

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, SÍLY VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH
PŘÍPRAVKŮ, ŽIVOČIŠNÝCH DRUHŮ, ZPŮSOBŮ PODÁNÍ, DRŽITELŮ
ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát/ EHP</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Smyšlený název</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Síla</u>	<u>Živočišné druhy</u>	<u>Frekvence a způsob podání</u>	<u>Doporučená dávka</u>
Rakousko	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tableta pro psy	Tableta	0,625; 1,25 nebo 2,5 mg ramiprilu	Psi	Denně, perorálně	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, pokud se po 2 týdnech léčby zvířete nedostaví odpověď
Belgie	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tableta pro psy	Tableta	0,625; 1,25 nebo 2,5 mg ramiprilu	Psi	Denně, perorálně	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, pokud se po 2 týdnech léčby zvířete nedostaví odpověď
Dánsko	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tableta	Tableta	0,625; 1,25 nebo 2,5 mg ramiprilu	Psi	Denně, perorálně	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, pokud se po 2 týdnech léčby zvířete nedostaví odpověď
Německo	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tableta pro psy	Tableta	0,625; 1,25 nebo 2,5 mg ramiprilu	Psi	Denně, perorálně	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, pokud se po 2 týdnech léčby zvířete nedostaví odpověď
Řecko	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tableta pro psy	Tableta	0,625; 1,25 nebo 2,5 mg ramiprilu	Psi	Denně, perorálně	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, pokud se po 2 týdnech léčby zvířete nedostaví odpověď
Španělsko	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tableta pro psy	Tableta	0,625; 1,25 nebo 2,5 mg ramiprilu	Psi	Denně, perorálně	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, pokud se po 2 týdnech léčby zvířete nedostaví odpověď
Finsko	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tableta pro psy	Tableta	0,625; 1,25 nebo 2,5 mg ramiprilu	Psi	Denně, perorálně	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, pokud se po 2 týdnech léčby zvířete nedostaví odpověď
Irsko	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tableta	Tableta	0,625; 1,25 nebo 2,5 mg ramiprilu	Psi	Denně, perorálně	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, pokud se po 2 týdnech léčby zvířete nedostaví

	The Netherlands						odpověď
Lucembursko	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tableta pro psy	Tableta	0,625; 1,25 nebo 2,5 mg ramiprilu	Psi	Denně, perorálně	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, pokud se po 2 týdnech léčby zvířete nedostaví odpověď
Nizozemsko	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tableta pro psy	Tableta	0,625; 1,25 nebo 2,5 mg ramiprilu	Psi	Denně, perorálně	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, pokud se po 2 týdnech léčby zvířete nedostaví odpověď
Norsko	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tableta	Tableta	0,625; 1,25 nebo 2,5 mg ramiprilu	Psi	Denně, perorálně	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, pokud se po 2 týdnech léčby zvířete nedostaví odpověď
Portugalsko	Intervet International B.V. P.O. Box 31 5830 AA Boxmeer The Netherlands	Vasotop P 0,625 mg; Vasotop P 1,25 mg; Vasotop P 2,5 mg, tableta pro psy	Tableta	0,625; 1,25 nebo 2,5 mg ramiprilu	Psi	Denně, perorálně	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, pokud se po 2 týdnech léčby zvířete nedostaví odpověď

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ ZMĚNY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU VASOTOP P 0,625 MG, TABLETA PRO PSY A KOČKY, VASOTOP P 1,25 MG, TABLETA PRO PSY A KOČKY A VASOTOP P 2,5 MG, TABLETA PRO PSY A KOČKY

1. Úvod

Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg a Vasotop P 2,5 mg tablety jsou veterinární léčivé přípravky, které obsahují léčivou látku ramipril v koncentracích 0,625 mg, 1,25 mg a 2,5 mg. Ramipril je inhibitor enzymu konvertujícího angiotenzin (ACE). Tyto přípravky jsou v současné době schváleny pro použití u psů k léčbě městnavého srdečního selhání (2., 3. a 4. stupně dle klasifikace NYHA) v důsledku chronického degenerativního onemocnění srdečních chlopní či kardiomyopatie, spolu s přidavnou léčbou diuretiky (furosemid) nebo srdečními glykosidy (digoxin/metyldigoxin) či bez ní.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH), společnost Intervet International B.V., předložil žádosti o změnu typu II podléhající postupům vzájemného uznávání (MRP) pro přípravek Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg a Vasotop P 2,5 mg tablety pro psy za účelem začlenění následující nové indikace pro kočky:

„Ke snížení zvýšeného systolického krevního tlaku (mezi 160 a 230 mm Hg) a kontrole přidružených klinických příznaků.“

Navržená doporučená terapeutická dávka pro tuto novou indikaci je 0,125 mg ramiprilu/kg tělesné hmotnosti jednou denně. V závislosti na odpovědi na léčbu je možné dávku zdvojnásobit na 0,25 mg ramiprilu/kg tělesné hmotnosti za den. Současná žádost zahrnuje tři síly tablety: Vasotop P 0,625 mg tableta, Vasotop P 1,25 mg tableta a Vasotop P 2,5 mg tableta.

Poté, co referenční členský stát a jeden dotčený členský stát (Belgie) k 90.dni procesu přezkoumávání záležitosti Koordinační skupinou pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy veterinárních léků CMD(v) nedosáhly shody, byla záležitost předána výboru CVMP. Příslušný belgický vnitrostátní úřad se obával, že vzhledem k neexistenci kontrolní skupiny užívající placebo v pivotních terénních studiích není možné posoudit klinickou účinnost přípravku, pokud jde o snižování systémové hypertenze u koček.

2. Hodnocení otázek účinnosti

2.1. Účinnost přípravku Vasotop P v léčbě arteriální hypertenze u koček

Držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje o tom, že se při použití ramiprilu (léčivá látka přípravku Vasotop P) dosáhlo výrazného snížení systolického krevního tlaku u koček s mírnou až závažnou hypertenzí. Snížení systolického krevního tlaku přetrvávalo až 6 měsíců a krevní tlak byl po dobu 24hodinového intervalu mezi dvěma po sobě následujícími podáními přípravku Vasotop P kontrolován u všech koček. Všechny léčené kočky navíc ramipril dobře snášely.

Výbor CVMP usoudil, že vzhledem k nízkému počtu případů a neexistenci srovnávací statistiky jsou hlavní zjištění z této studie spíše „důkazem konceptu“ než důkazem definitivní klinické účinnosti. Během celého intervalu mezi dávkami však bylo kromě účinnosti léku zaznamenáno též prodloužené trvání účinku po dobu 6 měsíců.

2.2. Multicentrická terénní studie s přípravkem Vasotop P k léčbě hypertenze u koček

Držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje o tom, že 53 % (40 ze 76) koček zařazených do studie mělo koncentraci močoviny nad horní hranici referenčního rozmezí. 22 % (17 ze 76) zkoumaných koček mělo nadprahové hodnoty koncentrace kreatininu.

Asi 33 % případů mělo na počátku studie systolický krevní tlak 160 až 180 mm Hg (riziková kategorie III) a 67 % mělo systolický krevní tlak \geq 180 mm Hg (riziková kategorie IV).

Téměř 82 % zkoumaných koček mělo nejméně jeden klinický příznak související s hypertenzí. Nejčastěji pozorované klinické příznaky byly polyurie-polydipsie (34 %), srdeční šelest (28 %) a odchlípení/krvácení sítnice (25 %). V distribuci klinických příznaků se mezi jednotlivými případy při rozčlenění podle rizikové kategorie ($p=0,5296$) nezjistil žádný statisticky významný rozdíl.

Průměrné hodnoty systolického krevního tlaku byly u koček s klinickými příznaky nebo bez klinických příznaků na počátku studie stejného rozsahu (188,2 a 195,8 mm Hg) a nebyly statisticky rozdílné ($p=0,2132$).

Mezi rizikovými kategoriemi III a IV nebyly zjištěny významné rozdíly, pokud se jedná o věk, tělesnou hmotnost, srdeční frekvenci a koncentrace celkového tyroxinu, močoviny a kreatininu.

Výbor CVMP soudí, že mezi hodnotami před léčbou a po léčbě byl patrný zjevný pokles naměřeného krevního tlaku. Otázkou však bylo, zda lze, anebo nelze zjistit, jestli tato příznivá odpověď skutečně souvisela s léčbou a nebyla způsobena placebo efektem (přivyknutí na vyšetření veterinářem – přivyknutí na bílý plášť). Jelikož neexistuje žádný registrovaný referenční přípravek (pozitivní kontrola), argumentovalo se, že by nebylo neetické zahrnout do studie negativní kontrolní skupinu, neboť hypertenze není nutně život ohrožující. Klinické příznaky, například krvácení sítnice a dokonce polyurie-polydipsie, mohou být dosti závažné a nepředpokládá se, že budou snadno reagovat na placebo efekt. Příznaky každého klinického onemocnění se však během života zvířete a v průběhu klinické studie vyvíjejí; ve studii se sledoval vývoj delta, který buď spontánně klesá, nebo stoupá. Uvedené klinické příznaky proto mohou ustoupit (kromě úplného odchlípení sítnice). Vzhledem k delta efektu je kontrolní skupina nezbytná. Vždy se též musí počítat s placebo efektem. Míra vlivu placebo efektu závisí jak na onemocnění, tak na daných klinických podmínkách a lze ji určit pouze srovnáním s jinou skupinou. V kontextu současné studie by měl efekt bílého pláště ovlivnit obě skupiny rovnoměrně, aby se mohl projevit účinek léčby.

2.3. Procento koček s rozdílným počtem klinických příznaků a jejich odpověď na léčbu

Držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje dokazující, že 82 % koček mělo nejméně jeden klinický příznak a 46 % koček mělo dva nebo více klinických příznaků. K 63. dni navíc stále mělo nejméně jeden klinický příznak pouze 53 % koček. Při podrobnějším rozboru mělo 32 % koček pouze jeden klinický příznak a zbývajících 21 % koček mělo dva a více klinických příznaků.

Výbor CVMP poukázal na to, že lepších odpovědí bylo dosaženo u relativně nespecifických klinických příznaků (např. polyurie, polydipsie, letargie atd.), zatímco nejslabších odpovědí bylo dosaženo v případě očních lézí (slepota, zkroucení cév a odchlípení sítnice). Výbor CVMP je toho názoru, že oční léze související s hypertenzí (jsou-li přítomné) je obtížnější odstranit/odvrátit i přesto, že je hypertenze následně pod kontrolou. Pokud jde o nespecifické příznaky, jako je polyurie, polydipsie atd., je výbor CVMP toho názoru, že mezi zlepšením hodnot krevního tlaku a ústupem takovýchto příznaků pravděpodobně existuje souvislost.

Držitel rozhodnutí o registraci byl navíc vyzván, aby předložil další vysvětlení týkající se procentního zastoupení koček se závažnou hypertenzí (tj. systolický tlak > 180 mm Hg), u nichž postupně došlo k normotenzii nebo u nichž systolický krevní tlak po léčbě klesl o více než 20 mmHg.

Držitel rozhodnutí o registraci objasnil, že průměrné snížení ve skupině se závažnou hypertenzí (systolický krevní tlak > 180 mm Hg) bylo $-25,5$ mm Hg, zatímco ve skupině se středně těžkým onemocněním (systolický krevní tlak mezi 160 mm Hg a 180 mm Hg) to bylo $-18,3$ mm Hg. Ze 43 koček patřících ke dni 0 do skupiny se závažnou hypertenzí mělo normální krevní tlak celkem 26 koček (60,5 %), nebo u nich k 63. dni došlo ke snížení systolického krevního tlaku o více než 20 mm Hg. Z těchto 26 koček mělo 14 koček k 63. dni normotenzii. U dalších 12 koček došlo k 63. dni ke snížení systolického krevního tlaku o více než 20 mm Hg (průměrné snížení o 36,6 mmHg, rozmezí od 20 mm Hg do 57,8 mmHg), nicméně krevní tlak byl stále nad hranicí normotenze 160 mm Hg.

Výbor CVMP považoval za důležité zdůraznit, že z literatury je známo, že žádná v současné době dostupná látka není v léčbě hypertenze u koček účinná na 100 % a že za normu se považuje 50% míra úspěšnosti. Zaznamenalo se tedy zjištění, že 63 % koček se závažným onemocněním dospělo po léčbě přípravkem Vasotop P k normotenzii nebo mělo snížení systolického krevního tlaku o >20 mm Hg; zatímco se připouští, že u 12 z 26 koček se normálního krevního tlaku nedosáhlo, bylo v případě koček se závažnou hypertenzí rovněž zaznamenáno průměrné snížení systolického krevního tlaku o 37 mm Hg. Bez přímého srovnání s negativní kontrolní skupinou však není možné konstatovat, zda je tento účinek způsoben léčbou.

2.4. Chyba měření přístroje používaného k měření krevního tlaku u koček

Držitel rozhodnutí o registraci předložil informace o dvou Dopplerových přístrojích použitých k měření systolického krevního tlaku v pivotní terénní studii. Na podporu vztahu mezi přímým měřením krevního tlaku a použitými Dopplerovými přístroji byla předložena hlášení z literatury. Držitel rozhodnutí o registraci také upřesnil, že se studie účastnili pouze zkušení výzkumní pracovníci s náležitým přístrojovým zaškolením a že měření byla prováděna v souladu s konsensuálním stanoviskem ACVIM¹. Držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje o koeficientu variace (CV) mezi 5 individuálními měřeními provedenými v různých časových bodech studie. Průměrný variační koeficient (CV) byl ve všech sledovaných časových bodech přibližně 3 %; tyto hodnoty se podobaly hodnotám variačního koeficientu uvedeným v literatuře Snyderem² (1998). Výbor CVMP dospěl na základě předložené argumentace k názoru, že použité přístroje na měření krevního tlaku byly vhodné a získané údaje přesvědčivé.

2.5. Zlepšení hypertenze při nepřítomnosti negativní kontrolní skupiny

Držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje ze své vlastní studie a z literatury k vyvrácení možnosti, že zlepšení v hodnotách systolického krevního tlaku souviselo s „efektem bílého pláště“. Údaje poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci prokázaly, že průměrná hodnota prvního měření (vymazáno) byla o 6–10 mm Hg vyšší než u následujících 5 měření použitých k výpočtu hlášené hodnoty (to je v souladu s přístupem konsensuálního stanoviska ACVM); toto zjištění nebylo závislé na časovém bodě, v němž se měření uskutečnilo, a pro efekt bílého pláště tak nebyl nalezen žádný důkaz. Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že jeho zjištění jsou v souladu s předchozím zjištěním, které zaznamenal Belew³ (1999), který zkoumal možnost efektu bílého pláště u laboratorních koček, jež podstoupily simulované klinické kontroly k měření krevního tlaku. Výbor CVMP je toho názoru, že údaje ze studie držitele rozhodnutí o registraci a údaje, které uvedl Belew (1999), nepodporují koncept efektu bílého pláště u koček, pokud jde o měření krevního tlaku.

Držitel rozhodnutí o registraci rovněž zvážil, zda by průměrné snížení hodnot systolického krevního tlaku ve studii mohlo být připsáno jiným faktorům nesouvisejícím s léčbou. Přestože se žádný takový faktor neprokázal, výbor CVMP se obává, že seznam zkoumaných faktorů zdaleka nebyl vyčerpávající a ve skutečnosti se zkoumaly pouze dva takovéto parametry (tj. dieta a souběžně podávaná léčba). Shoda je v tom, že efekt bílého pláště, je-li velký, dosahuje okolo 20 %. Shoda panuje v tom, že účinek zaznamenaný držitelem rozhodnutí o registraci u odpovědi v rámci následného sledování (viz 2.3) je větší než tato hodnota. Faktor naprosté náhody nicméně v této studii bez skupiny užívající placebo nelze kvantifikovat.

2.6. Poznámky k tomu, zda je možné navrhnout a provést studii s kontrolou placebem, kde se v určitých časových bodech v průběhu studie zjistila úniková léčba

Držitel rozhodnutí o registraci předložil argumentaci obsahující následující zdůvodnění:

- Neléčená hypertenze je spojena s významným rizikem poškození cílových orgánů.
- Některé novější studie uvádějí nízké průměrné hodnoty doby přežití u koček s hypertenzí –4–7 měsíců, nejsou-li léčeny (Chetboul⁴ et al., 2003) a přibližně 9 měsíců i přes podávání léčby.

¹ ACVIM Consensus Statement 2007. *J Vet Intern Med*, 2007, 21. str. 542–558.

² Snyder P.S. Amlodipine: A randomized, blinded clinical trial in 9 cats with systemic hypertension. *J Vet Intern Med*, 1998, 12. str. 157–162.

³ Belew A.M., Barlett T., Brown S.A. Evaluation of the white-coat effect in cats. *J Vet Intern Med*, 1999, 13. str. 134–142.

⁴ Chetboul V., Lefebvre H.P., Pinhas C., Clerc B., Boussouf M., Pouchelon J.L. Spontaneous feline hypertension: Clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate. *J Vet Intern Med*, 2003, 17. str. 89–95.

- Jediná prospektivní placebem kontrolovaná studie hypertenze u koček zaznamenala, že všechny 4 kočky užívající placebo byly převedeny do léčené skupiny (amlodipin) již po 7 dnech (nebyl uveden žádný důvod – Snyder, 1998).
- Dokonce i krátká léčba placebem trvající 28 nebo 63 dní by mohla být spojena s nevratnými patologickými změnami orgánů jako jsou oči (např. odloupení sítnice/slepota).
- Držitel rozhodnutí o registraci již měl zkušenosti s vyloučením kontrolní skupiny užívající placebo v samostatné studii zkoumající chronické selhávání ledvin, a sice kvůli neochotě majitelů poskytnout souhlas s potenciálním vysazením léčby.

Přestože výbor CVMP plně akceptuje vědeckou oprávněnost požadavku kontrolních skupin v klinických studiích, je toho názoru, že významná část koček v kontrolní skupině užívající placebo, které trpí středně závažnou až závažnou hypertenzí (tj. systolický krevní tlak >180 mm Hg), by v případě ponechání bez léčby po dobu 63 dní byla vystavena riziku poškození cílových orgánů. Výbor CVMP je toho názoru, že z ponechání koček se závažnou hypertenzí bez léčby v rozporu se současnou klinickou praxí (konsensuální stanovisko ACVIM 2007) vyplývají pro veterinární lékaře etické otázky. Jelikož mnohé klinické příznaky nejsou specifické a jsou kardiovaskulárního charakteru, mohla by být k léčbě těchto příznaků vhodná a více než adekvátní úniková léčba. Výbor CVMP soudí, že riskovat krátkodobější neléčení malého počtu zvířecích pacientů by bylo méně neetické než schválit neúčinný přípravek.

2.7. Hodnocení poměru přínosů a rizik

Přes pozoruhodné snížení systolického krevního tlaku a přijatelnou souvislost mezi snížením hypertenze a zlepšením klinických příznaků není bez srovnání s kontrolní skupinou jisté, že je účinek způsoben léčbou. Poměr přínosů a rizik je tedy pro navrhovanou indikaci u koček považován za nepříznivý.

ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ ZMĚNY ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vzhledem k tomu, že

- výbor CVMP vzal v potaz řízení podle čl. 6 odst. 12 nařízení Komise ES č. 1084/2003 pro přípravky Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg a Vasotop P 2,5 mg, tablety pro psy a přípravky souvisejících názvů (viz příloha I), všechny celkové údaje předložené písemně a v rámci ústních vysvětlení,
- výbor CVMP dospěl k závěru, že není jasné, zda zaznamenané snížení systolického krevního tlaku a klinických příznaků u koček s hypertenzí po léčbě přípravkem Vasotop P bylo skutečně účinkem spojeným s léčbou,
- výbor CVMP dospěl k závěru, že nepřítomnost negativní kontrolní skupiny (placebové skupiny) v pilotní klinické terénní studii se považuje za nepřijatelnou,
- výbor CVMP se shodl na tom, že poměr přínosů a rizik přípravku Vasotop P u této změny je v současné době nepříznivý,

výbor CVMP proto doporučuje zamítnutí změny registrace pro veterinární léčivé přípravky uvedené v příloze I.