

#### **IV. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételei módosításának indoklása, valamint a PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

# Tudományos következtetések és a PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata

## 1 – A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A renin-angiotenzin rendszer (RAS) egy hormonrendszer, amely a vérnyomást és a folyadékháztartást szabályozza. A RAS-ra ható gyógyszerek azáltal hatnak, hogy különböző szinteken gátolják a renin-angiotenzin rendszert, ezáltal csökkentik a vérnyomást. Alkalmazásukat a hipertenzió és annak szövődésményei (többek között akut miokardiális infarktus, kongesztív szívelégtelenség és krónikus vesebetegség) kezelésében számos korszerű klinikai irányelv javasolja. A RAS-ra ható gyógyszerek közé tartoznak az angiotenzin-konvertáló enzim gátlók (ACE-gátlók), például a benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fozinopril, imidapril, lizinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril és a zofenopril, valamint az angiotenzin receptor blokkolók (ARB), például a kandezartan, telmizartan, valzartan, irbezartan, eprozartan, olmezzartan, lozzartan and azilzartan, illetve a közvetlen renin inhibitorok, például az aliszkirén.

A több RAS-ra ható gyógyszer kombinált alkalmazása révén kiváltott kettős RAS blokádnak koncepciója az 1990-es évek végén merült fel egy kísérleti modell alapján, amely azt feltételezte, hogy egy ARB, egy ACE-gátló vagy az aliszkirén kombinált alkalmazása a RAS teljesebb blokádját eredményezhetné, ami a vérnyomás jobb kontrolljához, valamint nefroprotektív és kardioprotektív hatásokhoz vezetne. Ugyanakkor az utóbbi években újabb adatok merültek fel, amelyek kétségbe vonták a hatékonyságot, és biztonságossági aggályokat azonosítottak az ACE-gátlók, ARB szerek vagy aliszkirén kombinált alkalmazása révén kiváltott kettős RAS blokáddal kapcsolatban. Nevezetesen Makani *et al.*<sup>1</sup> metaanalízis publikációja, amely több mint 68 000 beteget ölelt fel, aggályokat vetett fel, miszerint egyetlen RAS-ra ható gyógyszer egyedüli használatához képest több RAS-ra ható gyógyszer kombinációja hiperkalémia, hipotenzio és veseelégtelenség magasabb kockázatával társulhat. Ezenfelül a metaanalízis arra utalt, hogy a teljes mortalitás csökkentésében több RAS-ra ható gyógyszer alkalmazása esetleg nem előnyösebb, mint egyetlen RAS-ra ható gyógyszer alkalmazása. Megállapították, hogy az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) már lefolytatott egy, a 726/2004 rendelet 20. cikke szerinti felülvizsgálatot<sup>2</sup> az aliszkirén tartalmú készítmények vonatkozásában, amelyben arra a következtetésre jutott, hogy ezek a készítmények legyenek ellenjavalltak a cukorbetegségben vagy mérsékelttől súlyosig terjedő vesekárosodásban szenvedő betegek esetében, akik ACE-gátlókat vagy ARB szereket szednek.

A szakirodalomból újonnan rendelkezésre álló bizonyítékok vizsgálata, valamint az azonosított biztonságossági aggályok súlyossága alapján az olasz gyógyszerügynökség (AIFA) úgy döntött, hogy 2013. április 17-én a 2001/83/EK tanácsi irányelv 31. cikke szerinti felülvizsgálatot kezdeményez, az ügyet a farmakovigilanciális kockázatelemzési bizottság (PRAC) elé terjesztette, és felkérte a PRAC-ot, hogy adjon ki ajánlást az ACE-gátlók, ARB szerek vagy aliszkirén kombinált alkalmazása révén kiváltott kettős RAS blokádnak terápia előny-kockázat profiljára vonatkozóan, valamint azt illetően, hogy szükség van-e szabályozási intézkedésekre a jelen eljárásban érintett készítmények forgalomba hozatali engedélyeit illetően.

A PRAC áttekintette a rendelkezésre álló adatok összességét, beleértve a klinikai vizsgálatokat, metaanalíziseket és publikációkat, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak válaszait, valamint a kardiovaszkuláris tudományos tanácsadó csoport jelentését. A PRAC azon a véleményen volt, hogy a

<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)

nagy klinikai vizsgálatokból és metaanalízisekből jelentős bizonyítékok állnak rendelkezésre, amelyek meggyőzően igazolják, hogy a monoterápiával összehasonlítva az ACE-gátlók, ARB szerek vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával kiváltott kettős RAS blokádnak nem kívánatos események, például hipotenzio, hiperkalémia és veseelégtelenség fokozott kockázatával társul, különösen a diabéteszes nefropátiában szenvedő betegek esetében. Ez különösen aggályos, mivel ezek a betegek, illetve a vesekárosodásban szenvedő betegek eleve rendkívül hajlamosak a hiperkalémia kialakulására.

A PRAC úgy vélte, hogy a hatékonyságra vonatkozóan rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a kettős RAS blokádnak terápia nem jár jelentős előnnyel az általános betegcsoport számára, bár van bizonyíték arra, hogy egyes kiválasztott alcsoportok esetében előnyös lehet ez a kettős RAS blokádnak terápia. Nevezetesen számos, szívelégtelenségben szenvedő beteggel végzett vizsgálatban igazolták, hogy egy második RAS-ra ható gyógyszer bevezetése csökkentheti a szívelégtelenség miatti kórházi beutalások számát a szívelégtelenségben szenvedő betegekénél, amit jelentős klinikai végpontnak tekintenek. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kettős RAS blokádnak terápia ne legyen rutinszerűen alkalmazható a szívelégtelenség kezelésében, és nem javasolt az általános betegpopulációban, bár előnyös lehet egyes betegekénél, akiknek a monoterápia mellett tünetei vannak, vagy akik egyébként alternatív kezelési módokat nem alkalmazhatnak, potenciálisan beleértve a diabéteszes nefropátiában szenvedő betegeket. A kezelést kizárólag szakorvosi felügyelet alatt, a vesefunkció, az elektrolitek és a vérnyomás gyakori, szoros monitorozása mellett lehet végezni.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a rendelkezésre álló adatok összessége erőteljesen arra utal, hogy a biztonságossággal és a hatékonyság hiányával kapcsolatosan azonosított aggályok osztályhatásnak tulajdoníthatók, és ezért úgy vélte, hogy a felülvizsgálat következtetése az eljárásban érintett valamennyi hatóanyagra vonatkoznak.

A PRAC azon a véleményen volt, hogy a kettős RAS blokádnak terápia biztonságosságával és a hatékonyságának hiányával kapcsolatosan a jelen eljárás során azonosított aggályok megfelelően kezelhetők a terméktájékoztató módosításával anélkül, hogy további kockázatminimalizáló intézkedésekre lenne szükség. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy felül kell vizsgálni valamennyi RAS-ra ható gyógyszer terméktájékoztatóját, hogy az tükrözze az azonosított kockázatokat, és iránymutatással szolgáljon a felíró orvosok és betegek számára. Figyelmeztetést illesztettek be, amely kijelenti, hogy az ACE-gátlók, ARB szerek vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával kiváltott kettős RAS blokádnak terápia nem javasolt, illetve, amennyiben feltétlenül szükségesnek vélik, kizárólag szakorvosi felügyelet alatt, a vesefunkció, az elektrolitek és a vérnyomás gyakori, szoros monitorozása mellett történhet. Ugyanakkor az ONTARGET<sup>3</sup> és VA NEPHRON-D<sup>4</sup> vizsgálatokból származó adatok alapján a PRAC világosan kijelentette, hogy diabéteszes nefropátiában szenvedő betegekénél az ACE-gátlók és az ARB szerek egyidejűleg nem alkalmazhatók. Továbbá a PRAC véleménye szerint az ALTITUDE<sup>5</sup> vizsgálat adatain alapuló ellenjavallat az ACE-gátlók vagy ARB szerek és az aliszkirén tartalmú készítmények egyidejű alkalmazására vonatkozóan cukorbetegségben vagy vesekárosodásban (glomeruláris filtrációs ráta (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) szenvedő betegek esetében megerősítést nyert az áttekintett kiegészítő adatok révén, és ezt bele kell illeszteni az ARB szerek és az ACE-gátlók terméktájékoztatóiba is. A kandesartan és valszartan tartalmú készítményeket illetően, amelyek a szívelégtelenség kezelésére is engedélyezve vannak, kiegészítő tájékoztatásban egyeztek meg, hogy tükrözze azt a tényt, miszerint az ACE-gátlóval kombinált kettős RAS blokádnak terápia előnyös lehet bizonyos betegekénél, akik nem alkalmazhatnak egyéb szívelégtelenség elleni kezeléseket, feltéve, hogy e készítményeket szakorvosi felügyelet alatt, a vesefunkció, az elektrolitek és a vérnyomás gyakori, szoros monitorozása mellett alkalmazzák.

<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

## Átfogó következtetés

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az RAS-ra ható gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad, beleértve a kettős RAS blokádtérápia kontextusát is, a termék tájékoztató megállapodás szerinti felülvizsgálata mellett.

## A PRAC ajánlás indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta az Olaszország által az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor gátlók vagy aliszkirén kombinált alkalmazása révén kiváltott kettős RAS blokádtérápia hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan felmerült új bizonyítékok nyomán indított, a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást, hogy megállapítsa, szükség van-e szabályozási intézkedésekre a jelen eljárásban érintett készítmények forgalomba hozatali engedélyeit illetően;
- A PRAC áttekintette a rendelkezésre álló adatok összességét, beleértve a klinikai vizsgálatokat, metaanalíziseket és publikációkat, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak válaszait, valamint a kardiiovaszkuláris tudományos tanácsadó csoport jelentését;
- A PRAC azon a véleményen volt, hogy jelentős bizonyítékok vannak főként az ONTARGET, ALTITUDE és VA NEPHRON-D vizsgálatokból, amelyek meggyőzően igazolják, hogy a monoterápiával összehasonlítva az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor gátlók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával kiváltott kettős RAS blokádtérápia nem kívánatos események, például hipotenzió, hiperkalémia és veseelégtelenség fokozott kockázatával társul;
- A PRAC úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló hatékonysági adatok arra utalnak, hogy a kettős RAS blokádtérápia nem nyújt jelentős előnyöket az általános betegpopuláció esetén, bár bizonyos alcsoportok számára előnyös lehet a kezelés, feltéve, hogy kizárólag szakorvosi felügyelet alatt, a vesefunkció, az elektrolitok és a vérnyomás gyakori, szoros monitorozása mellett végzik;
- A PRAC véleménye szerint a biztonságossággal és a hatékonyság hiányával kapcsolatosan azonosított aggályok osztályhatásnak tulajdoníthatók, és ezért a felülvizsgálat következtetései az eljárásban érintett valamennyi hatóanyagra vonatkoznak;
- A PRAC azon a véleményen volt, hogy a kettős RAS blokádtérápia biztonságosságával és a hatékonyságának hiányával kapcsolatosan azonosított aggályok megfelelően kezelhetők a termék tájékoztató módosításával anélkül, hogy további kockázatminimalizáló intézkedésekre lenne szükség.

Ennek eredményeként a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a RAS-ra ható gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad, amennyiben a termék tájékoztatót felülvizsgálják, hogy az tükrözze a kettős RAS blokádtérápiával kapcsolatos aggályokat. Ezért a kérdés vizsgálatát követően a PRAC a RAS-ra ható gyógyszerek vonatkozásában javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását.

## **2 – A PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata**

A PRAC ajánlás áttekintése után a CHMP egyetértett az ajánlás általános tudományos következtetéseivel és indoklásával. Ugyanakkor a CHMP úgy vélte, hogy kis mértékű kiegészítő módosításokra volt szükség az alkalmazási előírás javasolt szövegében. A két hatóanyagra vonatkozó szöveg további harmonizációja érdekében módosították a szívelégtelenség javallatot a 4.4 pontban a kandezartan tartalmú készítmények vonatkozásában, illetve a 4.2 és 4.4. pontban a valzartan tartalmú készítmények vonatkozásában. Ezenfelül számos tipográfiai és QRD-vel kapcsolatos módosítást is elvégeztek. Nevezetesen törölték a PRAC által javasolt ellenjavallat kijelentéseket az 5.1 pontból (ahol javasolták) és a 4.4 pontból az aliszkirén vonatkozásában, mivel ezeket már javasolták a 4.3 pontban, és ezért feleslegesnek tartották. Ennek megfelelő módosításokat tettek, ahol szükséges volt, a jelenleg jóváhagyott terméktájékoztatóban.

### **CHMP vélemény**

A PRAC ajánlás vizsgálata után a CHMP egyetértett a PRAC általános tudományos következtetéseivel, és azon a véleményen van, hogy a RAS-ra ható gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszünt