

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DELLE
CONCENTRAZIONI DEI PRODOTTI MEDICINALI PER USO VETERINARIO,
DELLE SPECIE ANIMALI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI
MEMBRI**

<u>Stato membro/AEA</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Specie animale</u>	<u>Frequenza e via di somministrazione</u>	<u>Dose raccomandata</u>
Austria	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, compresse per cani	Compresa	0,625; 1,25 o 2,5 mg di ramipril	Cane	Giornaliera, orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se l'animale non risponde dopo due settimane di trattamento
Belgio	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, compresse per cani	Compresa	0,625; 1,25 o 2,5 mg di ramipril	Cane	Giornaliera, orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se l'animale non risponde dopo due settimane di trattamento
Danimarca	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, compresse	Compresa	0,625; 1,25 o 2,5 mg di ramipril	Cane	Giornaliera, orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se l'animale non risponde dopo due settimane di trattamento
Germania	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, compresse per cani	Compresa	0,625; 1,25 o 2,5 mg di ramipril	Cane	Giornaliera, orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se l'animale non risponde dopo due settimane di trattamento
Grecia	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, compresse per cani	Compresa	0,625; 1,25 o 2,5 mg di ramipril	Cane	Giornaliera, orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se l'animale non risponde dopo due settimane di trattamento
Spagna	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, compresse per cani	Compresa	0,625; 1,25 o 2,5 mg di ramipril	Cane	Giornaliera, orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se l'animale non risponde dopo due settimane di trattamento
Finlandia	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, compresse per cani	Compresa	0,625; 1,25 o 2,5 mg di ramipril	Cane	Giornaliera, orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se l'animale non risponde dopo due settimane di trattamento
Irlanda	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,	Compresa	0,625; 1,25 o 2,5 mg di ramipril	Cane	Giornaliera, orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se l'animale non risponde dopo due settimane di

	The Netherlands	compresse					trattamento
Lussemburgo	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, compresse per cani	Compresa	0,625; 1,25 o 2,5 mg di ramipril	Cane	Giornaliera, orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se l'animale non risponde dopo due settimane di trattamento
Paesi Bassi	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, compresse per cani	Compresa	0,625; 1,25 o 2,5 mg di ramipril	Cane	Giornaliera, orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se l'animale non risponde dopo due settimane di trattamento
Norvegia	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, compresse	Compresa	0,625; 1,25 o 2,5 mg di ramipril	Cane	Giornaliera, orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se l'animale non risponde dopo due settimane di trattamento
Portogallo	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, compresse per cani	Compresa	0,625; 1,25 o 2,5 mg di ramipril	Cane	Giornaliera, orale	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg se l'animale non risponde dopo due settimane di trattamento

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI PER IL RIFIUTO DELLA MODIFICA

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI VASOTOP P 0,625 MG, COMPRESSE PER CANI E GATTI, VASOTOP P 1,25 MG, COMPRESSE PER CANI E GATTI E VASOTOP P 2,5 MG, COMPRESSE PER CANI E GATTI

1. Introduzione

Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg e Vasotop P 2,5 mg compresse sono farmaci per uso veterinario contenenti il principio attivo ramipril rispettivamente a concentrazioni di 0,625 mg, 1,25 mg e 2,5 mg. Ramipril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE). Attualmente i prodotti sono autorizzati per il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia nel cane (classe NYHA II, III e IV) dovuta a valvulopatia cronica degenerativa o a miocardiopatia, con o senza associazione di terapia diuretica (furosemide) o con glicosidi cardiaci (digossina/metildigossina).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH), Intervet International B.V., ha presentato richieste di modifica di tipo II soggette a procedure di mutuo riconoscimento (MRP) per Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg e Vasotop P 2,5 mg compresse per cani allo scopo di includere una nuova indicazione per la somministrazione ai gatti, come da citazione a seguire:

"Per la riduzione della pressione sistolica elevata (tra 160 e 230 mm Hg) e il controllo dei segni clinici associati".

Il dosaggio terapeutico raccomandato proposto per la nuova indicazione è di 0,125 mg di ramipril per chilogrammo di peso corporeo una volta al giorno. In base alla risposta alla terapia, è possibile raddoppiare la dose fino a 0,25 mg di ramipril per chilogrammo di peso corporeo al giorno. La richiesta riguarda tre concentrazioni: Vasotop P 0,625 mg compresse, Vasotop P 1,25 mg compresse e Vasotop P 2,5 mg compresse.

A seguito della mancanza di accordo tra uno Stato membro di riferimento e uno Stato membro interessato (Belgio), verificatosi il giorno 90 della procedura del CMD(v), la questione è stata rinviata al CVMP. Secondo l'Autorità nazionale competente per il Belgio non è stato possibile trarre conclusioni circa l'efficacia clinica del prodotto nel ridurre l'ipertensione sistemica nel gatto data la mancanza di un gruppo di controllo trattato con placebo negli studi cardine sul campo.

2. Questioni sulla valutazione dell'efficacia

2.1. Efficacia di Vasotop P nel trattamento dell'ipertensione arteriosa del gatto

Secondo i dati presentati dal MAH, ramipril (principio attivo di Vasotop P) ha prodotto una notevole diminuzione della pressione sistolica in gatti affetti da ipertensione da leggera a grave. In tutti i gatti è stata osservata un'elevata riduzione della pressione sistolica per periodi fino a 6 mesi, con controlli della pressione arteriosa nell'intervallo delle 24 ore tra due somministrazioni successive di Vasotop P. Inoltre, ramipril era ben tollerato in tutti i gatti trattati.

Il CVMP ha ritenuto che, in ragione del basso numero di casi e della mancanza di statistiche comparative, i principali riscontri di questo studio rivestissero carattere di "proof of concept" piuttosto che dimostrare in maniera definitiva l'efficacia clinica. Tuttavia sono stati considerati gli effetti prolungati del trattamento nel corso di 6 mesi, oltre alla sua efficacia durante l'intervallo interdose.

2.2. Studio multicentrico sul campo con Vasotop P per il trattamento dell'ipertensione nel gatto

Secondo i dati presentati dal MAH, il 53 % dei gatti inclusi nello studio (40 su 76) presentava concentrazioni di urea maggiori del limite superiore dell'intervallo di riferimento. Il 22 % dei gatti inclusi (17 su 76) presentava concentrazioni di creatinina superiori alla soglia.

Al momento dell'inclusione circa il 33 % dei casi presentava una pressione sistolica compresa tra 160 e 180 mm Hg (categoria di rischio III) e il 67 % una pressione sistolica uguale o superiore a 180 mm Hg (categoria di rischio IV).

Quasi l'82 % dei gatti inclusi nello studio presentava almeno uno o più segni clinici legati all'ipertensione. I segni clinici più comuni erano poliuria/polidipsia (34 %), soffio cardiaco (28 %) e distacco/emorragia retinica (25 %). Non sono state osservate differenze statistiche nella distribuzione

dei segni clinici tra i casi stratificati in base alla categoria di rischio ($p = 0,5296$). La pressione sistolica media nei gatti con o senza segni clinici al momento dell'inclusione rientrava nello stesso intervallo (188,2 e 195,8 mm Hg rispettivamente), senza differenze statistiche ($p = 0,2132$).

Non sono state rilevate differenze significative tra le categorie di rischio III e IV in merito a età, peso corporeo, frequenza cardiaca e concentrazioni totali di tirossina, urea e creatinina.

Il CVMP ritiene che dal confronto tra i valori pre-trattamento e post-trattamento risultava evidente una notevole riduzione della pressione arteriosa. Tuttavia, la questione era accertare se tale risposta positiva fosse davvero legata alla terapia e non a un effetto placebo (assuefazione alla sindrome da camice bianco). Inoltre, poiché non esistono prodotti di riferimento autorizzati (controllo positivo), si è sostenuto che non sarebbe stato contrario all'etica aver incluso un gruppo di controllo negativo, in quanto non necessariamente l'ipertensione è una patologia potenzialmente fatale. Segni clinici quali emorragia retinica e anche poliuria/polidipsia possono essere alquanto gravi, e non si ritiene che possano rispondere prontamente a un effetto placebo. Tuttavia, in qualsiasi patologia si assiste all'evoluzione dei segni clinici nel corso della vita dell'animale e durante lo studio clinico; l'incremento o la riduzione spontanei riguardano il valore delta dello studio. Pertanto i segni clinici, come affermato in precedenza, possono scomparire (ad esclusione del distacco retinico completo). In ragione del valore delta, occorre un gruppo di controllo. La presenza di un effetto placebo non deve mai essere negata. L'entità di tale effetto placebo dipende sia dalla patologia, sia dalla situazione clinica, e si può determinare solo tramite il confronto con un altro gruppo. Nell'ambito dello studio in oggetto, per evidenziare l'effetto della terapia la sindrome da camice bianco dovrebbe influire sui due gruppi in egual misura.

2.3. Percentuale di gatti con diverso numero di segni clinici e loro risposta al trattamento

Secondo i dati presentati dal MAH, l'82% dei gatti presentava almeno un segno clinico e il 46% due o più segni clinici. Inoltre, il giorno 63 soltanto il 53% dei gatti presentava ancora almeno un segno clinico. Ad una ulteriore suddivisione, il 32% dei gatti presentava un solo segno clinico e il restante 21% due o più segni clinici.

Il CVMP ha osservato che le risposte migliori riguardavano i segni clinici relativamente aspecifici (ad esempio poliuria, polidipsia, letargia, ecc.), mentre quelle meno evidenti riguardavano le lesioni oculari (cecità, tortuosità vascolare e distacco della retina). Il CVMP ritiene che le lesioni oculari di origine ipertensiva (una volta presenti) siano più complesse da risolvere anche se l'ipertensione viene in seguito tenuta sotto controllo. Per quanto concerne i segni aspecifici come poliuria, polidipsia, ecc., il CVMP ritiene plausibile una correlazione tra il miglioramento dei valori di pressione arteriosa e la scomparsa di tali segni.

Inoltre, è stato richiesto al MAH di fornire ulteriori chiarimenti in merito alla percentuale di gatti affetti da ipertensione grave (ovvero con pressione sistolica > 180 mm Hg) divenuti successivamente normotesi o che dopo il trattamento hanno presentato una riduzione di > 20 mm Hg della pressione sistolica.

Il MAH ha spiegato che la diminuzione media nel gruppo dei pazienti con ipertensione grave (pressione sistolica > 180 mm Hg) è stata di -25,5 mm Hg (mentre è stata di -18,3 mm Hg nel gruppo di soggetti con ipertensione moderata (pressione sistolica compresa tra 160 mm Hg e 180 mm Hg). Dei 43 gatti nel gruppo degli ipertesi gravi il giorno 0, 26 gatti in totale (60,5%) sono divenuti normotesi o hanno presentato una diminuzione > 20 mm Hg della pressione sistolica il giorno 63. Di questi 26 gatti, 14 erano normotesi il giorno 63. Gli altri 12 gatti il giorno 63 presentavano una diminuzione della pressione sistolica > 20 mm Hg (diminuzione media di 36,6 mm Hg, intervallo da 20 mm Hg a 57,8 mm Hg), ma superavano ancora il limite di normotensione pari a 160 mm Hg.

Il CVMP ha ritenuto importante sottolineare che in letteratura non esiste alcun agente, tra quelli attualmente disponibili, che sia efficace al 100% nel trattamento dell'ipertensione felina, e che percentuali di successo del 50% circa sono considerate normali. Pertanto si prende nota del riscontro secondo il quale il 63% dei gatti gravemente ipertesi è diventato normotesi o ha presentato una diminuzione > 20 mm Hg della pressione sistolica dopo il trattamento con Vasotop P; pur ammettendo che 12 gatti su 26 non sono diventati normotesi, si osserva comunque una riduzione media di 37 mm Hg della pressione sistolica in gatti affetti da ipertensione grave. Tuttavia, senza confronto

diretto con un gruppo di controllo negativo non è possibile confermare che questo effetto sia dovuto al trattamento.

2.4. Errori della strumentazione usata per misurare la pressione arteriosa dei gatti

Il MAH ha fornito alcune indicazioni sulle due macchine Doppler usate per misurare la pressione sistolica nello studio cardine sul campo. Sono state prodotte pubblicazioni a supporto della correlazione tra la misurazione della pressione arteriosa diretta e le macchine Doppler usate. Inoltre, il MAH ha specificato che hanno preso parte allo studio soltanto ricercatori esperti e qualificati all'uso delle macchine, e che le misure sono state eseguite conformemente a quanto stabilito dalla dichiarazione di consenso dell'ACVIM¹. Il MAH ha fornito i dati relativi al coefficiente di variazione (CV) tra le cinque misure effettuate nelle diverse fasi dello studio. Il CV medio è stato del 3 % circa in tutte le fasi; questi valori erano simili a quelli riportati in letteratura da Snyder² (1998). In base alle argomentazioni presentate, il CVMP ritiene che i dispositivi per la misurazione della pressione arteriosa fossero idonei e i dati generati solidi.

2.5. Miglioramento dell'ipertensione in assenza di gruppo di controllo negativo

Il MAH ha presentato dati estrapolati dallo studio condotto e dalla letteratura finalizzati a confutare l'ipotesi secondo cui il miglioramento dei valori di pressione sistolica fosse dovuto all'assuefazione alla sindrome da camice bianco. I dati del MAH indicano che il valore medio della prima misura (scartata) era di 6–10 mm Hg più elevato rispetto alle cinque misure successive utilizzate per calcolare il valore riportato (questa procedura è conforme all'approccio della dichiarazione di consenso dell'ACVIM); questo riscontro è indipendente dalla fase in cui è stata effettuata la misura, quindi non è stata individuata alcuna prova di assuefazione. Il MAH ha dichiarato che il riscontro concordava con quanto già riportato da Belew³ (1999), il quale aveva studiato la possibilità di assuefazione nei gatti da laboratorio sottoposti a “false” visite cliniche per misurare la pressione arteriosa. Il CVMP ritiene che i dati dello studio condotto dal MAH e quanto riportato da Belew (1999) non sostengano il concetto di assuefazione dei gatti in termini di misurazione della pressione arteriosa.

Il MAH ha anche valutato se la riduzione media della pressione sistolica potesse essere imputabile ad altri fattori dello studio non correlati al trattamento. Per quanto non sia stato possibile individuarne alcuno, il CVMP ritiene che l'elenco dei fattori esaminati non fosse esauriente. In effetti solo due parametri sono stati sottoposti ad indagine (ovvero regime dietetico e trattamenti concomitanti). Si riconosce che l'effetto camice bianco, quando è notevole, può arrivare a circa il 20 %. Si ammette che l'effetto riscontrato dal MAH in una risposta di follow-up (vedere 2.3) sia superiore a tale valore. Tuttavia, l'assenza di un gruppo placebo impedisce di quantificare il fattore di casualità in questo studio.

2.6. Commenti in merito alla possibilità di concepire e condurre uno studio controllato con placebo se in determinate fasi dello studio si individua una terapia alternativa

Il MAH ha presentato alcune argomentazioni riguardanti le seguenti motivazioni:

- l'ipertensione non trattata si associa a un rischio significativo di danni a carico dell'organo bersaglio.
- Alcuni studi recenti sui gatti ipertesi riportano tempi di sopravvivenza mediani bassi: 4-7 mesi per i soggetti non trattati (Chetboul⁴ et al., 2003) e circa 9 mesi con trattamento.

¹ Dichiarazione di consenso dell'ACVIM 2007. *J Vet Intern Med*, 2007, 21. pp 542–558.

² Snyder P.S. Amlodipine: A randomized, blinded clinical trial in 9 cats with systemic hypertension. *J Vet Intern Med*, 1998, 12. P. 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. P. 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. pp 89-95.

- L'unico studio prospettico controllato con placebo sull'ipertensione felina riporta che tutti i 4 gatti trattati con placebo sono passati al gruppo di trattamento (amlodipina) dopo appena 7 giorni (nessuna motivazione addotta – Snyder, 1998).
- Anche un trattamento con placebo di soli 28 o 63 giorni si potrebbe associare a modificazioni patologiche di organi come l'occhio (ad esempio distacco della retina/cecità).
- Il MAH ha già dovuto abbandonare un gruppo di controllo con placebo nel corso di uno studio sull'insufficienza renale cronica, in seguito al rifiuto da parte dei proprietari di consentire la potenziale negazione del trattamento.

Pur accettando pienamente la validità scientifica della presenza di un gruppo di controllo negli studi clinici, il CVMP ritiene che una proporzione significativa di gatti di controllo trattati con placebo affetti da ipertensione da moderata a grave (ovvero pressione sistolica >180 mm Hg) rischierebbe di sviluppare danni a carico degli organi bersaglio se privata del trattamento per un periodo potenziale di 63 giorni. Il CVMP ritiene che privare della necessaria terapia gatti affetti da ipertensione elevata costituisca per i medici veterinari una questione etica contraria alla migliore prassi clinica attuale (dichiarazione di consenso dell'ACVIM, 2007). Dal momento che molti segni clinici sono aspecifici e rivestono natura cardiovascolare, una terapia alternativa potrebbe essere praticabile e più adeguata al loro trattamento. Il CVMP ritiene essere meno contrario all'etica rischiare di negare la terapia a un ridotto numero di pazienti veterinari per un periodo di tempo più limitato piuttosto che autorizzare un prodotto inefficace.

2.7. Valutazione del rapporto rischi/benefici

Nonostante una considerevole riduzione della pressione sistolica e un plausibile collegamento tra la riduzione dell'ipertensione e il miglioramento dei segni clinici, in assenza del confronto con un gruppo di controllo non è certo che questo effetto sia dovuto al trattamento. Pertanto, la valutazione del rapporto rischi/benefici viene ritenuta sfavorevole per l'indicazione proposta nel gatto.

MOTIVI PER IL RIFIUTO DELLA MODIFICA DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Considerando quanto segue:

- Il CVMP ha esaminato il rinvio di cui all'articolo 6, paragrafo 12, del Regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione per Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg e Vasotop P 2,5 mg compresse per cani e denominazioni associate (vedere allegato I), e i dati generali presentati per iscritto e nelle dichiarazioni verbali.
- Il CVMP ha concluso che non è chiaro se la riduzione riscontrata nella pressione sistolica e nei segni clinici dei gatti ipertesi trattati con Vasotop P fosse realmente dovuta ad effetti legati alla terapia.
- Il CVMP ha concluso che l'assenza di un gruppo di controllo negativo (gruppo placebo) nello studio clinico cardine sul campo fosse considerata inaccettabile.
- Il CVMP ha concordato che il rapporto rischi/benefici per Vasotop P in questa modifica è al momento sfavorevole,

Pertanto, il CVMP raccomanda il rifiuto della modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti medicinali a uso veterinario indicati nell'allegato I.