

## **I priedas**

**Mokslinės išvados, pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas ir išsamus  
PRAC rekomendacijos ir CHMP nuomonės skirtumų mokslinio pagrindo  
paaiškinimas**

# **Mokslinės išvados ir išsamus PRAC rekomendacijos ir CHMP nuomonės skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas**

## **1. PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Renino–angiotenzino sistema (RAS) – hormonų sistema, reguliuojanti kraujospūdį ir skysčių pusiausvyrą. RAS veikiantys vaistai veikia slopindami įvairius renino–angiotenzino sistemos etapus, mažindami kraujospūdį, todėl daugelyje galiojančių klinikinių gairių juos rekomenduojama vartoti gydant hipertenziją ir jos komplikacijas (įskaitant ūmų miokardo infarktą, stazinį širdies nepakankamumą ir lėtinę inkstų ligą). RAS veikiantys vaistai yra šie: angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai (AKF inhibitoriai), pvz., benazeprilis, kaptoprilis, cilazaprilis, delaprilis, enalaprilis, fosinoprilis, imidaprilis, lisinoprilis, moeksiprilis, perindoprilis, kvinaprilis, ramiprilis, spiraprilis, trandolaprilis ir zofenoprilis), angiotenzino receptorių blokatoriai (ARB), pvz., kandesartanas, telmisartanas, valsartanas, irbesartanas, eprosartanas, olmesartanas, losartanas ir azilsartanas, ir tiesioginiai renino inhibitoriai, pvz., aliskirenas.

Dvigubo RAS slopinimo derinant kelis RAS veikiančius vaistus sąvoka atsirado paskutiniojo XX a. dešimtmečio pabaigoje, remiantis eksperimentiniu modeliu, pagal kurį iškelta hipotezė, kad angiotenzino receptorių blokatoriaus arba AKF inhibitoriaus ir aliskireno deriniu būtų galima veiksmingiau slopinti RAS ir taip užtikrinti geresnę kraujospūdžio kontrolę ir apsauginį poveikį inkstams bei širdžiai. Tačiau pastaraisiais metais gauta naujų duomenų, keliančių abejonių dėl dvigubo RAS slopinimo terapijos derinant AKF inhibitorius arba angiotenzino receptorių blokatorius ir aliskireną veiksmingumo ir verčiančių susirūpinti dėl jos saugumo. Visų pirma H. Makani ir bendraautorų<sup>1</sup> paskelbtoje metaanalizėje, apimančioje 68 000 pacientų duomenis, išreikštas susirūpinimas, kad, palyginti su vieno RAS veikiančio vaisto vartojimu, kelių RAS veikiančių vaistų derinio vartojimas gali būti susijęs su didesne hiperkalemijos, hipotenzijos ir inkstų funkcijos nepakankamumo rizika. Be to, metaanalizėje iškelta prielaida, kad kelių RAS veikiančių vaistų vartojimas gali būti ne naudingesnis nei vieno RAS veikiančio vaisto vartojimas mažinant bendrą mirtingumą. Atkreiptas dėmesys, kad Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP), vadovaudamasis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu, jau atliko preparatų, kurių sudėtyje yra aliskireno, peržiūrą<sup>2</sup> ir padarė išvadą, kad šie preparatai turi būti kontraindikuotini pacientams, sergantiems cukriniu diabetu arba vidutinio sunkumo ar sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu ir vartojantiems AKF inhibitorius arba angiotenzino receptorių blokatorius.

Apsvarsčiusi naujus mokslinės literatūros duomenis ir atsižvelgdama į nustatytą saugumo problemų rimtumą, Italijos vaistų agentūra (AIFA) nusprendė inicijuoti peržiūrą pagal 2013 m. balandžio 17 d. Tarybos direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį, taigi šį klausimą perdavė nagrinėti Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetui (PRAC) ir paprašė pateikti rekomendaciją dėl dvigubo RAS slopinimo terapijos derinant AKF inhibitorius arba angiotenzino receptorių blokatorius ir aliskireną bei dėl to, ar į šią procedūrą įtrauktų preparatų rinkodaros leidimams reikėtų taikyti kokias nors reguliavimo priemones.

PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis, įskaitant klinikinius tyrimus, metaanalizę ir leidinius, rinkodaros leidimų turėtojų atsakymus bei Mokslinės patariamiosios grupės širdies ir kraujagyslių ligų klausimais (SAG CVS) ataskaitą. PRAC laikėsi nuomonės, jog gausūs iš didelės apimties klinikinių tyrimų ir metaanalizių gauti duomenys įtikinamai rodo, kad dvigubo RAS slopinimo terapija derinant AKF inhibitorius arba angiotenzino receptorių blokatorius ir aliskireną, palyginti su monoterapija, yra susijusi

<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).

su didesne nepageidaujamų reiškinių, įskaitant hipotenziją, hiperkalemiją ir inkstų funkcijos nepakankamumą, rizika, visų pirma pacientams, sergantiems diabetine nefropatija. Tai kelia ypač didelį susirūpinimą, nes šie pacientai ir pacientai, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija, jau ir taip turi ypač didelį polinkį į hiperkalemijos išsivystymą.

PRAC nuomone, iš turimų veiksmingumo duomenų matyti, kad bendroje pacientų populiacijoje dvigubo RAS slopinimo terapija neteikia didelės naudos, nors yra duomenų, rodančių, kad kai kuriems konkreitiems pacientų pogrupiams ji gali būti naudinga. Visų pirma, keli tyrimai su pacientais, sergančiais širdies nepakankamumu, parodė, kad, gydymą papildžius antru RAS veikiančiu vaistu, gali sumažėti dėl širdies nepakankamumo hospitalizuojamų pacientų, sergančių širdies nepakankamumu, – tai laikoma reikšmingu klinikiniu pakitimo rodikliu. Todėl PRAC padarė išvadą, kad dvigubo RAS slopinimo terapija neturėtų būti reguliariai taikoma gydant širdies nepakankamumą ir bendrai pacientų populiacijai nėra rekomenduojama, nors tam tikriems pacientams, kurie, vartodami tik vieną vaistą, tebe patiria simptomus arba negali pasinaudoti kitokiomis gydymo alternatyvomis, potencialiai įskaitant pacientus, sergančius diabetine nefropatija, ji gali būti naudinga. Gydymas turėtų būti taikomas tik prižiūrint specialistui ir dažnai atliekant atidžią inkstų funkcijos, elektrolitų ir kraujospūdžio stebėseną.

PRAC nuomone, iš visų turimų duomenų aiškiai matyti, kad nustatytos su saugumu ir nepakankamu veiksmingumu susijusios problemos būdingos visai vaistų grupei, todėl peržiūros išvados taikytinos visoms į procedūrą įtrauktoms veikliosioms medžiagoms.

PRAC manė, kad per šią procedūrą nustatytas su dvigubo RAS slopinimo terapijos saugumu ir nepakankamu veiksmingumu susijusias problemas galima deramai išspręsti į preparato informacinius dokumentus įtraukus atitinkamus pakeitimus, o papildomos rizikos mažinimo priemonės nėra būtinos. Todėl PRAC padarė išvadą, kad visų RAS veikiančių preparatų informaciniai dokumentai turėtų būti peržiūrėti ir į juos, atsižvelgiant į nustatytą riziką, turėtų būti įtraukti atitinkami pakeitimai bei pateiktos rekomendacijos šiuos vaistus skiriantiems gydytojams ir pacientams. Pateiktas įspėjimas, kad dvigubo RAS slopinimo terapija derinant AKF inhibitorius arba angiotenzino receptorių blokatorius ir aliskireną nerekomenduojama, o jeigu manoma, kad ji būtina, ją reikėtų taikyti tik prižiūrint specialistui ir dažnai atliekant atidžią inkstų funkcijos, elektrolitų ir kraujospūdžio stebėseną. Tačiau, remdamasi ONTARGET<sup>3</sup> ir VA NEPHRON-D<sup>4</sup> tyrimų duomenimis, PRAC aiškiai nurodė, kad pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti ir AKF inhibitorių, ir angiotenzino receptorių blokatorių. PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad kontraindikacija, pagrįsta ALTITUDE<sup>5</sup> tyrimo duomenimis apie AKF inhibitorių arba angiotenzino receptorių blokatorių vartojimą kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra aliskireno, gydant pacientus, sergančius cukriniu diabetu arba inkstų funkcijos nepakankamumu (glomerulinės filtracijos greitis (GFG) mažesnis nei 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), patvirtinta papildomais peržiūriniais duomenimis ir kad ji taip pat turėtų būti įtraukta į angiotenzino receptorių blokatorių ir AKF inhibitorių informacinius dokumentus. Susitarta, kad į preparatų, kurių sudėtyje yra kandesartano ir valsartano, taip pat patvirtintų širdies nepakankamumui gydyti, informacinius dokumentus būtų įtraukta papildoma informacija, kad dvigubo RAS slopinimo terapija, kurią taikant kartu vartojamas AKF inhibitorius, gali būti naudinga tam tikriems pacientams, negalintiems pasinaudoti kitomis širdies nepakankamumo gydymo alternatyvomis, jeigu ji taikoma prižiūrint specialistui ir dažnai atliekant atidžią inkstų funkcijos, elektrolitų ir kraujospūdžio stebėseną.

<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.

## Bendra išvada

PRAC padarė išvadą, kad, į RAS veikiančių preparatų informacinius dokumentus įtraukus sutartus pakeitimus, jų naudos ir rizikos santykis išlieka palankus, įskaitant ir tuo atveju, kai jie vartojami taikant dvigubo RAS slopinimo terapiją.

## PRAC rekomendacijos pagrindas

Kadangi

- PRAC apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą, kurią Italija inicijavo atsiradus naujiems dvigubo RAS slopinimo terapijos derinant AKF inhibitorius arba angiotenzino II receptorių blokatorius ir aliskireną veiksmingumo ir saugumo duomenims, kad nustatytų, ar į šią procedūrą įtrauktų preparatų rinkodaros leidimams reikėtų taikyti kokias nors reguliavimo priemones;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis, įskaitant klinikinius tyrimus, metaanalizę ir leidinius, rinkodaros leidimų turėtojų atsakymus bei Mokslinės patiriamosios grupės širdies ir kraujagyslių ligų klausimais ataskaitą;
- PRAC laikėsi nuomonės, jog esama nemažai duomenų, visų pirma gautų iš ONTARGET, ALTITUDE ir VA NEPHRON-D tyrimų, kurie įtikinamai rodo, kad dvigubo RAS slopinimo terapija derinant AKF inhibitorius arba angiotenzino receptorių blokatorius ir aliskireną, palyginti su monoterapija, yra susijusi su didesne nepageidaujamų reiškinių, įskaitant hipotenziją, hiperkalemiją ir inkstų funkcijos nepakankamumą, rizika;
- PRAC nuomone, iš turimų veiksmingumo duomenų matyti, kad bendroje pacientų populiacijoje dvigubo RAS slopinimo terapija neteikia didelės naudos, nors tam tikriems pacientų pogrupiams ji gali būti naudinga, jeigu taikoma prižiūrint specialistui ir dažnai atliekant atidžią inkstų funkcijos, elektrolitų ir kraujospūdžio stebėseną;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad nustatytos su dvigubo RAS slopinimo terapijos saugumu ir nepakankamu veiksmingumu susijusios problemos būdingos visai vaistų grupei, todėl peržiūros išvados taikytinos visoms į šią procedūrą įtrauktoms veikliosioms medžiagoms;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad per šią procedūrą nustatytas su dvigubo RAS slopinimo terapijos saugumu ir nepakankamu veiksmingumu susijusias problemas galima deramai išspręsti į preparato informacinius dokumentus įtraukus atitinkamus pakeitimus, o papildomos rizikos mažinimo priemonės nėra būtinos.

Taigi PRAC padarė išvadą, kad, į RAS veikiančių preparatų informacinius dokumentus įtraukus pakeitimus, kuriais atsižvelgiama į problemas, susijusias su dvigubo RAS slopinimo terapijos taikymu, jų naudos ir rizikos santykis išlieka palankus. Apsvarstęs šį klausimą, PRAC rekomendavo keisti RAS veikiančių vaistų rinkodaros leidimus.

## **2. Išsamus PRAC rekomendacijos ir CHMP nuomonės skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas**

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP sutiko su bendromis mokslinėmis išvadomis ir rekomendacijos pagrindu. Tačiau CHMP manė, kad į pasiūlytą preparato charakteristikų santraukos tekstą būtina įtraukti kelis nedidelius papildomus pakeitimus. Siekiant suderinti abiejų rūšių preparatų vartojimo formuluotę, 4.4 skyriuje pakeista preparatų, kurių sudėtyje yra kandesartano, o 4.2 ir 4.4 skyriuose – preparatų, kurių sudėtyje yra valsartano, vartojimo esant širdies nepakankamumui indikacijos formuluotė. Be to, padaryti keli tipografiniai ir su dokumentų kokybės peržiūra susiję pakeitimai. Visų pirma, kadangi PRAC rekomenduotus su aliskireno kontraindikacija susijusius teiginius jau buvo pasiūlyta įtraukti į 4.3 skyrių, šie teiginiai pašalinti iš 5.1 skyriaus (į kurį pasiūlyta juos įtraukti) ir 4.4 skyriaus, nes laikyti besidubliuojančiais. Atitinkami pakeitimai prireikus įtraukti į šiuo metu patvirtintus preparatų informacinius dokumentus.

### **CHMP nuomonė**

Apsvarstęs PRAC rekomendaciją, CHMP sutinka su bendromis PRAC mokslinėmis išvadomis ir mano, kad RAS veikiančių vaistų rinkodaros leidimus reikia keisti.