnost, že duální blokáda systému RAS v kombinaci s inhibitorem ACE může být přínosná pro určité pacienty, kteří nemohou podstoupit jinou léčbu srdečního selhání, pokud však jsou tito pacienti pod dohledem odborníka a často a důkladně se kontroluje funkce ledvin, hladiny elektrolytů a krevní tlak.

³ ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

⁴ Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes

⁵ Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints

Celkový závěr

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků ovlivňujících RAS zůstává příznivý, včetně použití v kontextu duální blokády systému RAS, za předpokladu, že budou provedeny schválené úpravy v informacích o přípravku.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup dle článku 31 směrnice 2001/83/ES zahájený Itálií v reakci na objevení nových důkazů o účinnosti a bezpečnosti duální blokády systému RAS při kombinovaném použití inhibitorů ACE, blokátorů receptoru pro angiotenzin II nebo aliskirenu za účelem stanovení, zda mají být v souvislosti s rozhodnutími o registraci přípravků, kterých se tento postup týká, provedena regulační opatření,
- výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje, včetně klinických studií, metaanalýz a publikací, odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci a rovněž zprávy vědecké poradní skupiny pro kardiovaskulární problematiku (SAG CVS),
- výbor PRAC dospěl k názoru, že existuje značné množství důkazů, zejména ze studií ONTARGET, ALTITUDE a VA NEPHRON-D, které přesvědčivě prokazují, že duální blokáda systému RAS při kombinovaném použití inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je v porovnání s monoterapií spojena s vyšším rizikem nežádoucích účinků, včetně hypotenze, hyperkalemie a renálního selhání,
- výbor PRAC usoudil, že dostupné údaje o účinnosti naznačují, že duální blokáda systému RAS nemá pro obecnou populaci pacientů významnější přínos, ačkoli určité subpopulace pacientů mohou mít z této léčby užitek, pokud se léčba provádí pod dohledem odborníka a často a důkladně se kontroluje funkce ledvin, hladiny elektrolytů a krevní tlak,
- výbor PRAC dospěl k názoru, že zjištěná rizika týkající se bezpečnosti a absence další účinnosti duální blokády systému RAS jsou typická pro dotčenou třídu léčivých přípravků, a tudíž se závěry přezkoumání vztahují na všechny léčivé látky zařazené do tohoto postupu,
- výbor PRAC dospěl k názoru, že obavy zjištěné vzhledem k bezpečnosti a absenci další účinnosti u duální blokády systému RAS lze adekvátně vyřešit změnami v informacích o přípravku, aniž by byla nutná opatření k minimalizaci rizik,

v důsledku této skutečnosti dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků ovlivňujících RAS zůstává příznivý, pod podmínkou že se upraví informace o přípravku tak, aby zahrnovaly obavy spojené s duální blokádou systému RAS. Po zvážení celé záležitosti tedy výbor PRAC doporučil úpravu rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky ovlivňující RAS.

2 – Podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasil výbor CHMP s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení. Výbor CHMP však usoudil, že jsou nutné další menší změny ve znění navrhovaném pro souhrn údajů o přípravku. Za účelem dalšího sjednocení znění pro kandesartan a valsartan byly provedeny změny v indikaci srdečního selhání v bodě 4.4 u přípravků obsahujících kandesartan a v bodech 4.2 a 4.4 u přípravků obsahujících valsartan. Dále byla provedena řada typografických změn a změn souvisejících se šablonou vypracovanou pracovní skupinou QRD. Konkrétně u aliskirenu byla z bodů 5.1 (kde to bylo navrženo) a z bodu 4.4 odstraněna ustanovení o kontraindikacích doporučená výborem PRAC, protože již byla navržena do bodu 4.3, a byla proto považována za nadbytečná. V příslušném rozsahu byly provedeny odpovídající změny v současných schválených informacích o přípravku.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP po zvážení doporučení výboru PRAC souhlasí s celkovými vědeckými závěry výboru PRAC a zastává názor, že by se rozhodnutí o registraci přípravků ovlivňujících RAS měla upravit.