

## **Приложение IV**

**Научни заключения, основания за промяна на условията на разрешената за употреба и подробно обяснение на научните основания за разликите от препоръката на PRAC**

# Научни заключения и подробно обяснение на научните основания за разликите от препоръката на PRAC

## 1 – Цялостно обобщение на научната оценка на PRAC

Системата ренин-ангиотензин (RAS) е хормонална система, която регулира кръвното налягане и баланса на течностите. Агентите, действащи върху RAS, действат чрез блокиране на различни етапи на системата ренин-ангиотензин, като понижават кръвното налягане и употребата им при лечението на хипертония и нейните усложнения (включително остър инфаркт на миокарда, конгестивна сърдечна недостатъчност и хронична бъбречна недостатъчност) се препоръчва в много от настоящите клинични ръководства. Агентите, действащи върху RAS, включват инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитори), например беназеприл, каптоприл, цилазаприл, делаприл, еналаприл, фозиноприл, имидаприл, лизиноприл, моексиприл, периндоприл, квинаприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл и зофеноприл), ангиотензин рецепторни блокери (ARBs), например кандесартан, телмисартан, валсартан, ирбесартан, епросартан, олмесартан, лосартан и азилсартан, както и директни инхибитори на ренина като алискирен.

Концепцията за двойна блокада на RAS чрез комбинираната употреба на няколко агента, действащи върху RAS, се появява в края на 90-те години на XX в. въз основа на експериментален модел, на базата на хипотезата, че е възможно комбинираната употреба на APБ, ACE-инхибитор или алискирен да осигури по-пълна блокада на RAS, което може да се изрази в по-добър контрол на кръвното налягане и нефро- и кардиопротективен ефекти. През последните години обаче се появиха нови данни, пораждащи съмнения за ефикасността и идентифициращи проблеми относно безопасността, свързани с терапията двойна блокада на RAS чрез комбинираната употреба на ACE-инхибитори, APБ или алискирен. По-специално публикуването на мета-анализ от Makani et al<sup>1</sup>, включващ над 68 000 пациенти, повдига опасения, че комбинирането на няколко агента, действащи върху RAS може да е свързано с повишен риск от хиперкалиемия, хипотония и бъбречна недостатъчност, в сравнение с употребата на един единствен агент, действащ срещу RAS. В допълнение, мета-анализът предполага, че по отношение намаляването на общата смъртност употребата на няколко агента, действащи върху RAS, не може да бъде по-полезна от тази на един агент, действащ срещу RAS. Отбелязано е, че съгласно член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) е извършил преразглеждане<sup>2</sup> на алискирен-съдържащи продукти със заключението, че тези продукти трябва да бъдат противопоказани при пациенти със захарен диабет или умерено до тежко бъбречно увреждане, които приемат ACE-инхибитори или APБ.

След като разгледа новите налични данни от научната литература и предвид сериозността на идентифицираните проблеми, свързани с безопасността, на 17 април 2013 г. Италианската агенция по лекарствата (AIFA) реши да инициира преразглеждане съгласно член 31 от Директива на Съвета 2001/83/ЕО, като сезира Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) и поиска от PRAC да издаде препоръка относно съотношението полза/риск за терапията двойна блокада на RAS чрез комбинираната употреба на ACE-инхибитори, APБ или алискирен и дали трябва да бъдат предприети регулаторни мерки по отношение на разрешенията за употреба на продуктите, включени в тази процедура.

<sup>1</sup> Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2013 Jan 28;346:f360. doi: 10.1136/bmj.f360.

<sup>2</sup> European Medicines Agency recommends new contraindications and warnings for aliskiren-containing medicines, 17/02/2012,

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/02/news\\_detail\\_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001446.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

PRAC прегледа всички налични данни, включително клинични изпитвания, мета-анализи и публикации, отговорите на ПРУ, както и доклада на Научната консултативна група по проблемите, свързани със сърдечно-съдовата система (SAG CVS). PRAC счита, че има значими доказателства от големи клинични изпитвания и мета-анализи, които убедително показват, че терапията двойна блокада на RAS чрез комбинираната употреба на ACE-инхибитори, APБ или алискирен се свързва с повишен риск от нежелани лекарствени реакции, включително хипотония, хиперкалиемия и бъбречна недостатъчност в сравнение с монотерапията, по-специално при пациенти с диабетна нефропатия. Това предизвиква особено безпокойство, тъй като при тези пациенти и при пациентите с бъбречно увреждане вече се наблюдава значително предразположение към развитие на хиперкалиемия.

PRAC счита, че наличните данни за ефикасност показват, че терапията двойна блокада на RAS не осигурява значителна полза при общата популация пациенти, въпреки че има доказателства, които предполагат, че някои избрани субпопулации пациенти могат да имат полза от тази терапия. По-специално няколко проучвания при пациенти със сърдечна недостатъчност показват, че добавянето на втори агент, действащ върху RAS, може да намали хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност при тези пациенти, която се счита за значима клинична крайна точка. По тази причина PRAC заключава, че терапията двойна блокада на RAS не трябва да се прилага рутинно при лечение на сърдечна недостатъчност и не се препоръчва при общата популация, въпреки че някои пациенти, които остават симптоматични, докато получават монотерапия, или които не могат да приемат други алтернативни терапии, включително потенциални пациенти с диабетна нефропатия, могат да имат полза. Лечението трябва да се извършва само под наблюдението на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

PRAC счита, че цялата налична информация категорично показва, че проблемите, установени по отношение на безопасността и липсата на ефикасност, са ефект на класа и следователно счита, че заключенията от преразглеждането важат за всички активни вещества, включени в процедурата.

PRAC изрази становището, че проблемите, установени по време на тази процедура, по отношение на безопасността и липсата на ефикасност на терапията двойна блокада на RAS могат да бъдат задоволително овладяни чрез промени в информацията за продукта, без да са необходими допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум. По тази причина PRAC заключава, че информацията за продукта за всички агенти, действащи върху RAS, трябва да се преразгледа, за да отразява установените рискове и да предоставя насоки за предписващите лекари и пациентите. Въведено е предупреждение, за да се посочи, че не се препоръчва терапията двойна блокада на RAS чрез комбинираната употреба на ACE-инхибитори, APБ или алискирен и ако се счита за абсолютно необходимо, трябва да се извършва само под наблюдението на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане. PRAC обаче ясно определя, въз основа на данни от проучванията ONTARGET<sup>3</sup> и VA NEPHRON-D<sup>4</sup>, че при пациенти с диабетна нефропатия ACE-инхибитори и APБ не трябва да се прилагат едновременно. PRAC счита също, че противопоказанието, въз основа на данните от проучване ALTITUDE<sup>5</sup>, относно едновременната употреба на ACE-инхибитори или APБ с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) е потвърдено от преразгледаните допълнителни данни и трябва да бъде допълнено и в информацията за продукта на APБ и ACE-инхибиторите. За кандесартан-и валсартан-съдържащи продукти, които са разрешени също за лечение на сърдечна недостатъчност, е постигнато съгласие за допълнителна информация, която да отрази факта, че

<sup>3</sup> Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial

<sup>4</sup> Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes

<sup>5</sup> Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints

терапията двойна блокада на RAS в комбинация с ACE-инхибитор може да бъде от полза при някои пациенти, които не могат да прилагат други лечения за сърдечна недостатъчност, при условие че това се извършва под наблюдението на специалист и при внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

## Общо заключение

PRAC заключава, че съотношението полза/риск за агентите, действащи върху RAS, остава благоприятно, включително в контекста на терапията двойна блокада на RAS, при спазване на договорените ревизии на информацията за продукта.

## Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че

- PRAC разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, образувана от Италия, в резултат на появата на нови данни за ефикасността и безопасността на терапията двойна блокада на RAS чрез комбинираната употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен, за да се определи, дали е необходимо да се предприемат регулаторни мерки по отношение на разрешенията за употреба на продуктите, включени в тази процедура;
- PRAC преразгледа всички налични данни, включително клинични изпитвания, мета-анализи и публикации, отговорите на ПРУ, както и доклада на Научната консултативна група по проблемите, свързани със сърдечно-съдовата система;
- PRAC изрази становището, че има значителни доказателства, по-специално от изпитванията ONTARGET, ALTITUDE и VA NEPHRON-D, които убедително показват, че терапията двойна блокада на RAS чрез комбинираната употреба на ACE-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с повишен риск от нежелани лекарствени реакции, включително хипотония, хиперкалиемия и бъбречна недостатъчност в сравнение с монотерапията;
- PRAC счита, че наличните данни за ефикасност показват, че терапията двойна блокада на RAS не осигурява съществена полза при общата популация пациенти, въпреки че някои субпопулации пациенти могат да получат полза от лечението, при условие че това се случва само под наблюдението на специалист и при често внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане;
- PRAC изрази становището, че проблемите, установени по отношение на безопасността и липсата на ефикасност на терапията двойна блокада на RAS, са ефект на класа и следователно, заключенията от преразглеждането важат за всички активни вещества, включени в тази процедура;
- PRAC изрази становището, че проблемите, установени по отношение на безопасността и липсата на допълнителна ефикасност на терапията двойна блокада на RAS, могат да бъдат задоволително овладяни чрез промени в информацията за продукта, без да са необходими допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум.

Следователно, PRAC заключава, че съотношението полза/риск за агентите, действащи върху RAS, остава благоприятно, при условие че се преразгледа информацията за продукта с оглед да бъдат отразени опасенията, свързани с терапията двойна блокада на RAS. След като разгледа въпроса, PRAC препоръчва промяна на разрешенията за употреба за агентите, действащи върху RAS.

## **2 – Подробно обяснение на научните основания за разликите от препоръката на PRAC**

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката. CHMP обаче счита, че към предложения текст за кратката характеристика на продукта са необходими незначителни допълнителни промени. Направени са промени в показанието за сърдечна недостатъчност в точка 4.4 за кандесартан-съдържащи продукти и в точки 4.2 и 4.4 за валсартан-съдържащи продукти, с цел допълнително хармонизиране на формулировката за двете вещества. В допълнение са направени редица печатни и свързани с QRD промени. По-специално формулировките за противопоказанията, препоръчани от PRAC, са изтрети от точка 5.1 (където е предложено) и от точка 4.4 за алискирен, тъй като те вече са били предложени в точка 4.3 и затова се считат за излишни. Направени са съответни промени, където е уместно, одобрената на понастоящем информация за продукта.

### **Становище на CHMP**

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения на PRAC и счита, че разрешенията за употреба за агенти, действащи върху RAS, трябва да бъдат променени.