

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,
STYRKER, DYREARTER, INDGIVELSESVej OG INDEHAVER AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat / EØS</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelsen</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Styrke</u>	<u>Dyreart</u>	<u>Doseringshyppighed og indgivelsesvej</u>	<u>Anbefalet dosis</u>
Østrig	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, tablet til hunde	Tablet	0,625; 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hunde	Daglig, peroralt	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, hvis dyret ikke reagerer efter to ugers behandling
Belgien	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, tablet til hunde	Tablet	0,625; 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hunde	Daglig, peroralt	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, hvis dyret ikke reagerer efter to ugers behandling
Danmark	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, tablet	Tablet	0,625; 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hunde	Daglig, peroralt	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, hvis dyret ikke reagerer efter to ugers behandling
Tyskland	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, tablet til hunde	Tablet	0,625; 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hunde	Daglig, peroralt	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, hvis dyret ikke reagerer efter to ugers behandling
Grækenland	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, tablet til hunde	Tablet	0,625; 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hunde	Daglig, peroralt	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, hvis dyret ikke reagerer efter to ugers behandling
Spanien	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, tablet til hunde	Tablet	0,625; 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hunde	Daglig, peroralt	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, hvis dyret ikke reagerer efter to ugers behandling
Finland	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, tablet til hunde	Tablet	0,625; 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hunde	Daglig, peroralt	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, hvis dyret ikke reagerer efter to ugers behandling
Irland	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, tablet	Tablet	0,625; 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hunde	Daglig, peroralt	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, hvis dyret ikke reagerer efter to ugers behandling

	The Netherlands						
Luxemburg	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, tablet til hunde	Tablet	0,625; 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hunde	Daglig, peroralt	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, hvis dyret ikke reagerer efter to ugers behandling
Nederlandene	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, tablet til hunde	Tablet	0,625; 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hunde	Daglig, peroralt	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, hvis dyret ikke reagerer efter to ugers behandling
Norge	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, tablet	Tablet	0,625; 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hunde	Daglig, peroralt	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, hvis dyret ikke reagerer efter to ugers behandling
Portugal	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, tablet til hunde	Tablet	0,625; 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hunde	Daglig, peroralt	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg, hvis dyret ikke reagerer efter to ugers behandling

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR AFSLAG PÅ ÆNDRINGEN

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF VASOTOP P 0,625 MG, TABLET TIL HUNDE OG KATTE, VASOTOP P 1,25 MG, TABLET TIL HUNDE OG KATTE OG VASOTOP P 2,5 MG, TABLET TIL HUNDE OG KATTE

1. Indledning

Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg og Vasotop P 2,5 mg tabletter er veterinærlægemidler indeholdende det aktive stof ramipril i koncentrationer på henholdsvis 0,625 mg, 1,25 mg og 2,5 mg. Ramipril er en ACE-hæmmer (angiotensinkonverterende enzyhmæmmer). Produkterne er i øjeblikket godkendt til brug til hunde til behandling af kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA-klasse II, III og IV) som følge af kronisk degenerativ hjerteklapfejl eller kardiomyopati med eller uden supplerende behandling med diuretikum (furosemid) eller hjerteglykosid (digoxin/methyldigoxin).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen, Intervet International B.V., indsendte ansøgninger om type II-ændring under proceduren for gensidig anerkendelse af markedsføringstilladelserne for Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg og Vasotop P 2,5 mg tabletter til hunde med henblik på at inkludere følgende nye indikation for katte:

"Til reduktion af forhøjet systolisk blodtryk (mellem 160 og 230 mm Hg) og regulering af tilknyttede kliniske tegn".

Den anbefalede terapeutiske dosis til denne nye indikation er 0,125 mg ramipril/kg kropsvægt en gang daglig. Afhængigt af behandlingsrespons kan dosen fordobles til 0,25 mg ramipril/kg kropsvægt en gang daglig. Følgende tre tabletstyrker er omfattet af denne ansøgning: Vasotop P 0,625 mg tablet, Vasotop P 1,25 mg tablet og Vasotop P 2,5 mg tablet.

På grund af fortsat uenighed mellem referencemedlemsstaten og en berørt medlemsstat (Belgien) på dag 90 i indbringelsesproceduren for CMD(v) blev sagen indbragt for CVMP. De nationale kompetente myndigheder i Belgien var betænkelige ved, at der ikke kunne drages nogen konklusion med hensyn til den kliniske virkning af produktet i forbindelse med nedbringelse af systemisk hypertension hos katte, eftersom der ikke var nogen placebokontrolgruppe i de centrale feltforsøg.

2. Vurdering af virkning

2.1. Virkningen af Vasotop P ved behandling af arteriel hypertension hos katte

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte data, hvor ramipril (det aktive stof i Vasotop P) frembragte et markant fald i det systoliske blodtryk hos katte med mild til svær hypertension. Vedvarende sænket systolisk blodtryk blev observeret i op til seks måneder, og blodtrykket blev kontrolleret i intervallet på 24 timer mellem to efterfølgende doser af Vasotop P hos alle katte. Ramipril var desuden veltolereret hos alle behandlede katte.

På grund af det lave antal tilfælde og manglen på sammenlignende statistikker fandt CVMP, at hovedresultaterne af denne undersøgelse snarere var konceptbevis end bevis for definitiv klinisk virkning. Den forlængede varighed af effekten over seks måneder blev ud over virkningen i hele intervallet mellem doserne dog bemærket.

2.2. Feltforsøg på flere centre af Vasotop P til behandling af hypertension hos katte

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte data, hvor 53 % (40 ud af 76) af de inkluderede katte havde urinstofkoncentrationer over den øvre grænse i referenceintervallet. 22 % (17 ud af 76) af de inkluderede katte havde kreatininkoncentrationer over tærskelen.

Hos omkring 33 % af tilfældene var det systoliske blodtryk mellem 160 og 180 mm Hg (risikokategori III), og hos 67 % var det systoliske blodtryk \geq 180 mm (risikokategori IV) ved inklusion.

Næsten 82 % af de inkluderede katte udviste mindst ét klinisk tegn med relation til hypertension. De hyppigst observerede kliniske tegn var polyuri/polydipsi (34 %), hjertemislyd (28 %) og nethindeløsning/blødninger (25 %). Der blev ikke observeret statistiske forskelle i fordelingen af kliniske tegn mellem tilfælde ved stratificering efter risikokategori ($p=0,5296$). Det gennemsnitlige

systoliske blodtryk hos katte med eller uden kliniske tegn ved inklusion var i samme interval (henholdsvis 188,2 og 195,8 mm Hg) og var ikke statistisk forskelligt ($p=0,2132$).

Der var ingen signifikante forskelle mellem risikokategori III og IV for alder, kropsvægt, hjertefrekvens og totale thyroxin-, urinstof- og kreatininkoncentrationer.

CVMP finder, at en bemærkelsesværdig reduktion i blodtryksmålingerne var tydelig mellem værdierne før og efter behandling. Det aktuelle problem var dog, om det kunne fastslås, hvorvidt den gunstige respons reelt var behandlingsrelateret og ikke skyldes en placebovirkning ("white coat hypertensive habituation" eller "konsultationshypertension"). Eftersom der ikke findes et godkendt referenceprodukt (positiv kontrol), blev det endvidere fremført, at det ikke ville have været uetisk at have inkluderet en negativ kontrolgruppe, da hypertension ikke nødvendigvis er livstruende. Kliniske tegn, som f.eks. nethindeblødning og endda polyuri/polydipsi, kan være ganske alvorlige og forventes ikke umiddelbart at respondere på en placebovirkning. For alle kliniske sygdomme udvikles deres tegn dog i løbet af dyrets liv og varigheden af det kliniske forsøg. Det er deltaet i forsøget, som enten mindskes eller øges spontant. De nævnte kliniske tegn kan dog aftage (med undtagelse af fuldstændig nethindeløsning). På grund af deltaet er en kontrolgruppe påkrævet. Det skal altid antages, at en placebovirkning er til stede. Hvor stor eller lille denne placebovirkning er, afhænger i lige så høj grad af sygdommen som af det kliniske miljø og kan kun fastlægges ved sammenligning med en anden gruppe. I forbindelse med dette forsøg bør en white coat-effekt påvirke begge grupper ligeligt, for at en behandlingseffekt kan opnås.

2.3. Procentdel af katte med forskelligt antal kliniske tegn og deres respons på behandlingen

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde data, der viser, at ud af de 82 % af kattene, som havde mindst ét klinisk tegn, havde 46 % to eller flere kliniske tegn. Desuden udviste kun 53 % af kattene stadig mindst ét klinisk tegn på dag 63. En yderligere opdeling viser, at 32 % af kattene kun havde ét klinisk tegn, og de resterende 21 % af kattene havde to eller flere kliniske tegn.

CVMP bemærkede, at der blev opnået bedre respons for de anførte relativt uspecifikke kliniske tegn (f.eks. polyuri, polydipsi, letargi osv.), mens den dårligste respons blev opnået for okulære læsioner (blindhed, vaskulærtortuositet og nethindeløsning). CVMP er af den opfattelse, at okulære læsioner (når de forekommer) med relation til hypertension er vanskeligere at helbrede/regulere, også selv om hypertensionen efterfølgende reguleres. Hvad angår de uspecifikke tegn, som f.eks. polyuri, polydipsi osv., mener CVMP, at det er plausibelt, at der er en sammenhæng mellem forbedringen i blodtryksmålingerne og reguleringen af sådanne tegn.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev endvidere anmodet om yderligere afklarende oplysninger om procentdelen af svært hypertensive katte (dvs. systolisk blodtryk > 180 mm Hg), der efterfølgende blev normotensive eller havde et fald på >20 mm Hg i det systoliske blodtryk efter behandling.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen præciserede, at den gennemsnitlige reduktion i den svært påvirkede gruppe (systolisk blodtryk > 180 mm Hg) var på $-25,5$ mm Hg (mens den var på $-18,3$ mm Hg i den moderat påvirkede gruppe (systolisk blodtryk mellem 160 mm Hg og 180 mm Hg)). Af de 43 katte, der tilhørte den svært påvirkede gruppe på dag 0, blev i alt 26 katte (60,5 %) normotensive eller havde et fald på >20 mm Hg i det systoliske blodtryk på dag 63. Af disse 26 katte blev 14 katte normotensive inden dag 63. De andre 12 katte havde et fald på >20 mm Hg i det systoliske blodtryk på dag 63 (gennemsnitligt fald: 36,6 mm Hg, interval: 20 mm Hg til 57,8 mm Hg), men var stadig over grænsen for normotension på 160 mm Hg.

CVMP fandt, at det er vigtigt at understrege, at det vides fra litteraturen, at ingen af de stoffer, der i øjeblikket er tilgængelige, er 100 % effektive til behandling af felin hypertension, og at helbredelsesprocenter på omkring 50 % betragtes som normen. Resultatet, at 63 % af de svært påvirkede katte blev normotensive eller havde en reduktion >20 mm Hg i det systoliske blodtryk efter behandling med Vasotop P, bemærkes derfor. Selv om 12/26 katte ikke blev normotensive, bemærkes dog også en gennemsnitlig reduktion på 37 mm Hg i det systoliske blodtryk hos svært hypertensive katte. Uden direkte sammenligning med en negativ kontrolgruppe kan det dog ikke fastslås, om denne virkning skyldes behandlingen.

2.4. Målefejl i apparat brugt til måling af kattes blodtryk

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsendte informationer om de to Dopplerapparater, der blev brugt til at måle det systoliske blodtryk i det centrale feltforsøg. Rapporter fra litteraturen blev fremlagt til støtte for sammenhængen mellem direkte blodtryksmålinger og de anvendte Dopplerapparater. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte desuden, at kun erfarne investigatore med tilstrækkelig uddannelse i brugen af apparatet deltog i undersøgelsen, og at målingerne blev udført i overensstemmelse med konsensuserklæringen fra American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)¹. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde data om variationskoefficienten (CV) mellem de fem individuelle målinger, der blev udført på forskellige tidspunkter i undersøgelsen. Den gennemsnitlige CV var ca. 3 % på alle undersøgte tidspunkter. Disse værdier svarede til de CV-værdier, der rapporteres i litteraturen af Snyder (1998)². Med udgangspunkt i den indsendte argumentation mener CVMP, at de anvendte apparater til blodtryksmåling var passende, og at de genererede data var robuste.

2.5. Forbedring i hypertension ved fravær af en negativ kontrolgruppe

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde data fra deres egen undersøgelse og litteraturen med henblik på at afvise muligheden for, at forbedringen i målingerne af det systoliske blodtryk var relateret til tilvænning til "white coat"-effekten. Dataene fra indehaveren af markedsføringstilladelsen viste, at den gennemsnitlige aflæsning for den første måling (kasseret) var 6-10 mm Hg højere end de efterfølgende fem målinger, som blev anvendt til beregning af den rapporterede værdi (dette er i overensstemmelse med metoden i konsensuserklæringen fra American College of Veterinary Internal Medicine). Dette resultat var uafhængigt af det tidspunkt, hvor målingen blev udført, og der blev derfor ikke fundet bevis for tilvænning. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte, at deres resultat var i overensstemmelse med det, som tidligere var rapporteret af Belew (1999)³, der undersøgte muligheden for tilvænning hos forsøgskatte, som var udsat for "simulerede" kliniske besøg for at måle deres blodtryk. CVMP er af den opfattelse, at dataene fra den undersøgelse, som indehaverne af markedsføringstilladelsen havde gennemført, og dataene fra Belew (1999) ikke understøtter antagelsen af tilvænning hos katte i forbindelse med blodtryksmålinger.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen overvejede også, om det gennemsnitlige fald i det systoliske blodtryk kunne skyldes andre faktorer i undersøgelsen, der ikke var relateret til behandlingen. Selv om det ikke var muligt at identificere nogen, er CVMP bekymret for, at listen over undersøgte faktorer ikke er udtømmende, idet kun to sådanne parametre faktisk blev undersøgt (dvs. kost og samtidig behandling). Der er enighed om, at "white coat"-effekten er op til omkring 20 %, når den er stor. Der er enighed om, at den virkning, der bemærkes af indehaveren af markedsføringstilladelsen i et opfølgende svar (se 2.3), er større end dette. Faktoren for ren chance kan dog ikke kvantificeres i denne undersøgelse uden placebo-gruppe.

2.6. Bemærkninger om muligheden for at udforme og gennemføre et forsøg med en placebokontrol, hvor en sikkerhedsbehandling identificeres på visse punkter i forsøgsperioden

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde argumentation, der omhandlede følgende områder:

- Ubehandlet hypertension er forbundet med en betydelig risiko for skade på målorganet.

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

² Snyder P.S. Amlodipine: A randomized, blinded clinical trial in 9 cats with systemic hypertension. J Vet Intern Med, 1998, 12, s. 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, s. 134–142.

- Nogle nylige undersøgelser viser lave gennemsnitlige overlevelsestider for katte med hypertension – 4-7 måneder, hvis ubehandlet (Chetboul⁴ et al., 2003), og ca. 9 måneder, hvis behandlet.
- I det eneste prospektive placebokontrollerede forsøg med feline hypertension rapporteredes det, at alle fire placebokatte blev flyttet til behandlingsgruppen (amlodipin) efter kun syv dage (der gives ingen begrundelse (Snyder, 1998)).
- Selv en kort placebobehandling i 28 eller 63 dage kan have sammenhæng med irreversible patologiske forandringer i organer, som f.eks. øjnene (f.eks. nethindeløsning/blindhed).
- Indehaveren af markedsføringstilladelsen havde allerede tidligere måttet opgive en placebokontrolgruppe i en separat undersøgelse af kronisk nyreinsufficiens på grund af ejernes manglende vilje til at give samtykke til potentiel tilbageholdelse af behandling.

CVMP accepterer fuldt ud den videnskabelige validitet af kravet om kontrolgrupper i kliniske forsøg, men mener, at en signifikant andel af placebokontrollatte, der lider af moderat til svær hypertension (dvs. systolisk blodtryk >180 mm Hg), ville have risiko for at udvikle skader i målorganer, hvis de forblev ubehandlede i en periode på op til 63 dage. CVMP finder, at det kan udgøre et etisk problem for dyrlæger, at katte med signifikant hypertension i strid med den aktuelle bedste kliniske praksis (konsensuserklæringen fra American College of Veterinary Internal Medicine) ikke behandles. Da mange af de kliniske tegn er uspecifikke og er af en kardiovaskulær art, ville en sikkerhedsbehandling være mulig og mere end tilstrækkelig til at afhjælpe disse tegn. CVMP finder, at det ville være mindre uetisk at risikere ikkebehandling af et lille antal dyr i en kortere periode end at godkende et produkt uden virkning.

2.7. Benefit/risk-vurdering

Trods en bemærkelsesværdig reduktion i det systoliske blodtryk og en plausibel sammenhæng mellem reduktionen i hypertension og forbedringen af kliniske tegn, er der uden sammenligning med en kontrolgruppe ingen sikkerhed for, at denne virkning skyldes behandlingen. Benefit/risk-vurderingen anses for at være ugunstig for den foreslåede indikation hos katte.

BEGRUNDELSE FOR AFSLAG PÅ ÆNDRINGEN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP behandlede indbringelsen i henhold til artikel 6, stk. 12, i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003 for Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg og Vasotop P 2,5 mg tabletter til hunde og tilknyttede navne (se bilag I), de generelle data indsendt skriftligt og de mundtlige forklaringer.
- CVMP konkluderede, at det ikke er klart, om den registrerede reduktion i det systoliske blodtryk og de kliniske tegn hos hypertensive katte efter behandling med Vasotop P var en ægte behandlingsrelateret virkning.
- CVMP konkluderede, at manglen på en negativ kontrolgruppe (placebogruppe) i det centrale kliniske feltforsøg var uacceptabel.
- CVMP fandt, at benefit/risk-balancen for Vasotop P i denne variation er ugunstig på nuværende tidspunkt.

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, s. 89-95.

CVMP anbefaler derfor at give afslag på ansøgningen om ændring af markedsføringstilladelse for de i bilag I omhandlede veterinærlægemidler.