

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA, DJURSLAG,
ADMINISTRERINGSSÄTT OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat/ EES</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Styrka</u>	<u>Djurslag</u>	<u>Administrerings- frekvens och administreringssätt</u>	<u>Rekommenderad dos</u>
Österrike	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, tablett för hundar	Tablett	0,625, 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hundar	Dagligen, oralt	0,125 mg/kg, eller 0,25 mg/kg om djuret inte svarar efter 2 veckors 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, tablett för hundar	Tablett	0,625, 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hundar	Dagligen, oralt	0,125 mg/kg, eller 0,25 mg/kg om djuret inte svarar efter 2 veckors 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, tablett	Tablett	0,625, 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hundar	Dagligen, oralt	0,125 mg/kg, eller 0,25 mg/kg om djuret inte svarar efter 2 veckors 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, tablett för hundar	Tablett	0,625, 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hundar	Dagligen, oralt	0,125 mg/kg, eller 0,25 mg/kg om djuret inte svarar efter 2 veckors behandling
Grekland	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, tablett för hundar	Tablett	0,625, 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hundar	Dagligen, oralt	0,125 mg/kg, eller 0,25 mg/kg om djuret inte svarar efter 2 veckors 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, tablett för hundar	Tablett	0,625, 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hundar	Dagligen, oralt	0,125 mg/kg, eller 0,25 mg/kg om djuret inte svarar efter 2 veckors 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, tablett för hundar	Tablett	0,625, 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hundar	Dagligen, oralt	0,125 mg/kg, eller 0,25 mg/kg om djuret inte svarar efter 2 veckors 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, tablett	Tablett	0,625, 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hundar	Dagligen, oralt	0,125 mg/kg, eller 0,25 mg/kg om djuret inte svarar efter 2 veckors

	The Netherlands						behandling
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, tablett för hundar	Tablett	0,625, 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hundar	Dagligen, oralt	0,125 mg/kg, eller 0,25 mg/kg om djuret inte svarar efter 2 veckors behandling
Nederländerna	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, tablett för hundar	Tablett	0,625, 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hundar	Dagligen, oralt	0,125 mg/kg, eller 0,25 mg/kg om djuret inte svarar efter 2 veckors 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, tablett	Tablett	0,625, 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hundar	Dagligen, oralt	0,125 mg/kg, eller 0,25 mg/kg om djuret inte svarar efter 2 veckors 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, tablett för hundar	Tablett	0,625, 1,25 eller 2,5 mg ramipril	Hundar	Dagligen, oralt	0,125 mg/kg, eller 0,25 mg/kg om djuret inte svarar efter 2 veckors behandling

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL AVSLAG AV ÄNDRINGEN

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV VASOTOP P 0,625 MG, TABLETT FÖR HUNDAR OCH KATTER, VASOTOP P 1,25 MG, TABLETT FÖR HUNDAR OCH KATTER OCH VASOTOP P 2,5 MG, TABLETT FÖR HUNDAR OCH KATTER

1. Inledning

Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg och Vasotop P 2,5 mg tabletter är veterinärmedicinska produkter som innehåller den aktiva substansen ramipril i koncentrationerna 0,625 mg, 1,25 mg respektive 2,5 mg. Ramipril är en hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE). Produkterna är för närvarande godkända för användning hos hundar för behandling av kronisk hjärtinsufficiens (NYHA klassificeringsgrad II, III och IV) till följd av kronisk degenerativ klaffsjukdom eller kardiomyopati, med eller utan kompletterande vätskedrivande behandling (furosemid) eller behandling med hjärtglykosider (digoxin/metyldigoxin).

Innehavaren av godkännandet för försäljning, Intervet International B.V., lämnade in ansökningar om en typ II-ändring som skulle genomgå förfarandet för ömsesidigt erkännande för Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg och Vasotop P 2,5 mg, tabletter för hundar, för att omfatta följande nya indikation för katter:

”För att sänka förhöjt systoliskt blodtryck (mellan 160 och 230 mmHg) och kontrollera relaterade kliniska tecken.”

Den rekommenderade terapeutiska dosen för denna nya indikation är 0,125 mg ramipril/kg kroppsvikt en gång om dagen. Beroende på hur patienten svarar på behandlingen kan dosen fördubblas till 0,25 mg ramipril/kg kroppsvikt om dagen. I den nuvarande indikationen ingår följande tabletter med tre olika styrkor: Vasotop P 0,625 mg tablett, Vasotop P 1,25 mg tablett och Vasotop P 2,5 mg tablett.

Eftersom referensmedlemsstaten och en berörd medlemsstat (Belgien) inte hade nått enighet på dag 90 under förfarandet i samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserade förfaranden – veterinärmedicinska läkemedel, CMD(v), hänsköts ärendet till CVMP. De behöriga myndigheterna i Belgien hyste betänkligheter över att det inte gick att fastställa läkemedlets kliniska effekt för att lindra systemisk hypertoni hos katter eftersom ingen placebokontrollgrupp ingick i de pivotala fältprövningarna.

2. Bedömning av effekten

2.1. Effekten av Vasotop P vid behandling av arteriell hypertoni hos katter

Innehavaren av godkännandet för försäljning lade fram data som visade att ramipril (den aktiva substansen i Vasotop P) gav en tydlig sänkning av det systoliska blodtrycket hos katter med lindrig till svår hypertoni. Det sänkta systoliska blodtrycket bibehölls i upp till 6 månader och blodtrycket kontrollerades under 24 timmar mellan två på varandra följande administreringar av Vasotop P hos samtliga katter. Dessutom tolererades ramipril väl av samtliga katter som behandlades.

Med tanke på det låga antalet patienter och bristen på jämförande statistik, ansåg CVMP att de huvudsakliga resultaten av studien snarare var konceptbevis än bevis på tydlig klinisk effekt. Däremot noterades effektens långa varaktighet på 6 månader liksom dess verkan under hela intervallet mellan två doser.

2.2. En multicenterfältprövning med Vasotop P för behandling av hypertoni hos katter

Innehavaren av godkännandet för försäljning presenterade data där 53 procent (40 av 76) av de katter som ingick i prövningen hade en ureakoncentration som översteg den övre gränsen för referensintervallet. 22 procent (17 av 76) av de katter som ingick i prövningen hade en kreatininkoncentration som var högre än tröskelvärdet.

Vid prövningens början hade cirka 33 procent av katterna ett systoliskt blodtryck på mellan 160 och 180 mmHg (riskkategori III) och 67 procent hade ett systoliskt blodtryck som var högre än 180 mmHg (riskkategori IV).

Nästan 82 procent av katterna i prövningen uppvisade minst ett kliniskt tecken på hypertoni. De vanligast förekommande observerade kliniska tecknen var polyuri/polydipsi (34 procent), blåsljud (28 procent) och näthinneavlossning/blödningar i näthinnan (25 procent). Ingen statistisk skillnad observerades i fördelningen av kliniska tecken hos katterna när de delades upp i olika riskkategorier ($p = 0,5296$). Det genomsnittliga systoliska blodtrycket hos katter med eller utan kliniska tecken vid prövningens början låg inom samma intervall (188,2 respektive 195,8 mmHg) och skilde sig inte åt statistiskt ($p = 0,2132$).

Det fanns inga betydande skillnader mellan riskkategori III och IV beträffande ålder, kroppsvikt och hjärtfrekvens samt koncentrationerna av totalt tyroxin, urea och kreatinin.

Enligt CVMP var det tydligt att blodtrycksvärdena efter behandling var betydligt lägre än före behandling. Frågan var dock om det gick att fastställa att det positiva svaret verkligen berodde på behandlingen och inte på en placeboeffekt (tillvänjning av vitrockshypertoni). Dessutom ansåg man att det, eftersom det inte existerar någon godkänd referensprodukt (positiv kontroll), inte hade varit oetiskt att ha inkluderat en negativ kontrollgrupp eftersom hypertoni inte behöver vara ett livshotande tillstånd. Kliniska tecken såsom blödningar i näthinnan och till och med polyuri/polydipsi kan vara allvarliga och förväntas inte påverkas av en placeboeffekt. Vid alla kliniska sjukdomar utvecklas dock de kliniska tecknen under hela djurets livstid och under den kliniska prövningen. Detta är det ”delta” (förändring) som sker under prövningen, och som alltså är en spontan ökning eller minskning. Därför kan de kliniska tecknen försvinna (med undantag för total näthinneavlossning). På grund av detta delta måste en kontrollgrupp ingå. Man måste alltid förutsätta att en placeboeffekt förekommer. Hur stor eller liten betydelse placeboeffekten har beror lika mycket på sjukdomen som på den kliniska omgivningen och kan endast fastställas genom jämförelse med en annan grupp. När det gäller den aktuella studien borde en vitrockseffekt påverka båda grupperna lika mycket för att man skulle kunna påvisa en behandlingseffekt.

2.3. Procentandelen katter med olika antal kliniska tecken och deras svar på behandlingen

Innehavaren av godkännandet för försäljning presenterade data som visade att av de 82 procent av katterna som uppvisade minst ett kliniskt tecken hade 46 procent två eller fler kliniska tecken. Dessutom uppvisade endast 53 procent av katterna fortfarande minst ett kliniskt tecken på dag 63. Vid ytterligare granskning hade 32 procent av katterna endast ett kliniskt tecken och resterande 21 procent av katterna hade två eller fler kliniska tecken.

CVMP noterade att man erhöll ett bättre behandlingssvar för de relativt ospecifika kliniska tecknen (t.ex. polyuri, polydipsi och letargi), medan de sämsta svaren erhöles för ögonskadorna (blindhet, slingriga kärl och näthinneavlossning). CVMP är av uppfattningen att hypertoni-relaterade ögonskador (när de väl har uppstått) är svårare att bota eller få att återgå även om hypertonin senare kontrolleras. När det gäller de ospecifika tecknen, t.ex. polyuri och polydipsi, håller CVMP det för troligt att det finns ett samband mellan ett sänkt blodtryck och att sådana tecken försvinner.

Dessutom ombads innehavaren av godkännandet för försäljning att lämna in ett förtydligande gällande procentandelen katter med svår hypertoni (dvs. ett systoliskt blodtryck på > 180 mmHg) som senare blev normotensiva eller vars systoliska blodtryck sänktes med > 20 mmHg efter behandling.

Innehavaren av godkännandet för försäljning klargjorde att den genomsnittliga sänkningen i gruppen med svår hypertoni (systoliskt blodtryck på > 180 mmHg) var $- 25,5$ mmHg, medan den i gruppen med måttlig hypertoni (systoliskt blodtryck på mellan 160 och 180 mmHg) låg på $- 18,3$ mmHg. Av de 43 katter som ingick i gruppen med svår hypertoni dag 0 hade totalt 26 katter (60,5 procent) blivit normotensiva eller fått sitt systoliska blodtryck sänkt med > 20 mmHg på dag 63. Av dessa 26 katter var 14 normotensiva på dag 63. De övriga 12 katterna hade fått sitt systoliska blodtryck sänkt med > 20 mmHg på dag 63 (genomsnittlig sänkning på 36,6 mmHg i intervallet 20 mmHg till 57,8 mmHg), men låg fortfarande över det normotensiva gränsvärdet på 160 mmHg.

CVMP ansåg att det är viktigt att betona att man från litteraturen vet att det inte finns någon substans som är 100-procentigt effektiv för behandling av hypertoni hos katter, och att en cirka 50-procentig framgångsfrekvens betraktas som norm. Man noterar därför att 63 procent av katterna med svår hypertoni blivit normotensiva eller hade fått sitt systoliska blodtryck sänkt med > 20 mmHg efter behandling med Vasotop P. Samtidigt som man tillstår att 12 av 26 katter inte blev normotensiva

noterar man även en genomsnittlig sänkning med 37 mmHg av det systoliska blodtrycket hos katter med svår hypertoni. Eftersom det inte har gjorts någon direkt jämförelse med en negativ kontrollgrupp går det dock inte att fastställa att detta är en effekt av behandlingen.

2.4. Mätfel hos den apparat som används för att mäta blodtrycket hos katter

Innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll information om de två dopplerapparater som användes i den pivotala fältstudien för att mäta systoliskt blodtryck. Man presenterade rapporter från litteraturen till stöd för sambandet mellan direkta blodtrycksmätningar och de dopplerapparater som användes. Dessutom uppgav innehavaren av godkännandet för försäljning att endast erfarna forskare med lämplig utbildning i apparatens användning arbetade i studien, och att mätningarna utfördes i enlighet med konsensusförklaringen från American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM)¹. Innehavaren av godkännandet för försäljning lade fram data om variationskoefficienten (CV) mellan de 5 enskilda mätningarna som utfördes vid olika tidpunkter under studien. Genomsnittlig CV var cirka 3 procent vid samtliga studerade tidpunkter. Dessa värden låg nära de CV-värden som rapporterats i litteraturen av Snyder² (1998). Med utgångspunkt i den inlämnade argumentationen anser CVMP att de apparater som användes för att mäta blodtrycket var lämpliga och att de data som genererades är tillförlitliga.

2.5. Förbättring av hypertoni vid avsaknad av en negativ kontrollgrupp

Innehavaren av godkännandet för försäljning lade fram data från sin egen studie och från litteraturen i syfte att vederlägga möjligheten att en förbättring av det systoliska blodtrycket berodde på tillvänjning av vitrockseffekten. Uppgifterna från innehavaren av godkännandet för försäljning visade att genomsnittsvärdet vid den första mätningen (som förkastades) var 6–10 mmHg högre än de följande fem värdena, vilka användes för att beräkna det rapporterade värdet (i enlighet med konsensusförklaringen från ACVIM). Detta resultat var oberoende av vid vilken tidpunkt mätningen utfördes, och man fann alltså inga bevis för tillvänjning. Innehavaren av godkännandet för försäljning menade att resultaten överensstämde med dem som tidigare rapporterats av Belew³ (1999), som undersökte eventuell tillvänjning hos försöksråttor genom att utsätta dem för ”falska” sjukhusbesök och sedan mäta deras blodtryck. CVMP anser att uppgifterna från den studie som utförts av innehavaren av godkännandet för försäljning och de som rapporterats av Belew (1999) inte stöder idén om tillvänjning hos katter i fråga om blodtrycksmätningar.

Innehavaren av godkännandet för försäljning undersökte också om den genomsnittliga sänkningen av det systoliska blodtrycket kunde bero på andra icke behandlingsrelaterade faktorer i studien. Inga sådana kunde identifieras, men CVMP hyser betänkligheter över att förteckningen över de faktorer som studerats knappast var fullständig och att i själva verket endast två sådana parametrar (kost och samtidig behandling) faktiskt undersöktes. Det är fastslaget att en omfattande vitrockseffekt kan vara så stor som cirka 20 procent. Man är också enig om att den effekt som konstaterades av innehavaren av godkännandet för försäljning i ett uppföljningssvar (se 2.3) är större än så. Endast slumpfaktorn kan dock inte kvantifieras i denna studie som saknar placebogrupp.

2.6 Kommentarer om möjligheten att utarbeta och genomföra en prövning med en placebokontroll där en räddningsbehandling identifieras vid vissa tidpunkter under studien

Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in argumentation som omfattade följande skäl:

- Obehandlad hypertoni medför en betydande risk för skador på målorgan.

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. 34-142.

- Vissa nyare studier visar på låga medianöverlevnadstider vid hypertoni hos katter: 4-7 månader utan behandling (Chetboul⁴ et al., 2003) och cirka 9 månader med behandling.
- I den enda prospektiva, placebokontrollerade studien av hypertoni hos katter rapporterades att alla de 4 placebobehandlade katterna överfördes till behandlingsgruppen (amlodipin) efter bara 7 dagar (ingen förklaring lämnas – Snyder, 1998).
- Till och med en kort placebobehandling på 28 eller 63 dagar kan ha samband med irreversibla patologiska förändringar i organ som t.ex. ögonen (t.ex. näthinneavlossning eller blindhet).
- Innehavaren av godkännandet för försäljning hade tidigare fått avstå från att använda en placebokontrollgrupp i en separat studie av kronisk njursvikt, på grund av ägarnas ovilja att ge sitt tillstånd till att behandlingen eventuellt skulle komma att dras tillbaka.

CVMP erkänner till fullo den vetenskapliga giltigheten i att kontrollgrupper är nödvändiga i kliniska studier, men anser samtidigt att en betydande andel av de placebokontrollerade katterna med måttlig till svår hypertoni (dvs. ett systoliskt blodtryck på > 180 mmHg) skulle riskera att drabbas av skador på målorgan om de lämnades obehandlade under en period på kanske upp till 63 dagar. CVMP är av uppfattningen att det finns etiska problem med att veterinärer avstår från att behandla katter med svår hypertoni, vilket strider mot gällande bästa kliniska praxis (ACVIM:s konsensusförklaring 2007). Med tanke på att många av de kliniska tecknen är ospecifika och kardiovaskulära till sin natur, skulle en räddningsbehandling kunna vara ett ytterst lämpligt alternativ för att behandla dessa tecken. CVMP anser att det vore mindre oetiskt att avstå från behandling av ett litet antal djur under en kort tid än att godkänna en ineffektiv produkt.

2.7. Bedömning av nytta/risk

Trots en märkbar sänkning av det systoliska blodtrycket och ett troligt samband mellan minskad hypertoni och förbättring av kliniska tecken, kan man inte med säkerhet fastställa att denna effekt beror på behandlingen eftersom man inte har gjort någon jämförelse med en kontrollgrupp. Nyttariskförhållandet anses därför vara ogynnsamt för den föreslagna indikationen för katter.

SKÄL TILL AVSLAG AV ÄNDRINGEN AV GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

CVMP rekommenderar att ändringen av godkännandena för försäljning för de veterinärmedicinska produkter som finns angivna i bilaga I ska avslås med beaktande av följande:

- CVMP beaktade det hänskjutningsförfarande som genomförts enligt artikel 6.12 i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 för Vasotop P 0,625 mg, Vasotop P 1,25 mg och Vasotop P 2,5 mg, tabletter för hundar, och associerade namn (se bilaga I) samt all inlämnad information i form av skriftliga data och muntliga förklaringar.
- CVMP fann att det inte står klart om den observerade sänkningen av det systoliska blodtrycket och förbättringen av de kliniska tecknen hos katter med hypertoni efter behandling med Vasotop P verkligen berodde på behandlingen.
- CVMP fann att avsaknaden av en negativ kontrollgrupp (placebogrupp) i den pivotala kliniska fältprövningen måste anses oacceptabel.
- CVMP enades om att nytta-risk-förhållandet för Vasotop P i denna ändring för närvarande är ogynnsamt.

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.