

## **Παράρτημα IV**

**Επιστημονικά πορίσματα, λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας και λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

# Επιστημονικά πορίσματα και λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC

## 1 – Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) είναι ένα ορμονικό σύστημα που ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση και το ισοζύγιο ρευστών. Η επίδραση των παραγόντων στο σύστημα RAS συνίσταται στην αναστολή διαφόρων σταδίων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, η δε χρήση τους στη θεραπεία της υπέρτασης και των επιπλοκών αυτής (περιλαμβανομένου, μεταξύ άλλων, του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και της χρόνιας νεφρικής νόσου) ενδείκνυται σε πολλές ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές κλινικής πρακτικής. Στους παράγοντες που επηρεάζουν το σύστημα RAS περιλαμβάνονται οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολείς ACE) όπως η δελαπρίλη, η εναλαπρίλη, η ζοφenoπρίλη, η ιμιδαπρίλη, η καπτοπρίλη, η κινναπρίλη, η λισινοπρίλη, η μοεξιπρίλη, η μπεναζεπρίλη, η περινδοπρίλη, η ραμιπρίλη, η σιλαπραζίλη, η σπιραπρίλη, η τραντολαπρίλη και η φοσινοπρίλη, οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ARB) όπως η αζιλσαρτάνη, η βαλσαρτάνη, η επροσαρτάνη, η ιρβεσαρτάνη, η καντεσαρτάνη, η λοσαρτάνη, η ολμεσαρτάνη και η τελμισαρτάνη, καθώς και οι άμεσοι αναστολείς της ρενίνης, όπως η αλισκιρένη.

Η έννοια του διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS μέσω συνδυασμένης χρήσης διάφορων παραγόντων δρώντων στο σύστημα RAS αναπτύχθηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1990 βάσει πειραματικού μοντέλου στηριζόμενου στην υπόθεση ότι η συνδυασμένη χρήση ARB, αναστολέα ACE ή αλισκιρένης μπορεί να οδηγήσει σε πληρέστερο αποκλεισμό του συστήματος RAS, γεγονός το οποίο μεταφράζεται σε καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και σε βελτιωμένα νεφροπροστατευτικά και καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα. Ωστόσο, τα τελευταία έτη ανέκυψαν νέα δεδομένα τα οποία ήγειραν αμφιβολίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα, καθώς και ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια της θεραπείας διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS μέσω συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ACE, ARB ή αλισκιρένης. Ειδικότερα, η δημοσίευση της μετα-ανάλυσης των Makani et al<sup>1</sup> στην οποία μετείχαν περισσότεροι από 68.000 ασθενείς ήγειρε ανησυχίες σχετικά με το γεγονός ότι η συνδυασμένη χρήση διάφορων παραγόντων δρώντων στο σύστημα RAS ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπερκαλαιμίας, υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας, σε σύγκριση με τη χρήση μεμονωμένου παράγοντα δρώντος στο σύστημα RAS. Επιπλέον, η μετα-ανάλυση των δεδομένων υπέδειξε ότι η χρήση πολλαπλών παραγόντων δρώντων στο σύστημα RAS ενδεχομένως να μην είναι πιο επωφελής από ό,τι η χρήση μεμονωμένου παράγοντα στη μείωση της συνολικής θνησιμότητας. Επισημαίνεται ότι η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) είχε ήδη επανεξετάσει<sup>2</sup>, δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, τα προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι τα εν λόγω προϊόντα πρέπει να αντενδείκνυνται σε ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη ή μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι λαμβάνουν αναστολείς ACE ή ARB. Λαμβάνοντας υπόψη τα νέα διαθέσιμα δεδομένα από την επιστημονική βιβλιογραφία και δεδομένης της σοβαρότητας των διαπιστωθεισών ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια, στις 17 Απριλίου 2013 ο οργανισμός φαρμάκων της Ιταλίας (AIFA) αποφάσισε να κινήσει διαδικασία επανεξέτασης δυνάμει του άρθρου 31 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Συμβουλίου, παραπέμποντας το ζήτημα στην Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) και καλώντας την να εκδώσει σύσταση σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS μέσω συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ACE, ARB ή αλισκιρένης και να διερευνήσει την ανάγκη λήψης

<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)

κανονιστικών μέτρων όσον αφορά τις άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που αποτέλεσαν αντικείμενο εξέτασης στο πλαίσιο της εν λόγω διαδικασίας.

Η PRAC εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, μεταξύ των οποίων, κλινικές δοκιμές, μετα-αναλύσεις και δημοσιεύσεις, τις απαντήσεις που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ), καθώς και την έκθεση της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας για καρδιαγγειακά ζητήματα (SAG CVS). Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι υπάρχει σημαντικός αριθμός αποδείξεων από μεγάλες κλινικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις που καταδεικνύουν με βεβαιότητα ότι η θεραπεία διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS μέσω συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ACE, ARB ή αλiskιρένης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβάντων, περιλαμβανομένης της υπότασης, της υπερκαλιαιμίας και της νεφρικής ανεπάρκειας, σε σύγκριση με μονοθεραπεία, ιδίως σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Το γεγονός αυτό εγείρει ιδιαίτερη ανησυχία, δεδομένου ότι οι συγκριμένοι ασθενείς καθώς και οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία είναι ήδη ιδιαίτερος επιρρεπείς στην υπερκαλιαιμία.

Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας υποδεικνύουν ότι η θεραπεία διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS δεν παρέχει σημαντικό όφελος στον γενικό πληθυσμό, παρά την ύπαρξη δεδομένων που καταδεικνύουν ότι ορισμένες επιλεγμένες υποομάδες ασθενών μπορούν να επωφεληθούν από την εν λόγω θεραπεία. Ειδικότερα, αρκετές δοκιμές σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια κατέδειξαν ότι η προσθήκη δευτέρου παράγοντα δρώντος στο σύστημα RAS μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των περιπτώσεων εισαγωγής ασθενών στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, γεγονός το οποίο θεωρείται κλινικά σημαντικό τελικό σημείο. Συνεπώς, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε τακτική βάση για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας και δεν συνιστάται στον γενικό πληθυσμό, παρόλο που ενδέχεται να είναι επωφελής για ορισμένους ασθενείς οι οποίοι είτε παραμένουν συμπτωματικοί κατά τη λήψη της μονοθεραπείας είτε δεν μπορούν να καταφύγουν σε εναλλακτικές θεραπείες, περιλαμβανομένων των πιθανών ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια. Η θεραπεία πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου γιατρού, απαιτείται δε συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Η PRAC έκρινε ότι τα συνολικά διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν σαφώς ότι οι ανησυχίες που διατυπώθηκαν σχετικά με την ασφάλεια και την έλλειψη αποτελεσματικότητας αφορούν επιδράσεις χαρακτηριστικές της συγκεκριμένης κατηγορίας και, ως εκ τούτου, διατύπωσε τη γνώμη ότι τα πορίσματα της επανεξέτασης ισχύουν για όλες τις δραστικές ουσίες που αποτέλεσαν αντικείμενο εξέτασης στο πλαίσιο της εν λόγω διαδικασίας.

Η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι οι ανησυχίες που εκφράστηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας σχετικά με την ασφάλεια και την έλλειψη αποτελεσματικότητας της θεραπείας διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS μπορούν να αντιμετωπισθούν επαρκώς με την τροποποίηση των πληροφοριών του προϊόντος, χωρίς την ανάγκη λήψης επιπρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Συνεπώς, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος όλων των παραγόντων δρώντων στο σύστημα RAS πρέπει να αναθεωρηθούν ώστε να αντικατοπτρίζουν τους διαπιστωθέντες κινδύνους και να παρέχουν καθοδήγηση σε συνταγογράφους και ασθενείς. Προστέθηκε προειδοποίηση προκειμένου να επισημανθεί ότι η θεραπεία διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS μέσω συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ACE, ARB ή αλiskιρένης αντενδείκνυται και ότι, εφόσον κριθεί απολύτως αναγκαία, πρέπει να πραγματοποιείται μόνο υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου γιατρού με παράλληλη συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, η PRAC, βάσει των δεδομένων από τις μελέτες ONTARGET<sup>3</sup> και VA NEPHRON-D<sup>4</sup>, υπέδειξε σαφώς ότι οι αναστολείς ACE και οι ARB δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική

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

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

νεφροπάθεια. Η PRAC διατύπωσε επίσης τη γνώμη ότι η αντένδειξη, βάσει των δεδομένων της μελέτης ALTITUDE<sup>5</sup> σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων ACE ή ARB και προϊόντων που περιέχουν αλίσκιρην σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), επιβεβαιώθηκε με τα πρόσθετα δεδομένα που προέκυψαν από την επανεξέταση, καθώς και ότι πρέπει να προστεθεί στις πληροφορίες του προϊόντος για τους ARB και τους αναστολείς ACE. Για τα προϊόντα που περιέχουν καντεσαρτάνη και βαλσαρτάνη, τα οποία είναι επίσης εγκεκριμένα για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, συμφωνήθηκε η προσθήκη πληροφοριών στις οποίες θα αναφέρεται ότι η θεραπεία διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS μέσω συνδυασμένης χρήσης αναστολέα ACE μπορεί να ωφελήσει ορισμένους ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν άλλες θεραπείες για την καρδιακή ανεπάρκεια, υπό τον όρο ότι η θεραπεία πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου γιατρού με παράλληλη συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

---

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

## Γενικό συμπέρασμα

Η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των παραγόντων που δρουν στο σύστημα RAS παραμένει θετική, ακόμα και στο πλαίσιο της θεραπείας διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS, υπό την επιφύλαξη της συμφωνηθείσας αναθεώρησης των πληροφοριών του προϊόντος.

## Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι

- η PRAC εξέτασε τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ που κίνησε η Ιταλία κατόπιν των νέων δεδομένων που ανέκυψαν σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS μέσω συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ACE, αποκλειστών υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλισκιρένης, προκειμένου να αποφασίσει εάν υπάρχει ανάγκη λήψης κανονιστικών μέτρων όσον αφορά τις άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που αποτέλεσαν αντικείμενο εξέτασης στο πλαίσιο της εν λόγω διαδικασίας
- η PRAC εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, περιλαμβανομένων κλινικών δοκιμών, μετα-αναλύσεων, δημοσιεύσεων, των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ), καθώς και της έκθεσης της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας για καρδιαγγειακά ζητήματα
- η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι υπάρχει σημαντικός αριθμός αποδείξεων, ιδίως από τις δοκιμές ONTARGET, ALTITUDE και VA NEPHRON-D, οι οποίες καταδεικνύουν με βεβαιότητα ότι η θεραπεία διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS μέσω συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ACE, αποκλειστών υποδοχέων αγγειοτασίνης II ή αλισκιρένης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβάντων, περιλαμβανομένης της υπότασης, της υπερκαλιαιμίας και της νεφρικής ανεπάρκειας, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία
- η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας υποδεικνύουν ότι η θεραπεία διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS δεν παρέχει σημαντικό όφελος στον γενικό πληθυσμό, παρόλο που για ορισμένες υποομάδες ασθενών ενδέχεται να είναι επωφελής, υπό τον όρο ότι πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου γιατρού με παράλληλη συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης
- η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι οι ανησυχίες που εκφράστηκαν σχετικά με την ασφάλεια και την έλλειψη πρόσθετης αποτελεσματικότητας της θεραπείας διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS αφορούν επιδράσεις χαρακτηριστικές της συγκεκριμένης κατηγορίας και ότι, ως εκ τούτου, τα πορίσματα της επανεξέτασης ισχύουν για όλες τις δραστικές ουσίες που αποτέλεσαν αντικείμενο εξέτασης στο πλαίσιο της εν λόγω διαδικασίας
- η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι οι ανησυχίες που εκφράστηκαν σχετικά με την ασφάλεια και την έλλειψη αποτελεσματικότητας της θεραπείας διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS μπορούν να αντιμετωπισθούν επαρκώς με την τροποποίηση των πληροφοριών του προϊόντος, χωρίς την ανάγκη λήψης επιπρόσθετων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των παραγόντων δρώντων στο σύστημα RAS παραμένει θετική, υπό τον όρο της αναθεώρησης των πληροφοριών του προϊόντος ώστε να απηχούν τις ανησυχίες που σχετίζονται με τη θεραπεία διπλού αποκλεισμού του συστήματος RAS. Ύστερα από εξέταση του ζητήματος, η PRAC εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας των παραγόντων δρώντων στο σύστημα RAS.

## **2 – Λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους απόκλισης από τη σύσταση της PRAC**

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα και τους λόγους διατύπωσης των συστάσεων. Ωστόσο, η CHMP έκρινε ότι απαιτούνται ελάχιστον πρόσθετες αλλαγές στη διατύπωση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Πραγματοποιήθηκαν αλλαγές στην ένδειξη της καρδιακής ανεπάρκειας, στην παράγραφο 4.4, για τα προϊόντα που περιέχουν καντεσартάνη, καθώς και στις παραγράφους 4.2 και 4.4 για τα προϊόντα που περιέχουν βαλσαρτάνη, με στόχο την περαιτέρω εναρμόνιση της διατύπωσης για τις δύο ουσίες. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν διάφορες τυπογραφικές διορθώσεις και αλλαγές στο πλαίσιο ποιοτικού ελέγχου των εγγράφων. Ειδικότερα, οι αντενδείξεις που συνέστησε η PRAC διαγράφηκαν από την παράγραφο 5.1 (όπου προτάθηκαν) και από την παράγραφο 4.4 για την αλισκιρένη διότι κρίθηκαν περιττές αφού είχαν ήδη περιληφθεί στην παράγραφο 4.3. Αντίστοιχες αλλαγές έγιναν, κατά περίπτωση, στις επί του παρόντος εγκεκριμένες πληροφορίες του προϊόντος.

### **Γνώμη της CHMP**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της τελευταίας και διατύπωσε τη γνώμη ότι οι άδειες κυκλοφορίας των παραγόντων που δρουν στο σύστημα RAS πρέπει να τροποποιηθούν.

φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας πρέπει να είναι πλέον σε ισχύ