

#### **Liite IV**

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle sekä yksityiskohtainen selvitys lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) suositukseen liittyvistä eroista**

# Tieteelliset johtopäätökset ja yksityiskohtainen selvitys lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyvistä eroista

## 1 – Tiivistelmä PRACin tieteellisestä arvioinnista

Reniini-angiotensiinijärjestelmä (RAS) on verenpainetta ja nestetasapainoa säätelevä hormonijärjestelmä. RAS-järjestelmään vaikuttavat aineet estävät reniini-angiotensiinijärjestelmän eri vaiheita ja laskevat verenpainetta. Niiden käyttöä kohonneen verenpaineen ja sen komplikaatioiden (kuten akuutin sydäninfarktin, kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan ja kroonisen munuaissairauden) hoidossa suositellaan monissa nykyisissä kliinisissä hoito-ohjeissa. RAS-järjestelmään vaikuttavia aineita ovat angiotensiinikonvertaasin estäjät (ACE:n estäjät), kuten benatsepriili, delapriili, enalapriili, fosinopriili, imidapriili, kaptopriili, kinapriili, lisinopriili, moeksipriili, perindopriili, ramipriili, silatsapriili, spirapriili, trandolapriili ja tsofenopriili), angiotensiinireseptorin salpaajat, kuten kandesartaani, telmisartaani, valsartaani, irbesartaani, eprosartaani, olmesartaani, losartaani sekä atsilsartaani, sekä suorat reniinin estäjät, kuten aliskireeni.

RAS-järjestelmän kaksinkertaisen eston malli, joka perustuu useiden RAS-järjestelmään vaikuttavien aineiden yhdistelmäkäyttöön, kehitettiin 1990-luvun lopussa. Malli pohjautuu kokeelliseen malliin ja hypoteesiin, jonka mukaan angiotensiinireseptorin salpaajan, jonkin ACE:n estäjän tai aliskireenin käyttö yhdessä estäisi RAS-järjestelmää enemmän, minkä ansiosta verenpaine saataisiin paremmin hallintaan munuaisia ja sydäntä suojaavien vaikutusten lisäksi. Viime vuosina on kuitenkin saatu uusia tietoja, jotka ovat herättäneet epäilyksiä RAS-järjestelmän kaksinkertaisen estohoidon tehosta. Uusien tietojen perusteella on myös määritetty kaksinkertaisen RAS-järjestelmän estohoidon turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, kun ACE:n estäjiä, angiotensiinireseptorin salpaajia tai aliskireenia on käytetty yhdessä. Etenkin Makanin ja muiden<sup>1</sup> laatima julkaistu meta-analyysi, joka käsitti yli 68 000 potilasta, herätti huolta siitä, että useiden RAS-järjestelmään vaikuttavien aineiden yhdistämiseen saattaa liittyä suurentunut hyperkalemian, hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski verrattuna vain yhden RAS-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön. Lisäksi meta-analyysissä esitettiin, että kokonaiskuolleisuuden kannalta monien RAS-järjestelmään vaikuttavien aineiden käytöstä ei välttämättä ole enempää hyötyä kuin yhden aineen käytöstä. Todettiin, että lääkevalmistekomitea oli jo toteuttanut asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen arvioinnin<sup>2</sup> aliskireenia sisältävistä valmisteista ja katsonut, että näiden valmisteiden käyttö on määritettävä vasta-aiheiseksi niille potilaille, joilla on diabetes mellitus tai keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta ja jotka käyttävät ACE:n estäjiä tai angiotensiinireseptorin salpaajia. Uusien tieteellisestä kirjallisuudesta saatujen todisteiden ja sen perusteella, että määritetyt turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet ovat vakavia, Italian lääkevirasto (AIFA) päätti aloittaa neuvoston direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen arvioinnin 17. huhtikuuta 2013. AIFA siirsi asian lääketurvallisuuden riskinhallintakomitealle (PRAC) ja pyysi sitä antamaan suosituksen ACE:n estäjien, angiotensiinireseptorin salpaajien tai aliskireenin yhdistelmällä annettavan kaksinkertaisen RAS-estohoidon hyödyistä ja riskeistä ja siitä, onko tässä menettelyssä olevien valmisteiden myyntilupien osalta ryhdyttävä sääntelytoimiin.

PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot sekä kliiniset tutkimukset, meta-analyysin ja julkaisut, myyntiluvan haltijan vastaukset sekä kardiovaskulaarisia kysymyksiä käsittelevän tieteellisen neuvoo-antavan ryhmän (SAG CVS) raportin. PRAC katsoi, että laajoista kliinisistä tutkimuksista ja meta-analyyseista on saatavana varsin paljon vakuuttavaa näyttöä siitä, että ACE:n estäjillä,

<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)

angiotensiinireseptorin salpaajilla tai aliskireenin yhdistelmällä annettuun kaksinkertaiseen RAS-estohoitoon liittyy suurentunut haittatapahtumien riski, kuten hypotensio, hyperkalemia ja munuaisten vajaatoiminta, yksilääkehoitoon verrattuna etenkin potilailla, joilla on diabeettinen nefropatia. Tämä on erityisen huolestuttavaa, sillä nämä potilaat samoin kuin munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat ovat muutenkin alttiita hyperkalemian kehittymiselle.

PRAC totesi, että saatavilla olevien tehoa koskevien tietojen mukaan kaksinkertaisesta RAS-estohoidosta ei ole merkittävää hyötyä yleiselle potilasväestölle, joskin on myös näyttöä siitä, että joillekin tarkoin valituille potilasalaryhmille tämänkaltaisesta kaksinkertaisesta RAS-estohoidosta saattaa olla hyötyä. Etenkin useat sydämen vajaatoimintapotilaiden keskuudessa tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että toisen RAS-järjestelmään vaikuttavan aineen lisääminen saattaa vähentää sydämen vajaatoimintapotilaiden sairaalahoidon tarvetta, mitä pidetään merkittävänä kliinisenä päätetapahtumana. Sen vuoksi PRAC katsoi, ettei kaksinkertaista RAS-estohoidoa tule käyttää rutiininomaisesti sydämen vajaatoiminnan hoitoon, eikä sitä suositella yleisväestölle, vaikka siitä voi olla hyötyä joillekin potilaille, joilla on edelleen oireita yksilääkehoidosta huolimatta tai jotka eivät voi käyttää muita hoitovaihtoehtoja, mahdollisesti diabeettista nefropatiaa sairastavat potilaat mukaan luettuina. Hoito on aloitettava aina erikoislääkärin valvonnassa, ja hoidon aikana munuaisten toimintaa, elektrolyyttiarvoja ja verenpainetta on seurattava säännöllisesti ja tiiviisti.

PRAC totesi, että kaikki saatavilla olevat tiedot viittaavat vahvasti siihen, että turvallisuuteen ja tehon puutteeseen liittyvät huolenaiheet ovat luokkavaikutuksia. Näin ollen PRAC katsoi, että arvioinnin johtopäätöksiä sovelletaan kaikkiin menettelyyn kuuluviin vaikuttaviin aineisiin.

PRAC katsoi, että tämän menettelyn aikana määritettyjä kaksinkertaisen RAS-estohoidon turvallisuuteen ja tehon puutteeseen liittyviä huolenaiheita voidaan hallita riittävästi valmistetietoihin tehtävien muutosten avulla, eivätkä riskinpientämiseen tähtäävät lisätoimet ole tarpeen. Näin ollen PRAC katsoi, että kaikkien RAS-järjestelmään vaikuttavien aineiden valmistetiedot on tarkistettava havaittujen riskien huomioon ottamiseksi ja ohjeiden antamiseksi lääkkeen määrääjille ja potilaille. Valmistetietoihin lisättiin varoitus, ettei ACE:n estäjien, angiotensiinireseptorin salpaajien tai aliskireenin yhdistelmällä annettavaa kaksinkertaista RAS-estohoidoa suositella, ja että mikäli sitä pidetään ehdottoman tarpeellisena, sen saa aloittaa ainoastaan erikoislääkärin valvonnassa, ja hoidon aikana munuaisten toimintaa, elektrolyyttiarvoja ja verenpainetta on seurattava säännöllisesti ja tiiviisti. ONTARGET<sup>3</sup>- ja VA NEPHRON-D<sup>4</sup> -tutkimuksista saatujen tietojen perusteella PRAC kuitenkin täsmensi, että diabeettista nefropatiaa sairastavat potilaat eivät saa käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiinireseptorin salpaajia yhtä aikaa. Lisäksi PRAC katsoi, että vasta-aihe, joka perustuu ALTITUDE<sup>5</sup>-tutkimuksen tietoihin ACE:n estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien yhtäaikaisesta käytöstä aliskireenia sisältävien valmisteiden kanssa potilailla, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodattumisnopeus GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), voitiin vahvistaa arvioitujen lisätietojen perusteella ja että tämä tieto on lisättävä myös angiotensiinireseptorin salpaajien ja ACE:n estäjien valmistetietoihin. Myös kandesartaania ja valsartaania sisältäviä valmisteita on hyväksytty sydämen vajaatoiminnan hoitoon. Näiden valmisteiden osalta hyväksyttiin lisätiedot, joissa mainitaan, että yhdessä jonkin ACE:n estäjän kanssa annettavasta kaksinkertaisesta RAS-estohoidosta voi olla hyötyä tietyille potilaille, jotka eivät voi käyttää muita sydämen vajaatoiminnan hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, edellyttäen, että näiden lääkkeiden yhdistelmää käytetään erikoislääkärin valvonnassa ja että munuaisten toimintaa, elektrolyyttiarvoja ja verenpainetta seurataan säännöllisesti ja tiiviisti.

<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.

## Johtopäätökset

PRAC katsoi, että RAS-järjestelmään vaikuttavien aineiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa myös kaksinkertaisessa RAS-estohoidossa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut tarkistukset.

## PRACin suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC toteutti Italian aloittaman, direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, jonka syynä olivat ACE:n estäjien, angiotensiini II:n reseptorin salpaajien tai aliskireenin yhdistelmällä annetun kaksinkertaisen RAS-estohoidon tehosta ja turvallisuudesta saadut uudet tiedot, sen määrittämiseksi, ovatko tähän menettelyyn sisältyneiden valmisteiden myyntilupia koskevat sääntelytoimet tarpeen.
- PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot sekä kliiniset tutkimukset, meta-analyysit ja julkaisut, myyntiluvan haltijan vastaukset sekä kardiovaskulaarisia kysymyksiä käsittelevän tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän (SAG CVS) raportin.
- PRAC katsoi, että etenkin ONTARGET-, ALTITUDE- ja VA NEPHRON-D -tutkimuksista on saatu varsin paljon vakuuttavaa näyttöä siitä, että yksiläkehoitoon verrattuna ACE:n estäjillä, angiotensiinireseptorin salpaajilla tai aliskireenin yhdistelmällä annettuun kaksinkertaiseen RAS-estohoitoon liittyy suurentunut haittatapahtumien riski, mukaan luettuina hypotensio, hyperkalemia ja munuaisten vajaatoiminta.
- PRAC totesi, että saatavilla olevat tiedot tehosta viittaavat siihen, ettei kaksinkertaisesta RAS-estohoidosta ole merkittävää hyötyä yleispopuläsiölle, vaikka jotkin potilasalaryhmit saattavat hyötyä hoidosta edellyttäen, että se annetaan erikoislääkärin valvonnassa ja että hoidon aikana seurataan munuaisten toimintaa, elektrolyyttiarvoja ja verenpainetta säännöllisesti ja tiiviisti.
- PRAC katsoi, että kaksinkertaisen RAS-estohoidon turvallisuuteen ja lisätehon puutteeseen liittyvät huolenaiheet ovat luokkavaikutuksia ja että tämän arvioinnin tuloksia sovelletaan sen vuoksi kaikkiin tähän menettelyyn sisältyneisiin vaikuttaviin aineisiin.
- PRAC katsoi, että tämän menettelyn aikana määritettyjä kaksinkertaisen RAS-estohoidon turvallisuuteen ja tehon puutteeseen liittyviä huolenaiheita voidaan hallita riittävästi valmistetietoihin tehtävien muutosten avulla, eivätkä riskin pienentämiseen tähtäävät lisätoimet ole tarpeen.

Näin ollen PRAC tuli siihen tulokseen, että RAS-järjestelmään vaikuttavien aineiden hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa edellyttäen, että niiden valmistetietoja tarkistetaan kaksinkertaiseen RAS-estohoitoon liittyvien huolenaiheiden mukaisesti. Harkittuaan asiaa PRAC suositteli, että RAS-järjestelmään vaikuttavia aineita sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia muutetaan.

## **2 – Yksityiskohtainen selvitys PRACin suositukseen liittyvistä eroista**

Arvioituaan PRACin suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyi yleiset tieteelliset johtopäätökset ja suosituksen perusteet. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että valmisteyhteenvedon ehdotettuun sanamuotoon on tehtävä pieniä lisämuutoksia. Muutokset tehtiin sydämen vajaatoimintaa koskevaan käyttöaiheeseen kohtaan 4.4 kandesartaania sisältävien valmisteiden osalta ja kohtiin 4.2 ja 4.4 valsartaania sisältävien valmisteiden osalta näitä kahta ainetta koskevien sanamuotojen yhtenäistämiseksi. Lisäksi tehtiin joukko typografisia ja ORD:hen liittyviä muutoksia. PRACin suosittelemat vasta-aihetekstit poistettiin kohdasta 5.1 (johon niitä ehdotettiin) ja aliskireenin osalta kohdasta 4.4, sillä tekstejä oli ehdotettu jo kohtaan 4.3, joten niitä pidettiin muissa kohdissa epäoleellisina. Vastaavat muutokset tehtiin tarvittaessa nykyisin hyväksytyihin valmistetietoihin.

### **Lääkevalmistekomitean kanta**

Arvioituaan PRACin suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy PRACin yleiset tieteelliset johtopäätökset ja katsoo, että RAS-järjestelmään vaikuttavien aineiden myyntilupa on muutettava.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa