

## Aneks IV

**Wnioski naukowe, podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz szczegółowe wyjaśnienie różnic w podstawach naukowych w stosunku do zalecenia PRAC**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

# Wnioski naukowe oraz szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

## 1 – Ogólne podsumowanie oceny naukowej przez PRAC

Układ renina-angiotensyna (ang. renin-angiotensin system, RAS) jest układem hormonalnym regulującym ciśnienie krwi i równowagę płynów w organizmie. Środki oddziałujące na RAS blokują ten układ na poszczególnych etapach jego działania, powodując obniżenie ciśnienia krwi. Ich stosowanie w leczeniu nadciśnienia tętniczego i jego powikłań (w tym ostrego zawału mięśnia sercowego, zastoinowej niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek) jest zalecane w wielu obecnych wytycznych klinicznych. Do środków oddziałujących na RAS należą inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE, takie jak np. benazepryl, kaptopryl, cilazapryl, delapryl, enalapryl, fozynopryl, imidapryl, lizynopryl, moeksypryl, peryndopryl, chinapryl, ramipryl, spirapryl, trandolapryl czy zofenopryl), antagoniści receptora angiotensyny (ARB), jak kandesartan, telmisartan, walsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan i azylsartan oraz bezpośrednio inhibitory reniny, np. aliskiren.

Koncepcja stosowania tzw. podwójnej blokady układu RAS poprzez skojarzone podawanie kilku środków oddziałujących na RAS powstała pod koniec lat 90. XX wieku w oparciu o eksperymentalny model zakładający, że skojarzone stosowanie ARB z inhibitorem ACE lub aliskirenem może powodować skuteczniejsze blokowanie układu RAS, prowadząc do lepszego kontrolowania ciśnienia krwi oraz ochrony nerek i serca. Jednak w ciągu ostatnich lat uzyskano nowe dane, podające w wątpliwość skuteczność i budzące obawy związane z bezpieczeństwem stosowania podwójnej blokady układu RAS w postaci skojarzenia inhibitorów ACE z ARB lub aliskirenem. W szczególności publikacja autorstwa Makani i wsp.<sup>1</sup> obejmująca metaanalizę danych uzyskanych z udziałem ponad 68 000 pacjentów wzbudziła obawy, że skojarzone podawanie kilku środków oddziałujących na RAS może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hiperkaliemii, niedociśnienia i niewydolności nerek w porównaniu ze stosowaniem tych środków w monoterapii. Ponadto wyniki metaanalizy wskazywały, że w odniesieniu do zmniejszenia ogólnej śmiertelności przyjmowanie kilku środków oddziałujących na RAS mogło nie być korzystniejsze niż stosowanie tylko jednego z nich. Odnotowano, że zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przeprowadził już ponowną ocenę produktów zawierających aliskiren<sup>2</sup> i stwierdził, że powinny one być przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, przyjmujących inhibitory ACE lub ARB.

Z uwagi na dostępność nowych dowodów z piśmiennictwa naukowego i poważne obawy związane z bezpieczeństwem stosowania włoska agencja leków (AIFA) w dniu 17 kwietnia 2013 r. wszczęła procedurę ponownej oceny zgodnie z art. 31. dyrektywy Rady 2001/83/WE, przekazując sprawę Komitetowi ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) i zwracając się o wydanie zalecenia dotyczącego stosunku korzyści do ryzyka stosowania podwójnej blokady układu RAS w postaci skojarzenia inhibitorów ACE z ARB lub aliskirenem. Agencja wniosowała także o ustalenie, czy należy podjąć jakiegokolwiek środki nadzoru dotyczące pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w odniesieniu do produktów objętych tą procedurą.

PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych obejmujących badania kliniczne, metaanalizy i publikacje, a także odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego i sprawozdanie naukowej grupy doradczej

<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)

w sprawie schorzeń układu sercowo-naczyniowego (SAG CVS). PRAC był zdania, że istnienie wyraźnych dowodów z dużych badań klinicznych i metaanaliz niezbicie wykazuje, że — w porównaniu z monoterapią — stosowanie podwójnej blokady układu RAS w postaci skojarzenia inhibitorów ACE z ARB lub aliskirenem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym niedociśnienia, hiperkaliemii i niewydolności nerek, szczególnie u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek. Jest to wyjątkowo niepokojące w przypadku tych pacjentów, jak również osób z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ są one szczególnie narażone na rozwój hiperkaliemii.

PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące skuteczności podwójnej blokady układu RAS nie potwierdzają istotnych korzyści z jej stosowania w odniesieniu do ogólnej populacji pacjentów, choć istnieją dowody sugerujące, że w niektórych podgrupach pacjentów jej stosowanie może być korzystne. W szczególności w szeregu badań z udziałem pacjentów z niewydolnością serca wykazano, że dodanie drugiego środka oddziałującego na RAS może zmniejszyć liczbę hospitalizacji takich pacjentów ze względu na dolegliwości ze strony niewydolności serca, co uznano za istotny kliniczny punkt końcowy. W związku z tym PRAC stwierdził, że podwójnej blokady układu RAS nie powinno się standardowo stosować w leczeniu niewydolności serca i nie zaleca się jej stosowania w populacji ogólnej, mimo iż może być to korzystne u niektórych pacjentów stosujących monoterapię, lecz nadal odczuwających objawy, lub u osób, które nie mogą być leczone w inny sposób, w tym potencjalnie pacjentów z cukrzycową chorobą nerek. Leczenie powinno odbywać się wyłącznie pod nadzorem specjalisty i obejmować częste, dokładne kontrolowanie czynności nerek, równowagi elektrolitowej i ciśnienia krwi.

W opinii PRAC całość dostępnych danych wyraźnie wskazuje, że obawy związane z bezpieczeństwem stosowania i brakiem skuteczności dotyczą całej omawianej grupy produktów, i uznał, że wnioski z ponownej oceny odnoszą się do wszystkich substancji czynnych objętych tą procedurą.

PRAC był zdania, że problemy zidentyfikowane w trakcie procedury w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania i braku skuteczności podwójnej blokady układu RAS można w wystarczającym stopniu rozwiązać poprzez wprowadzenie zmian do informacji o produkcie, bez konieczności stosowania dodatkowych działań służących zminimalizowaniu ryzyka. W związku z tym PRAC stwierdził, że konieczne jest zmodyfikowanie informacji o produkcie dla wszystkich środków oddziałujących na RAS w taki sposób, aby uwzględniała ona zidentyfikowane zagrożenia i wytyczne dla lekarzy przepisujących lek oraz pacjentów. Dodano ostrzeżenie informujące, że podwójna blokada układu RAS w postaci skojarzenia inhibitorów ACE z ARB lub aliskirenem nie jest zalecana, ale gdy jej stosowanie jest absolutnie konieczne, powinno odbywać się wyłącznie pod nadzorem specjalisty i obejmować częste, dokładne kontrolowanie czynności nerek, równowagi elektrolitowej i ciśnienia krwi. PRAC podkreślił przy tym, powołując się na dane z badań ONTARGET<sup>3</sup> i VA NEPHRON-D<sup>4</sup>, że inhibitorów ACE nie należy stosować w skojarzeniu z ARB u pacjentów z cukrzycową chorobą nerek. PRAC był również zdania, że przeciwwskazania zidentyfikowane na podstawie danych z badania ALTITUDE<sup>5</sup> dotyczącego stosowania inhibitorów ACE lub ARB w skojarzeniu z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą bądź zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) o wartości < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zostały potwierdzone podczas ponownej oceny dodatkowych danych oraz że należy je uwzględnić w informacji o produkcie dla ARB i inhibitorów ACE. W odniesieniu do produktów zawierających kandesartan i walsartan dopuszczonych do obrotu w leczeniu niewydolności serca zadecydowano, że informację o produkcie należy uzupełnić stwierdzeniem, że podwójna blokada układu RAS w skojarzeniu z inhibitorem ACE może być korzystna u niektórych pacjentów niemogących korzystać z innych metod leczenia niewydolności serca pod warunkiem, że odbywa się pod nadzorem specjalisty i obejmuje częste, dokładne kontrolowanie czynności nerek, równowagi elektrolitowej i ciśnienia krwi.

<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

## Wniosek ogólny

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania środków oddziałujących na RAS pozostaje korzystny (także w odniesieniu do stosowania podwójnej blokady układu RAS) pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie.

## Podstawy do zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- na wniosek Włoch PRAC wszczął procedurę zgodnie z art. 31. dyrektywy 2001/83/WE w oparciu o nowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania podwójnej blokady układu RAS w postaci skojarzenia inhibitorów ACE z antagonistami receptora angiotensyny II lub aliskirenem w celu ustalenia, czy należy podjąć jakiegokolwiek środki nadzoru dotyczące pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów objętych tą procedurą;
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych obejmujących badania kliniczne, metaanalizy i publikacje, a także odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego i sprawozdanie naukowej grupy doradczej w sprawie schorzeń układu sercowo-naczyniowego;
- PRAC był zdania, że istnienie wyraźnych dowodów pochodzących w szczególności z badań ONTARGET, ALTITUDE i VA NEPHRON-D niezbicie wykazuje, że – w porównaniu z monoterapią – stosowanie podwójnej blokady układu RAS w postaci skojarzenia inhibitorów ACE z antagonistami receptora angiotensyny II lub aliskirenem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym niedociśnienia, hiperkaliemii i niewydolności nerek;
- PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące skuteczności podwójnej blokady układu RAS nie potwierdzają istotnych korzyści z jej stosowania w populacji ogólnej pacjentów, choć istnieją dowody sugerujące, że w niektórych podgrupach pacjentów jej stosowanie może być korzystne. W takich przypadkach terapia może się odbywać wyłącznie pod nadzorem specjalisty i musi obejmować częste, dokładne kontrolowanie czynności nerek, równowagi elektrolitowej i ciśnienia krwi;
- PRAC był zdania, że obawy związane z bezpieczeństwem stosowania i brakiem dodatkowej skuteczności podwójnej blokady układu RAS dotyczyły całej omawianej grupy produktów i uznał, że w związku z tym wnioski z ponownej oceny odnoszą się do wszystkich substancji czynnych objętych procedurą;
- PRAC był zdania, że zidentyfikowane problemy w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania i braku dodatkowej skuteczności podwójnej blokady układu RAS można w wystarczającym stopniu rozwiązać poprzez wprowadzenie zmian do informacji o produkcie, bez konieczności stosowania dodatkowych działań służących zminimalizowaniu ryzyka,

w rezultacie PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania środków oddziałujących na RAS pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia do informacji o produkcie zmian uwzględniających obawy dotyczące stosowania podwójnej blokady układu RAS. Po rozpatrzeniu sprawy PRAC zalecił zmianę pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla środków oddziałujących na RAS.

## **2 – Szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC**

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgodził się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia. Jednak CHMP uznał, że w treści proponowanej charakterystyki produktu leczniczego należy wprowadzić dodatkowe drobne zmiany. Zmiany wprowadzono we wskazaniach do stosowania w przypadku niewydolności serca w punkcie 4.4, w odniesieniu do produktów zawierających kandesartan, oraz w punktach 4.2 i 4.4, w odniesieniu do produktów zawierających walsartan, ujednolicając tekst dotyczący tych dwóch substancji. Ponadto wprowadzono kilka zmian typograficznych oraz zmian z zakresu przeglądu jakości dokumentów. W szczególności usunięto stwierdzenia dotyczące przeciwwskazań do stosowania aliskirenu proponowanych przez PRAC z punktu 5.1 (tam, gdzie zostały wprowadzone) i 4.4, ponieważ zostały już zamieszczone w punkcie 4.3 i nie wymagały powtórzenia. Stosowne zmiany wprowadzono do nowo zatwierdzonej informacji o produkcie.

### **Opinia CHMP**

Po rozważeniu zalecenia PRAC CHMP zgodził się z ogółem wniosków naukowych PRAC i uznał, że treść pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla środków oddziałujących na RAS powinna zostać zmieniona.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu