

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK, DIERSOORTEN,
TOEDIENINGSWEG, HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat /EER</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Diersoorten</u>	<u>Frequentie en toedieningsweg</u>	<u>Aanbevolen dosis</u>
Oostenrijk	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 voor honden	Tablet	0,625; 1,25 of 2,5 mg ramipril	Honden	Dagelijks, oraal	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg als het dier niet reageert na 2 weken behandeling
België	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 voor honden	Tablet	0,625; 1,25 of 2,5 mg ramipril	Honden	Dagelijks, oraal	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg als het dier niet reageert na 2 weken behandeling
Denemarken	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 voor honden	Tablet	0,625; 1,25 of 2,5 mg ramipril	Honden	Dagelijks, oraal	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg als het dier niet reageert na 2 weken behandeling
Duitsland	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 voor honden	Tablet	0,625; 1,25 of 2,5 mg ramipril	Honden	Dagelijks, oraal	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg als het dier niet reageert na 2 weken behandeling
Griekenland	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 voor honden	Tablet	0,625; 1,25 of 2,5 mg ramipril	Honden	Dagelijks, oraal	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg als het dier niet reageert na 2 weken behandeling
Spanje	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 voor honden	Tablet	0,625; 1,25 of 2,5 mg ramipril	Honden	Dagelijks, oraal	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg als het dier niet reageert na 2 weken behandeling
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 voor honden	Tablet	0,625; 1,25 of 2,5 mg ramipril	Honden	Dagelijks, oraal	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg als het dier niet reageert na 2 weken behandeling
Ierland	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 of 2,5 mg ramipril	Honden	Dagelijks, oraal	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg als het dier niet reageert na 2 weken behandeling

	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 voor honden	Tablet	0,625; 1,25 of 2,5 mg ramipril	Honden	Dagelijks, oraal	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg als het dier niet reageert na 2 weken behandeling
Nederland	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 voor honden	Tablet	0,625; 1,25 of 2,5 mg ramipril	Honden	Dagelijks, oraal	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg als het dier niet reageert na 2 weken behandeling
Noorwegen	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 of 2,5 mg ramipril	Honden	Dagelijks, oraal	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg als het dier niet reageert na 2 weken behandeling
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 voor honden	Tablet	0,625; 1,25 of 2,5 mg ramipril	Honden	Dagelijks, oraal	0,125 mg/kg; 0,25 mg/kg als het dier niet reageert na 2 weken behandeling

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJK CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WEIGERING VAN
DE WIJZIGING**

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN VASOTOP P 0,625 MG, TABLET VOOR HONDEN EN KATTEN, VASOTOP P 1,25 MG, TABLET VOOR HONDEN EN KATTEN EN VASOTOP P 2,5 MG, TABLET VOOR HONDEN EN KATTEN

1. Inleiding

Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg en Vasotop P 2,5 mg tabletten zijn geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die de werkzame stof ramipril bevatten in concentraties van respectievelijk 0,625 mg, 1,25 mg en 2,5 mg. Ramipril is een angiotensine converterend enzym remmer (ACE-remmer). De middelen zijn momenteel goedgekeurd voor toepassing bij honden voor de behandeling van congestief hartfalen (NYHA-classificatie graad II, III en IV) als gevolg van een chronische degeneratieve hartklepaandoening of cardiomyopathie, met of zonder adjuvante behandeling met een diureticum (furosemide) of hartglycoside (digoxine/methyl digoxine).

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen, Intervet International B.V., heeft aanvragen ingediend voor een aan een procedure voor wederzijdse erkenning onderworpen type II-wijziging voor Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg en Vasotop P 2,5 mg tabletten voor honden, met het doel een nieuwe indicatie voor katten op te nemen die luidt:

"Voor verlaging van verhoogde systolische bloeddruk (160-230 mmHg) en de beheersing van hiermee samenhangende klinische verschijnselen."

De voorgestelde aanbevolen therapeutische dosis voor deze nieuwe indicatie is 0,125 mg ramipril/kg lichaamsgewicht eenmaal daags. Afhankelijk van de respons op de behandeling kan de dosis worden verdubbeld tot 0,25 mg ramipril/kg lichaamsgewicht per dag. De huidige aanvraag omvat de volgende drie sterkten van de tabletten: Vasotop P 0,625mg-tablet, Vasotop P 1,25mg-tablet en Vasotop P 2,5mg-tablet.

Nadat de rapporterende lidstaat en één betrokken lidstaat (België) op dag 90 van de CMD(v)-procedure (CMD(v) – Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – veterinair) geen overeenstemming hadden bereikt, werd de kwestie doorverwezen naar het CVMP. De bedenking van de Belgische nationale bevoegde instantie betrof het feit dat het niet mogelijk was een conclusie te trekken m.b.t. de klinische werkzaamheid van het middel ter verlaging van systemische hypertensie bij katten, omdat er in de centrale veldonderzoeken geen placebocontrolegroep was.

2. Beoordeling van kwesties inzake de werkzaamheid

2.1. Werkzaamheid van Vasotop P bij de behandeling van arteriële hypertensie bij katten

De vergunninghouder legde gegevens over waaruit bleek dat ramipril (de werkzame stof van Vasotop P) leidde tot een duidelijke afname van de systolische bloeddruk bij katten met lichte tot ernstige hypertensie. Tot maximaal 6 maanden werd een aanhoudende lagere systolische bloeddruk waargenomen en bij alle katten bleef de bloeddruk gedurende het 24-uursinterval tussen twee opeenvolgende toedieningen van Vasotop P onder controle. Bovendien werd ramipril door alle behandelde katten goed verdragen.

Het CVMP was van oordeel dat vanwege het beperkte aantal gevallen en het ontbreken van vergelijkende statistieken, de belangrijkste bevindingen in dit onderzoek meer een 'proof of concept' (bewijs van de hypothese) waren dan bewijs voor een duidelijke klinische werkzaamheid. Afgezien van de werkzaamheid gedurende het gehele interval tussen twee opeenvolgende toedieningen, werd echter ook kennis genomen van het aanhoudende effect gedurende 6 maanden.

2.2. Een multicentrisch veldonderzoek met Vasotop P voor de behandeling van hypertensie bij katten

De vergunninghouder legde gegevens over waaruit bleek dat 53 % (40 van de 76) van de in het onderzoek opgenomen katten een ureumconcentratie had die hoger was dan de bovengrens van het

referentieberek. 22 % (17 van de 76) van de geïncludeerde katten had een creatinineconcentratie hoger dan de drempelwaarde.

Bij inclusie had ongeveer 33 % van de katten een systolische bloeddruk van 160-180 mmHg (risicocategorie III) en 67 % een systolische bloeddruk \geq 180 mmHg (risicocategorie IV).

Bijna 82 % van de in het onderzoek opgenomen katten presenteerde zich met ten minste één klinisch verschijnsel gerelateerd aan hypertensie. De meest frequent waargenomen klinische verschijnselen waren polyurie-polydipsie (34 %), hartruis (28 %) en retinaloslating/-bloedingen (25 %). Bij stratificatie per risicocategorie werd geen statistisch verschil waargenomen in de verdeling van de klinische verschijnselen binnen de gevallen ($p=0,5296$). De gemiddelde systolische bloeddruk bij katten met of zonder klinische verschijnselen bij inclusie lag in dezelfde orde van grootte (respectievelijk 188,2 en 195,8 mmHg) en was niet statistisch verschillend ($p=0,2132$).

Er waren geen significante verschillen tussen de risicocategorieën III en IV wat betreft leeftijd, lichaamsgewicht, hartslagfrequentie en de concentraties van totaal thyroxine, ureum en creatinine.

Het CVMP is van oordeel dat er onweerlegbaar sprake was van een opvallende daling in de bloeddrukwaarden voor en na behandeling. Het probleem in kwestie betrof echter de vraag of wel of niet kon worden vastgesteld of de gunstige respons werkelijk behandlingsgerelateerd was en geen placebo-effect (gewenning aan het wittejaseffect). Ook werd betoogd dat, hoewel er geen goedgekeurde referentiemiddelen bestaan (positieve controle), opname van een negatievecontrolegroep in het onderzoek niet onethisch zou zijn geweest aangezien hypertensie niet per se levensbedreigend is. Klinische verschijnselen als retinabloeding en zelfs polyurie-polydipsie kunnen tamelijk ernstig zijn en reageren naar verwachting niet gemakkelijk op een placebo-effect. Voor elke klinische ziekte geldt echter dat de verschijnselen gedurende het leven van het dier en tijdens het klinische onderzoek evolueren; het is de deltawaarde in het onderzoek die spontaan af- of toeneemt. De genoemde klinische verschijnselen (behalve volledige retinaloslating) kunnen dan ook vanzelf verdwijnen. Vanwege de deltawaarde is een controlegroep noodzakelijk. Er moet altijd worden verondersteld dat er sprake is van een placebo-effect. De grootte van dit placebo-effect hangt even sterk af van de ziekte als van de klinische setting en kan alleen worden vastgesteld door vergelijking met een andere groep. Binnen het kader van het huidige onderzoek zou een wittejaseffect op beide groepen een vergelijkbaar effect moeten hebben om een behandelingseffect naar voren te laten komen.

2.3. Percentage katten met een verschillend aantal klinische verschijnselen en hun respons op de behandeling

De vergunninghouder legde gegevens over waaruit blijkt dat van de 82 % van de katten met ten minste één klinisch verschijnsel, 46 % twee of meer klinische verschijnselen vertoonde. Daarnaast vertoonde op dag 63 nog maar 53 % van de katten minstens één klinisch verschijnsel. Bij verdere analyse vertoonde 32 % van de katten maar één klinisch verschijnsel en bij de resterende 21 % van de katten werden twee of meer klinische verschijnselen waargenomen.

Het CVMP merkte op dat een betere respons werd verkregen voor de relatief niet-specifieke klinische verschijnselen (bijv. polyurie, polydipsie, lethargie, enz.) die werden waargenomen, terwijl de slechtste respons werd bereikt voor de oculaire laesies (blindheid, vasculaire tortuositeit en retinaloslating). Het CVMP is van mening dat aan hypertensie gerelateerde oculaire laesies (zodra deze eenmaal aanwezig zijn) moeilijker vanzelf herstellen/ongedaan zijn te maken, zelfs als de hypertensie later onder controle wordt gebracht. Ten aanzien van de niet-specifieke verschijnselen als polyurie, polydipsie, enz. is het CVMP van oordeel dat het aannemelijk is dat er een correlatie bestaat tussen de verbetering van de bloeddrukwaarden en de resolutie van dergelijke verschijnselen.

Ook werd de vergunninghouder gevraagd meer duidelijkheid te verstrekken over het percentage katten met ernstige hypertensie (d.w.z. systolische bloeddruk >180 mmHg) dat later normotensief werd of na behandeling een daling van >20 mmHg van de systolische bloeddruk vertoonde.

De vergunninghouder legde uit dat de gemiddelde afname in de groep met ernstige hypertensie (systolische bloeddruk >180 mmHg) $-25,5$ mmHg bedroeg, tegenover $-18,3$ mmHg in de groep met matige hypertensie (systolische bloeddruk 160-180 mmHg). Van de 43 katten in de groep met ernstige

hypertensie op dag 0, waren op dag 63 in totaal 26 katten (60,5 %) normotensief of vertoonden een daling van >20 mmHg van de systolische bloeddruk. Van deze 26 katten waren 14 katten op dag 63 normotensief. De overige 12 katten vertoonden op dag 63 een daling van >20 mmHg van de systolische bloeddruk (gemiddelde afname van 36,6 mmHg, spreiding van 20 mmHg tot 57,8 mmHg), maar hadden nog steeds een waarde hoger dan de normotensieve limiet van 160 mmHg.

Het CVMP was van oordeel dat moet worden benadrukt dat uit de literatuur bekend is dat er momenteel geen middel beschikbaar is dat 100 % effectief is voor de behandeling van hypertensie bij katten en dat succespercentages van ongeveer 50 % als de norm worden beschouwd. De bevinding dat 63 % van de katten met ernstige hypertensie na behandeling met Vasotop P normotensief werd of een daling van >20 mmHg van de systolische bloeddruk vertoonde, is dus opmerkelijk. Hoewel wordt geaccepteerd dat 12/26 katten niet normotensief werden, is een gemiddelde daling van 37 mmHg van de systolische bloeddruk bij katten met ernstige hypertensie eveneens opmerkelijk. Zonder rechtstreekse vergelijking met een negatievecontrolegroep kan echter niet worden geconcludeerd of dit effect het gevolg is van de behandeling.

2.4. De meetfout van het apparaat dat voor de bloeddrukmeting van katten wordt gebruikt

De vergunninghouder verstreekte informatie over twee dopplerapparaten die werden gebruikt om de systolische bloeddruk in het centrale veldonderzoek te meten. Er werden literatuurgegevens overgelegd ter ondersteuning van de correlatie tussen rechtstreekse bloeddrukmetingen en de gebruikte dopplerapparaten. Bovendien gaf de vergunninghouder aan dat in het onderzoek uitsluitend onderzoekers met voldoende ervaring met de apparaten werden ingezet en dat de metingen werden uitgevoerd volgens de ACVIM-consensusverklaring¹. De vergunninghouder legde gegevens over voor de variatiecoëfficiënt (VC) tussen de 5 afzonderlijke metingen die op de verschillende tijdpunten tijdens het onderzoek werden uitgevoerd. De gemiddelde VC was op alle beoordeelde tijdpunten ongeveer 3 %; deze waarden kwamen overeen met de door Snyder² in de literatuur gemelde VC-waarden (1998). Op grond van de aangedragen bewijsvoering is het CVMP van oordeel dat de gebruikte apparaten voor de bloeddrukmeting geschikt waren en de verkregen gegevens robuust.

2.5. Verbetering van de hypertensie bij ontbreken van een negatievecontrolegroep

De vergunninghouder presenteerde gegevens afkomstig van het eigen onderzoek en uit de literatuur om de mogelijkheid te weerleggen dat de verbetering in de waarden van de systolische bloeddruk samenhangt met gewenning aan het 'wittejaseffect'. De gegevens van de vergunninghouder lieten zien dat de gemiddelde afgelezen waarde voor de eerste meting (weggelaten) 6-10 mmHg hoger was dan de volgende 5 metingen die werden gebruikt voor berekening van de gemelde waarde (dit is in overeenstemming met de benadering volgens de ACVIM-consensusverklaring); deze bevinding was onafhankelijk van het tijdpunt waarop de meting werd uitgevoerd en dus werden er geen aanwijzingen voor gewenning gevonden. De vergunninghouder verklaarde dat zijn bevinding overeenkwam met die eerder is gemeld door Belew³ (1999), die de mogelijkheid van gewenning onderzocht bij laboratoriumkatten die werden onderworpen aan 'nagebootste' klinische bezoeken om hun bloeddruk te meten. Het CVMP is van oordeel dat de gegevens afkomstig van het onderzoek van de vergunninghouder en zoals gemeld door Belew (1999) het concept van gewenning bij katten in termen van bloeddrukmeting niet ondersteunen.

De vergunninghouder beoordeelde ook of de gemiddelde afname van de systolische bloeddrukwaarden toegeschreven had kunnen worden aan andere, niet aan de behandeling gerelateerde factoren in het onderzoek. Hoewel er geen kon worden geïdentificeerd, heeft het CVMP bedenkingen in die zin dat de lijst van onderzochte factoren weinig volledig was en dat er in feite maar twee van dergelijke parameters ook werkelijk werden onderzocht (d.w.z. voeding en gelijktijdige behandeling). Men is het erover eens dat het wittejaseffect, wanneer het groot is, tot wel ca. 20 % kan bedragen.

¹ ACVIM Consensus Statement 2007. J Vet Intern Med, 2007, 21. Blz. 542-558.

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

Aanvaard is dat het effect dat door de vergunninghouder in een follow-uprespons werd waargenomen (zie 2.3), sterker is dan dat percentage. Maar zonder placebogroep kan de zuivere toevalsfactor in dit onderzoek niet worden gekwantificeerd.

2.6. Opmerkingen over de vraag of het mogelijk is een onderzoek op te zetten en uit te voeren met een placebocontrole waarbij op bepaalde punten in de onderzoeksperiode een rescuebehandeling wordt vastgesteld

De vergunninghouder legde bewijs over inzake de volgende redenen:

- Onbehandelde hypertensie gaat gepaard met een aanzienlijk risico van beschadiging van het doelorgaan.
- Enkele recente onderzoeken melden een beperkte mediane overlevingstijd voor katten met hypertensie zonder behandeling van 4-7 maanden (Chetboul⁴ et al., 2003) en zelfs met behandeling van niet meer dan ongeveer 9 maanden.
- Het enige prospectieve placebogecontroleerde onderzoek van hypertensie bij katten meldde dat alle 4 katten met placebo al na 7 dagen naar de behandelgroep (amlodipine) werden overgezet (geen redenen vermeld – Snyder, 1998).
- Zelfs een korte behandeling met placebo van 28 of 63 dagen kon gepaard gaan met onomkeerbare pathologische veranderingen in organen als het oog (bijv. retinaloslating/blindheid).
- De vergunninghouder had al ervaring opgedaan met het moeten opgeven van een placebocontrolegroep in een ander onderzoek naar chronisch nierfalen omdat de eigenaren niet bereid waren toestemming te verlenen voor het mogelijk uitblijven van een behandeling.

Hoewel het CVMP de wetenschappelijke validiteit van de noodzaak van controlegroepen in klinische onderzoeken geheel onderschrijft, is het Comité van oordeel dat bij een aanzienlijk deel van de katten met matige tot ernstige hypertensie (d.w.z. systolische bloeddruk >180 mmHg) in de controlegroep met placebo een risico zou bestaan van het optreden van doelorgaanschade als ze gedurende een potentiële periode van 63 dagen niet zouden worden behandeld. Het CVMP is van oordeel dat het voor dierenartsen een ethisch dilemma kan zijn om katten met aanzienlijke hypertensie niet te behandelen, wat nl. in tegenstelling is met wat vandaag de dag als de beste klinische praktijk wordt gezien (ACVIM-consensusverklaring 2007). Aangezien veel van de klinische verschijnselen niet-specifiek en cardiovasculair van aard zijn, zou een rescuebehandeling mogelijk zijn en meer dan voldoende om deze verschijnselen aan te pakken. Het CVMP is van oordeel dat het minder onethisch zou zijn een klein aantal zieke dieren gedurende een kortere periode niet te behandelen dan een onwerkzaam middel goed te keuren.

2.7. Baten-risicobeoordeling

Ondanks een duidelijke daling van de systolische bloeddruk en een aannemelijk verband tussen afname van de hypertensie en verbetering van klinische verschijnselen, is het zonder vergelijking met een controlegroep niet zeker dat dit effect het gevolg is van behandeling. De baten-risicobeoordeling voor de voorgestelde indicatie bij katten wordt dan ook als ongunstig beoordeeld.

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. Blz. 89–95.

REDENEN VOOR DE WEIGERING VAN DE WIJZIGING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Overwegende dat,

- het CVMP de verwijzing krachtens artikel 6, lid 12, van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie voor Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg en Vasotop P 2,5 mg, tabletten voor honden en aanverwante namen (zie bijlage I) heeft beoordeeld, evenals alle schriftelijke en bij mondelinge toelichtingen overgelegde gegevens,
- het CVMP concludeerde dat het niet duidelijk is of de geregistreerde daling van de systolische bloeddruk en de klinische verschijnselen bij hypertensieve katten na behandeling met Vasotop P een echt behandelingsgerelateerd effect was,
- het CVMP concludeerde dat het ontbreken van een negatievecontrolegroep (placebogroep) in het centrale klinische veldonderzoek als onaanvaardbaar werd beschouwd,
- er binnen het CVMP overeenstemming bestond over het feit dat de baten-risicobeoordeling voor Vasotop P met betrekking tot deze wijziging momenteel ongunstig is,

adviseert het CVMP daarom de weigering van de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik vermeld in bijlage I.