

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ, ΤΑ ΖΩΙΚΑ ΕΙΔΗ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος / ΕΟΧ</u>	<u>Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Ζωικό είδος</u>	<u>Συχνότητα και οδός χορήγησης</u>	<u>Συνιστώμενη δόση</u>
Αυστρία	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, δισκία για σκύλους	Δισκίο	0,625, 1,25 ή 2,5 mg ραμιπρίλης	Σκύλοι	Κάθε ημέρα, από το στόμα	0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg εάν το ζώο δεν αποκρίνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας
Βέλγιο	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, δισκία για σκύλους	Δισκίο	0,625, 1,25 ή 2,5 mg ραμιπρίλης	Σκύλοι	Κάθε ημέρα, από το στόμα	0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg εάν το ζώο δεν αποκρίνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας
Δανία	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, δισκία	Δισκίο	0,625, 1,25 ή 2,5 mg ραμιπρίλης	Σκύλοι	Κάθε ημέρα, από το στόμα	0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg εάν το ζώο δεν αποκρίνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας
Γερμανία	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, δισκία για σκύλους	Δισκίο	0,625, 1,25 ή 2,5 mg ραμιπρίλης	Σκύλοι	Κάθε ημέρα, από το στόμα	0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg εάν το ζώο δεν αποκρίνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας
Ελλάδα	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, δισκία για σκύλους	Δισκίο	0,625, 1,25 ή 2,5 mg ραμιπρίλης	Σκύλοι	Κάθε ημέρα, από το στόμα	0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg εάν το ζώο δεν αποκρίνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας
Ισπανία	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, δισκία για σκύλους	Δισκίο	0,625, 1,25 ή 2,5 mg ραμιπρίλης	Σκύλοι	Κάθε ημέρα, από το στόμα	0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg εάν το ζώο δεν αποκρίνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας
Φινλανδία	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, δισκία για σκύλους	Δισκίο	0,625, 1,25 ή 2,5 mg ραμιπρίλης	Σκύλοι	Κάθε ημέρα, από το στόμα	0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg εάν το ζώο δεν αποκρίνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας
Ιρλανδία	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, δισκία	Δισκίο	0,625, 1,25 ή 2,5 mg ραμιπρίλης	Σκύλοι	Κάθε ημέρα, από το στόμα	0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg εάν το ζώο δεν αποκρίνεται μετά από 2

	The Netherlands						εβδομάδες θεραπείας
Λουξεμβούργο	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, δισκία για σκύλους	Δισκίο	0,625, 1,25 ή 2,5 mg ραμπιρίλης	Σκύλοι	Κάθε ημέρα, από το στόμα	0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg εάν το ζώο δεν αποκρίνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας
Κάτω Χώρες	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, δισκία για σκύλους	Δισκίο	0,625, 1,25 ή 2,5 mg ραμπιρίλης	Σκύλοι	Κάθε ημέρα, από το στόμα	0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg εάν το ζώο δεν αποκρίνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας
Νορβηγία	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, δισκία	Δισκίο	0,625, 1,25 ή 2,5 mg ραμπιρίλης	Σκύλοι	Κάθε ημέρα, από το στόμα	0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg εάν το ζώο δεν αποκρίνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας
Πορτογαλία	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, δισκία για σκύλους	Δισκίο	0,625, 1,25 ή 2,5 mg ραμπιρίλης	Σκύλοι	Κάθε ημέρα, από το στόμα	0,125 mg/kg, 0,25 mg/kg εάν το ζώο δεν αποκρίνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**  
**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΗΣ**  
**ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ**

# ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ VASOTOP P 0,625 MG, ΔΙΣΚΙΑ ΓΙΑ ΣΚΥΛΟΥΣ ΚΑΙ ΓΑΤΕΣ, VASOTOP P 1,25 MG, ΔΙΣΚΙΑ ΓΙΑ ΣΚΥΛΟΥΣ ΚΑΙ ΓΑΤΕΣ ΚΑΙ VASOTOP P 2,5 MG, ΔΙΣΚΙΑ ΓΙΑ ΣΚΥΛΟΥΣ ΚΑΙ ΓΑΤΕΣ

## 1. Εισαγωγή

Τα Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg και Vasotop P 2,5 mg δισκία είναι κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τη δραστική ουσία ραμιπρίλη σε συγκέντρωση 0,625 mg, 1,25 mg και 2,5 mg αντίστοιχα. Η ραμιπρίλη είναι αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ). Τα προϊόντα έχουν λάβει επί του παρόντος άδεια κυκλοφορίας για χρήση σε σκύλους για τη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (βαθμός κατάταξης II, III και IV σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση ΝΥΗΑ) λόγω χρόνιας εκφυλιστικής καρδιακής βαλβιδικής νόσου ή καρδιομυοπάθειας, με ή χωρίς πρόσθετη θεραπεία με διουρητικά (φουροσεμίδα) ή καρδιογλυκοσίδη (διγοξίνη/μεδιγοξίνη).

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) Intervet International B.V. υπέβαλε αιτήσεις τροποποίησης τύπου II δυνάμει των διαδικασιών αμοιβαίας αναγνώρισης για το Vasotop P 0,625 mg, το Vasotop P 1,25 mg και το Vasotop P 2,5 mg δισκία για σκύλους με σκοπό να συμπεριληφθεί η νέα ένδειξη για γάτες, με την ακόλουθη διατύπωση:

*«Για τη μείωση της αυξημένης συστολικής αρτηριακής πίεσης (μεταξύ 160 και 230 mm Hg) και τον έλεγχο των συναφών κλινικών ενδείξεων».*

Η προτεινόμενη συνιστώμενη θεραπευτική δόση για την εν λόγω νέα ένδειξη είναι 0,125 mg ραμιπρίλης/kg σωματικού βάρους μία φορά την ημέρα. Ανάλογα με την απόκριση στη θεραπεία, είναι πιθανό να διπλασιαστεί η δόση σε 0,25 mg ραμιπρίλης/kg σωματικού βάρους την ημέρα. Η παρούσα αίτηση καλύπτει τρεις περιεκτικότητες δισκίων: Vasotop P 0,625 mg δισκία, Vasotop P 1,25 mg δισκία και Vasotop P 2,5 mg δισκία.

Λόγω μη επίτευξης συμφωνίας μεταξύ του κράτους μέλους αναφοράς και του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους (Βέλγιο) την ημέρα 90 της διαδικασίας για φαρμακευτικά προϊόντα για κτηνιατρική χρήση (CMD(v)), το ζήτημα παραπέμφθηκε στην CVMP. Η αρμόδια εθνική αρχή του Βελγίου εξέφρασε την ανησυχία ότι ελλείπει ομάδα εικονικού φαρμάκου-μάρτυρα στις βασικές δοκιμές υπό πραγματικές συνθήκες δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα του προϊόντος στη μείωση της συστημικής υπέρτασης σε γάτες.

## 2. Αξιολόγηση ζητημάτων αποτελεσματικότητας

### 2.1. Αποτελεσματικότητα του Vasotop P για τη θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης σε γάτες

Ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα βάσει των οποίων η ραμιπρίλη (δραστική ουσία του Vasotop P) επέφερε σημαντική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε γάτες με ήπια έως οξεία υπέρταση. Η διατήρηση της μειωμένης συστολικής αρτηριακής πίεσης παρατηρήθηκε για χρονικό διάστημα έως 6 μηνών και η αρτηριακή πίεση ήταν υπό έλεγχο σε όλες τις γάτες για το χρονικό διάστημα των 24 ωρών που μεσολαβούσε μεταξύ δύο διαδοχικών δόσεων Vasotop P. Επιπλέον, η ραμιπρίλη ήταν καλώς ανεκτή σε όλες τις γάτες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία.

Η CVMP έκρινε ότι λόγω του μικρού αριθμού περιστατικών και της έλλειψης συγκριτικών στατιστικών, τα κύρια ευρήματα της εν λόγω μελέτης αποτελούσαν μάλλον «απόδειξη ορθότητας» παρά απόδειξη οριστικής κλινικής αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, επισημάνθηκε η παρατεταμένη διάρκεια της επίδρασης επί 6 μήνες, επιπροσθέτως της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου κατά τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων.

### 2.2. Πολυκεντρική δοκιμή με το Vasotop P υπό πραγματικές συνθήκες για τη θεραπεία της υπέρτασης σε γάτες

Ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα όπου το 53 % (40 από τις 76) των γατών που μετείχαν στη δοκιμή εμφάνισαν συγκεντρώσεις ουρίας μεγαλύτερες από το ανώτερο επίπεδο του εύρους αναφοράς. Το

22 % (17 από τις 76) των γατών που μετείχαν στη δοκιμή εμφάνισαν συγκεντρώσεις κρεατινίνης μεγαλύτερες από την τιμή κατωφλίου.

Περίπου το 33 % των περιστατικών είχαν συστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 160 και 180 mm Hg (κατηγορία κινδύνου III) και 67 % είχαν συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq$  180 mm Hg (κατηγορία κινδύνου IV) κατά την επιλογή τους για συμμετοχή στη δοκιμή.

Περίπου το 82 % των γατών που μετείχαν παρουσίασαν τουλάχιστον μία κλινική ένδειξη συναφή με την υπέρταση. Οι συχνότερα παρατηρούμενες κλινικές ενδείξεις ήταν πολουρία-πολυδιψία (34 %), καρδιακό φύσημα (28 %) και αποκόλληση αμφιβληστροειδούς/αιμορραγίες (25 %). Με τον διαχωρισμό ανά κατηγορία κινδύνου ( $p=0,5296$ ) δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστική διαφορά στην κατανομή των κλινικών ενδείξεων μεταξύ των περιστατικών. Η μέση συστολική αρτηριακή πίεση σε γάτες, με ή χωρίς κλινικές ενδείξεις κατά τη διαδικασία επιλογής τους για συμμετοχή στη δοκιμή, κυμαινόταν στο ίδιο εύρος (188,2 και 195,8 mm Hg, αντίστοιχα) και δεν παρουσίαζε στατιστικές διαφορές ( $p=0,2132$ ).

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των κατηγοριών κινδύνου III και IV σε ό,τι αφορά την ηλικία, το σωματικό βάρος, τους καρδιακούς παλμούς και τις συνολικές συγκεντρώσεις θυροξίνης, ουρίας και κρεατινίνης.

Η CVMP κρίνει ότι η μείωση των τιμών της αρτηριακής πίεσης πριν και μετά τη θεραπεία ήταν αξιοσημείωτη. Ωστόσο, το υπό εξέταση ζήτημα ήταν εάν μπορούσε να εξακριβωθεί ότι η ευεργετική απόκριση σχετιζόταν πραγματικά με τη θεραπεία και όχι με την επίδραση του εικονικού φαρμάκου (εξομάλυνση της υπέρτασης λόγω εξοικείωσης με τη λευκή μπλούζα). Επιπλέον, ενώ δεν υπάρχει εγκεκριμένο προϊόν αναφοράς (προϊόν με θετικό μάρτυρα) διατυπώθηκε η άποψη ότι δεν θα ήταν αντιδεοντολογικό να συμπεριληφθεί ομάδα αρνητικών μαρτύρων, καθώς η υπέρταση δεν είναι απαραίτητα απειλητική για τη ζωή. Οι κλινικές ενδείξεις, όπως η αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς και η πολουρία-πολυδιψία μπορεί να είναι αρκετά σοβαρές και δεν αναμένεται άμεση απόκριση στο εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, όλες οι κλινικές νόσοι εμφανίζουν εξέλιξη των ενδείξεών τους κατά τη διάρκεια της ζωής των ζώων αλλά και κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών. Στη μελέτη, αυτό που μειώνεται ή αυξάνεται αυθόρμητα είναι το δέλτα. Συνεπώς, οι κλινικές ενδείξεις που αναφέρθηκαν ενδέχεται να αντιμετωπίζονται (εκτός από την πλήρη αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς). Λόγω της τιμής δέλτα η ομάδα μαρτύρων είναι απαραίτητη. Η επίδραση του εικονικού φαρμάκου πρέπει να θεωρείται πάντα δεδομένη. Το μέγεθος της επίδρασης του εικονικού φαρμάκου εξαρτάται τόσο από τη νόσο όσο και από το κλινικό περιβάλλον και μπορεί να προσδιορισθεί μόνο μέσω της σύγκρισης με άλλη ομάδα. Για την ανάδειξη της επίδρασης της θεραπείας, στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης η επίδραση της λευκής μπλούζας επηρεάζει αμφότερες τις ομάδες στον ίδιο βαθμό.

### **2.3. Το ποσοστό των γατών με διαφορετικό αριθμό κλινικών ενδείξεων και η απόκρισή τους στη θεραπεία**

Ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα για να αποδείξει ότι το 82 % των γατών εμφάνισε τουλάχιστον μία κλινική ένδειξη και το 46 % των γατών εμφάνισε δύο ή και περισσότερες ενδείξεις. Επιπλέον, την ημέρα 63, μόνο 53 % των γατών εμφάνισε τουλάχιστον μία κλινική ένδειξη. Αναλύοντας περαιτέρω αυτό το ποσοστό, το 32 % των γατών εμφάνισε μία μόνο κλινική ένδειξη και το υπόλοιπο 21 % των γατών εμφάνισε δύο ή περισσότερες κλινικές ενδείξεις.

Η CVMP επεσήμανε ότι οι βέλτιστες αποκρίσεις επιτυγχάνονται για τις σχετικά μη ειδικές κλινικές ενδείξεις που παρατηρούνται (π.χ. πολουρία, πολυδιψία, λήθαργος κ.λπ.), ενώ οι χειρίστες αποκρίσεις παρατηρούνται για τις οφθαλμικές βλάβες (τύφλωση, αγγειακή στρεβλότητα και αποκόλληση αμφιβληστροειδούς). Η CVMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι οφθαλμικές βλάβες που σχετίζονται με την υπέρταση (αφής στιγμής εμφανιστούν) είναι δυσχερέστερο να αντιμετωπιστούν/αντιστραφούν ακόμη και εάν εν συνεχεία η υπέρταση τεθεί υπό έλεγχο. Σε σχέση με τις μη ειδικές ενδείξεις όπως η πολουρία, η πολυδιψία, κ.λπ., η γνώμη της CVMP είναι ότι η ύπαρξη σχέσης μεταξύ της βελτίωσης στις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και της αντιμετώπισης των εν λόγω ενδείξεων είναι αληθοφανής.

Επιπλέον, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να υποβάλει περαιτέρω διευκρινίσεις σε ό,τι αφορά το ποσοστό των γατών με οξεία υπέρταση (ήτοι συστολική αρτηριακή πίεση  $>$  180 mm Hg) οι οποίες εν συνεχεία

κατέστησαν νορμοτασικές ή εμφάνισαν μείωση >20 mm Hg στη συστολική αρτηριακή πίεση μετά από τη θεραπεία.

Ο ΚΑΚ διευκρίνισε ότι η μέση μείωση στην εντονότερα προσβεβλημένη ομάδα (συστολική αρτηριακή πίεση > 180 mm Hg) ήταν -25,5 mm Hg, ενώ στη μέτρια προσβεβλημένη ομάδα (συστολική αρτηριακή πίεση μεταξύ 160 mm Hg και 180 mm Hg) ήταν -18,3 mm Hg. Από τις 43 γάτες που ανήκαν στην ομάδα με οξεία υπέρταση την ημέρα 0, οι 26 συνολικά γάτες (60,5 %) κατέστησαν νορμοτασικές ή παρουσίασαν μείωση >20 mm Hg στη συστολική αρτηριακή πίεση την ημέρα 63. Εξ αυτών των 26, οι 14 γάτες ήταν νορμοτασικές την ημέρα 63. Οι υπόλοιπες 12 γάτες εμφάνισαν μείωση >20 mm Hg στη συστολική αρτηριακή πίεση την ημέρα 63 (μέση μείωση 36,6 mm Hg, με εύρος διακύμανσης από 20 mm Hg έως 57,8 mm Hg) αλλά εξακολουθούσαν να βρίσκονται πάνω από το νορμοτασικό όριο των 160 mm Hg.

Η CVMP έκρινε σημαντικό να τονιστεί το γεγονός ότι, όπως είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία, κανένας από τους επί του παρόντος διαθέσιμους παράγοντες δεν είναι 100 % αποτελεσματικός για τη θεραπεία της υπέρτασης σε αιλουροειδή, ενώ τα πρότυπα ποσοστά επιτυχίας κυμαίνονται γύρω στο 50 %. Για τον λόγο αυτό, επισημαίνεται ότι 63 % των σοβαρά προσβεβλημένων γατών κατέστησαν νορμοτασικές ή εμφάνισαν μείωση >20 mm Hg στη συστολική αρτηριακή πίεση μετά από θεραπεία με Vasotop P. Παρόλο που είναι αποδεκτό ότι 12/26 γάτες δεν κατέστησαν νορμοτασικές, επισημάνθηκε η μέση μείωση κατά 37 mm Hg στη συστολική αρτηριακή πίεση σε γάτες με οξεία υπέρταση. Ωστόσο, χωρίς άμεση σύγκριση με ομάδα αρνητικών μαρτύρων δεν είναι δυνατόν να διαπιστωθεί εάν η εν λόγω επίδραση οφείλεται στη θεραπεία.

#### **2.4. Το σφάλμα μέτρησης της συσκευής που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε γάτες**

Ο ΚΑΚ υπέβαλε πληροφορίες σχετικά με τις δύο συσκευές Doppler που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στη βασική μελέτη υπό πραγματικές συνθήκες. Για την υποστήριξη του συσχετισμού μεταξύ άμεσων μετρήσεων αρτηριακής πίεσης και των συσκευών Doppler που χρησιμοποιούνται υποβλήθηκαν βιβλιογραφικές εκθέσεις. Επιπλέον, ο ΚΑΚ διευκρίνισε ότι στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν μόνο έμπειροι ερευνητές με κατάλληλη κατάρτιση στις συσκευές και οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τη δήλωση κοινής συναίνεσης του ACVIM<sup>1</sup>. Ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα για τον συντελεστή διακύμανσης στις 5 μεμονωμένες μετρήσεις που διενεργήθηκαν σε διαφορετικά χρονικά σημεία της μελέτης. Ο μέσος συντελεστής διακύμανσης ήταν περίπου 3 % σε όλα τα χρονικά σημεία που εξετάστηκαν. Οι εν λόγω τιμές ήταν παρόμοιες με τις τιμές των συντελεστών διακύμανσης που αναφέρονται στη βιβλιογραφία από τον Snyder<sup>2</sup> (1998). Σύμφωνα με την υποβληθείσα τεκμηρίωση, η CVMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι συσκευές μέτρησης της αρτηριακής πίεσης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι κατάλληλες και τα δεδομένα που παρήχθησαν ήταν τεκμηριωμένα.

#### **2.5. Βελτίωση της υπέρτασης χωρίς ομάδα αρνητικών μαρτύρων**

Ο ΚΑΚ παρουσίασε δεδομένα από δικές του μελέτες και από τη βιβλιογραφία για να αντικρούσει το ενδεχόμενο η βελτίωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης να σχετίζεται με την εξοικείωση με τη λευκή μπλούζα. Τα δεδομένα του ΚΑΚ καταδεικνύουν ότι η μέση ένδειξη για τις πρώτες μετρήσεις (που απορρίφθηκαν) ήταν κατά 6–10 mm Hg υψηλότερη από τις επακόλουθες 5 μετρήσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό των αναφερόμενων τιμών (αυτό συνάδει με την προσέγγιση της δήλωσης κοινής συναίνεσης του ACVIM). Το εύρημα αυτό ήταν ανεξάρτητο από το χρονικό σημείο διεξαγωγής της μέτρησης και, συνεπώς, δεν διαπιστώθηκε καμία ένδειξη εξοικείωσης. Ο ΚΑΚ δήλωσε ότι τα ευρήματά του συνάδουν με αυτά που αναφέρθηκαν προηγουμένως από τον Belew<sup>3</sup> (1999), ο οποίος διερεύνησε το ενδεχόμενο εξοικείωσης των γατών σε εργαστήριο όπου υποβάλλονται σε εικονικές κλινικές επισκέψεις για τη μέτρηση της αρτηριακής τους πίεσης. Η CVMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα δεδομένα από τη μελέτη του ΚΑΚ και τα δεδομένα που αναφέρθηκαν από

<sup>1</sup> ACVIM Consensus Statement 2007. J Vet Intern Med, 2007, 21. P. 542–558.

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

<sup>3</sup> Belew A.M., Barlett T., Brown S.A. Evaluation of the white-coat effect in cats. J Vet Intern Med, 1999, 13. P. 134-142.

τον Belew (1999) δεν υποστηρίζουν την έννοια της εξοικείωσης των γατών σε ό,τι αφορά τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης.

Ο ΚΑΚ εξέτασε επίσης εάν η μέση μείωση στις μετρήσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης μπορεί να αποδοθεί σε άλλους παράγοντες της μελέτης που δεν σχετίζονται με τη θεραπεία. Παρόλο που δεν προσδιορίστηκε κάποιος συγκεκριμένος παράγοντας, η CVMP εξέφρασε την ανησυχία ότι ο κατάλογος με τους υπό μελέτη παράγοντες ήταν ελάχιστα λεπτομερής και, στην ουσία, μόνο δύο εξετάστηκαν πραγματικά (δίαιτα και συντρέχουσα θεραπεία). Είναι αποδεκτό ότι η επίδραση της λευκής μπλούζας, όταν είναι σημαντική ανέρχεται σε ποσοστό περίπου 20 %. Επίσης, είναι αποδεκτό ότι η επίδραση που παρατηρήθηκε από τον ΚΑΚ στο διάστημα παρακολούθησης της απόκρισης (βλ. παράγραφο 2.3) ήταν μεγαλύτερη από την προαναφερθείσα. Ωστόσο, τα τυχαία γεγονότα δεν μπορούν να ποσοτικοποιηθούν στην εν λόγω μελέτη χωρίς ομάδα εικονικού φαρμάκου.

## **2.6. Σχόλια σχετικά με το κατά πόσο μπορεί να σχεδιαστεί και να διενεργηθεί δοκιμή με εικονικό φάρμακο-μάρτυρα, όταν σε ορισμένα σημεία της μελέτης προκύπτει ανάγκη εναλλακτικής θεραπείας**

Ο ΚΑΚ υπέβαλε επιχειρήματα για την τεκμηρίωση των ακόλουθων:

- Η αθεράπευτη υπέρταση σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο πρόκλησης βλάβης στα όργανα στόχους
- Ορισμένες πρόσφατες μελέτες αναφέρουν μικρούς μέσους χρόνους επιβίωσης για γάτες με υπέρταση, 4–7 μήνες εάν δεν χορηγηθεί θεραπεία (Chetboul<sup>4</sup> et al., 2003) και περίπου 9 μήνες, ακόμη και εάν χορηγηθεί θεραπεία
- Στη μοναδική προοπτική ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την υπέρταση σε αιλουροειδή αναφέρθηκε ότι και οι 4 γάτες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο μεταφέρθηκαν στην ομάδα θεραπείας (αμλοδιπίνη) μετά από μόλις 7 ημέρες (χωρίς καμία αιτιολογία – Snyder, 1998)
- Ακόμα και μια σύντομη θεραπεία με εικονικό φάρμακο διάρκειας 28 ή 63 ημερών μπορεί να σχετίζεται με μη αναστρέψιμες παθολογικές αλλαγές σε όργανα όπως οι οφθαλμοί (π.χ. αποκόλληση αμφιβληστροειδούς/τύφλωση)
- Ο ΚΑΚ διαθέτει ήδη εμπειρία εγκατάλειψης ομάδας εικονικού φαρμάκου-μάρτυρα από μια ξεχωριστή μελέτη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, λόγω της απροθυμίας των ιδιοκτητών να συναινέσουν σε ενδεχόμενη άρνηση χορήγησης θεραπείας.

Η CVMP, ενώ αποδέχεται πλήρως την επιστημονική εγκυρότητα της απαίτησης ομάδων-μαρτύρων στις κλινικές μελέτες, διατύπωσε τη γνώμη ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο γατών που πάσχουν από μέτρια έως οξεία υπέρταση (ήτοι συστολική αρτηριακή πίεση >180 mm Hg) διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης βλάβης σε όργανο στόχο εάν δεν λάβουν θεραπεία για δυνητικό χρονικό διάστημα 63 ημερών. Η CVMP διατύπωσε τη γνώμη ότι υπάρχουν ηθικά ζητήματα για τους κτηνιάτρους σε ό,τι αφορά τη μη χορήγηση θεραπείας σε γάτες με οξεία υπέρταση, γεγονός που αντιβαίνει στην ισχύουσα βέλτιστη κλινική πρακτική (δήλωση κοινής συναίνεσης ACVIM 2007). Καθώς πολλές από τις κλινικές ενδείξεις δεν είναι ειδικές της πάθησης και είναι καρδιαγγειακής φύσης, μια εναλλακτική θεραπεία θα μπορούσε να αποτελέσει όχι μόνο μια πιθανή λύση αλλά και πιο κατάλληλη μέθοδο για την αντιμετώπιση των εν λόγω ενδείξεων. Η CVMP κρίνει ότι είναι λιγότερο αντιδεοντολογικό να διακινδυνεύεται η μη χορήγηση θεραπείας σε μικρό αριθμό ζώων-ασθενών για μικρότερο χρονικό διάστημα παρά να εγκριθεί ένα μη αποτελεσματικό φαρμακευτικό προϊόν.

## **2.7. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου**

Παρά την αξιοσημείωτη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και την αληθοφανή σχέση μεταξύ της μείωσης της υπέρτασης και της βελτίωσης των κλινικών ενδείξεων, δεν υπάρχει βεβαιότητα ως προς το εάν η εν λόγω επίδραση οφείλεται στη θεραπεία χωρίς να υπάρχει σύγκριση με ομάδα

<sup>4</sup> 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. P. 89-95.

μαρτύρων. Συνεπώς, η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου θεωρείται αρνητική για την προτεινόμενη ένδειξη σε γάτες.

## **ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΗΣ ΑΙΤΗΣΗΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Εκτιμώντας ότι,

- η CVMP εξέτασε την παραπομπή που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 6 παράγραφος 12 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 της Επιτροπής, για το Vasotop P 0,625 mg, το Vasotop P 1,25 mg και το Vasotop P 2,5 mg, δισκία για σκύλους και τις συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I), το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν γραπτώς, καθώς και τα δεδομένα που προσκομίστηκαν στο πλαίσιο των προφορικών εξηγήσεων
- η CVMP απεφάνθη ότι δεν είναι σαφές εάν η καταγεγραμμένη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και των κλινικών ενδείξεων σε γάτες με υπέρταση μετά από θεραπεία με Vasotop P οφείλεται πραγματικά στη θεραπεία
- η CVMP απεφάνθη ότι η απουσία ομάδας αρνητικών μαρτύρων (ομάδα εικονικού φαρμάκου) στη βασική δοκιμή υπό κλινικές συνθήκες κρίθηκε μη αποδεκτή
- η CVMP συμφωνεί ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για το Vasotop P στην παρούσα αίτηση τροποποίησης είναι αρνητική.

Ως εκ τούτου, η CVMP εισηγήθηκε την απόρριψη της τροποποίησης των αδειών κυκλοφορίας για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται στο Παράρτημα I.