

#### **Anness IV**

**Konklużjonijiet xjentifiċi, raġunijiet għal varjazzjoni fit-termini għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq u spjegazzjoni ddettaljata għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

# Konklużjonijiet xjentifiċi, spjegazzjoni ddettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

## 1 – Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Is-sistema ta' renin-angiotensin (RAS) hija sistema tal-ormoni li tirregola l-pressjoni tad-demem u l-bilanċ tal-fluwidi. L-aġenti b'azzjoni RAS jaġixxu billi jwaqqfu l-istadji differenti tas-sistema ta' renin-angiotensin, it-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem u l-użu tagħhom fil-kura ta' ipertensjoni u l-komplikazzjonijiet tagħha (inkluż infart mijokardijaku akut, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva u mard tal-kliewi kroniku) huwa rakkomandat f'diversi linji gwida kliniċi attwali. L-aġenti b'azzjoni RAS jinkludu inibituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (inibituri ACE) bħal benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril u zofenopril), imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin (ARBs) bħal candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan u azilsartan u inibituri diretti ta' renin bħal aliskiren.

Il-kunċett ta' imblokk RAS doppju permezz tal-użu kkombinat ta' diversi aġenti b'azzjoni RAS, ħareġ fl-aħħar tad-disgħinijiet abbażi ta' mudell sperimentali li jipotezza li l-użu kkombinat ta' ARB, inibitur ACE jew aliskiren jista' jipprovdi imblokk aktar sfiħ tal-RAS li jista' jissarraf f'kontroll aħjar tal-pressjoni tad-demem u l-effetti nefroprotettivi u kardjoprotettivi. Madankollu, ħarġet dejta ġdida f'dawn l-aħħar snin, li qajmet dubju dwar l-effikaċja u li tidentifika tħassib dwar is-sigurtà assoċjata ma' terapija ta' imblokk RAS doppja permezz tal-użu tal-inibituri ACE, ARBs jew aliskiren. B'mod partikolari, il-pubblikazzjoni ta' metaanalizi minn Makani et al<sup>1</sup> li involviet aktar minn 68,000 pazjent qajmet tħassib li l-kombinazzjoni ta' diversi aġenti b'azzjoni RAS tista' tkun assoċjata ma' riskju akbar ta' iperkalemija, ipotensjoni u insuffiċjenza tal-kliewi, meta mqabbel mal-użu waħdieni ta' aġent wieħed b'azzjoni RAS. Barra minn hekk, il-metaanalizi tissuggerixxi li l-użu ta' aġenti multipli b'azzjoni RAS jaf ma jkunx aktar ta' benefiċċju minn użu ta' aġent wieħed b'azzjoni RAS f'termini ta' tnaqqis tal-mortalità globali. Ġie nnotat li l-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) diġà wettaq reviżjoni<sup>2</sup> skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal prodotti li fihom aliskiren, li kkonkludiet li dawn il-prodotti għandhom jiġu kontraindikati f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali moderat sa sever li jieħdu inibituri ACE jew ARBs.

Wara li kkunsidrat l-provi l-ġodda disponibbli mid-dokumentazzjoni xjentifika u minħabba s-serjetà tal-problemi tas-sigurtà identifikati, l-Aġenzija tal-Mediċini Taljana (AIFA) iddeċidiet li tibda reviżjoni skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva tal-Kunsill 2001/83/KE fis-17 ta' April 2013, u rreferiet il-kwistjoni lill-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju tal-Farmakoviġilanza (PRAC) u talbet lill-PRAC biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar il-benefiċċju-riskju ta' terapija tal-imblokk RAS doppja permezz tal-użu kkombinat ta' inibituri ACE, ARBs jew aliskiren u jekk għandhomx jittieħdu xi miżuri regolatorji fuq l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti involuti f'din il-proċedura.

Il-PRAC irreveda d-dejta disponibbli kollha, inkluż provi kliniċi, metaanalizijiet u publikazzjonijiet, ir-risponsi tal-MAHs kif ukoll ir-rapport mill-Grupp Xjentifiku Konsulattiv fi Kwistjonijiet Kardjovaskulari (CVS tal-SAG). Il-PRAC kien tal-opinjoni li kien hemm evidenza konsiderevoli minn provi kliniċi u meta-analizijiet kbar li b'mod konklużiv juru li t-terapija ta' imblokk RAS doppja permezz tal-użu kkombinat ta' inibituri ta' ACE, ARBs jew aliskiren hija assoċjata ma' riskju akbar ta' avvenimenti avversi, inkluż ipotensjoni, iperkalemija u insuffiċjenza tal-kliewi meta mqabbla ma' monoterapija, b'mod partikolari f'pazjenti b'nefropatija dijabetika. Dan huwa ta' tħassib partikolari,

<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> L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini tirrakkomanda kontradikazzjonijiet u twissijiet ġodda għal mediċini li fihom aliskiren, 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)

peress li dawn il-pazjenti u l-pazjenti b'indeboliment renali huma diġà partikolarment suxxettibbli biex jiżviluppaw iperkalemija.

Il-PRAC ikkunsidra li d-dejta disponibbli dwar l-effikaċja tindika li t-terapija ta' imblokk RAS doppja ma tipprovdi benefiċċju sinifikanti fil-popolazzjoni ġenerali tal-pazjenti, għalkemm hemm provi li jissuġġerixxu li xi sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti magħżula jistgħu jibbenefikaw minn din it-terapija ta' imblokk RAS doppja. B'mod partikolari, għadd ta' provi f'pazjenti b'indeboliment tal-qalb urew li ż-żieda ta' aġent sekondarju b'azzjoni RAS tista' tnaqqas ir-rikoveri l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb, li hija kkunsidrata punt ta' tmiem klinikament sinifikanti. Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li t-terapija ta' imblokk RAS doppja ma għandhiex tintuża bħala rutina fil-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb u mhijiex irrakkomandata fil-popolazzjoni ġenerali għalkemm jaf tkun ta' benefiċċju għal ċerti pazjenti li jibqgħu sintomatiċi meta jkunu qegħdin jirċievu monoterapija jew li inkella ma jistgħux jużaw terapiji alternattivi, inkluż pazjenti b'potenzjal ta' newroterapija dijabetika. Il-kura għandha ssir biss taħt superviżjoni ta' speċjalista u soġġett għal sorveljanza mill-qrib frekwenti tal-funzjoni renali, l-elettroliti u l-pressjoni tad-demem.

Il-PRAC ikkunsidra li d-dejta globali disponibbli tissuġġerixxi b'mod qawwi li t-tħassib ikkonċernat identifikat fir-rigward tas-sigurtà u n-nuqqas ta' effikaċja huma effetti tal-klassi u għalhekk ikkunsidra li l-konkluzjonijiet tar-reviżjoni japplikaw għas-sustanzi attivi kollha involuti fil-proċedura.

Il-PRAC kien tal-opinjoni li t-tħassib identifikat matul din il-proċedura fir-rigward tas-sigurtà u n-nuqqas ta' effikaċja tat-terapija ta' imblokk RAS doppja jista' jiġi gestit b'mod adegwat permezz ta' bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott mingħajr il-ħtieġa għal mizuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali. Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott tal-aġenti b'azzjoni RAS għandha tiġi riveduta biex tirrifletti r-riskji identifikati u tipprovdi gwida għal min jikteb ir-riċetti u l-pazjenti. Għet introdotta twissija biex tiġi ddikjarata li terapija ta' imblokk RAS doppja permezz tal-użu kkombinat ta' inibituri ACE, ARBs jew aliskiren mhijiex irrakkomandata u, jekk tiġi kkunsidrata assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt superviżjoni ta' speċjalista u soġġett għal sorveljanza mill-qrib frekwenti tal-funzjoni renali, l-elettroliti u l-pressjoni tad-demem. Madankollu, il-PRAC speċifika b'mod ċar, abbażi tad-dejta mill-istudji ONTARGET<sup>3</sup> u VA NEPHRON-D<sup>4</sup> li l-inibituri ACE u l-ARBs ma għandhomx jintużaw flimkien f'pazjenti b'nefropatija dijabetika. Il-PRAC kien ukoll tal-opinjoni li l-kontraindikazzjoni bbażata fuq id-dejta tal-istudju ALTITUDE<sup>5</sup> dwar l-użu konkomitanti ta' inibituri-ACE jew ARBs bi prodotti li fihom aliskiren f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni glomerulari (GFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) kienet ikkonfermata mid-dejta addizzjonali riveduta u li għandha wkoll tkun implimentata fl-informazzjoni dwar il-prodott tal-ARBs u l-inibituri ACE. Għal prodotti li fihom candesartan u valsartan, li huma wkoll awtorizzati fil-kura ta' insuffiċjenza tal-qalb, intlaħaq ftehim biex jiġi rifless il-fatt li terapija ta' imblokk RAS doppja flimkien ma' inibitur ACE tista' tkun ta' benefiċċju f'ċerti pazjenti li ma jistgħux jużaw kuri għal insuffiċjenza tal-qalb, sakemm jintużaw taħt superviżjoni ta' speċjalista u soġġett għal sorveljanza mill-qrib frekwenti tal-funzjoni tal-kliwi, l-elettroliti u l-pressjoni tad-demem.

<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

## Konklużjoni ġenerali

II-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' aġenti b'azzjoni RAS jibqa' wieħed favorevoli, anke fil-kuntest ta' terapija ta' imblokk RAS doppja, soġġett għar-reviżjonijiet miftiehma fl-informazzjoni dwar il-prodott.

## Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li nbdiel mill-Italja wara li nħarġet evidenza ġdida dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' terapija ta' imblokk RAS doppja permezz tal-użu kkombinat ta' inibituri ACE, imblokkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren, sabiex jiġi stabbilit jekk għandhomx jittieħdu xi miżuri regolatorji fuq id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti involuti f'din il-proċedura;
- II-PRAC irrevoda d-dejta kollha disponibbli, inkluż il-provi kliniċi, metaanalizijiet u pubblikazzjonijiet, ir-risposti tal-MAHs kif ukoll ir-rapport mill-Grupp Xjentifiku Konsultattiv fi Kwistjonijiet Kardjovaskulari;
- II-PRAC kien tal-opinjoni li hemm evidenza konsiderevoli, b'mod partikolari mill-provi ONTARGET, ALTITUDE u VA NEPHRON-D li b'mod konklużiv turi li t-terapija ta' imblokk RAS doppja permezz tal-użu kkombinat ta' inibituri ACE, imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II jew aliskiren hija assoċjata ma' riskju akbar ta' effetti avversi, inkluż pressjoni baxxa, iperkalemija u insuffiċjenza renali meta mqabbel ma' monoterapija;
- II-PRAC ikkunsidra li d-dejta disponibbli dwar l-effikaċja tindika li t-terapija ta' imblokk RAS doppja ma tipprovdi benefiċċju sinifikanti fil-popolazzjoni ġenerali tal-pazjenti, għalkemm ċerti sottopopolazzjonijiet ta' pazjenti jafu jibbenefikaw mill-kura, sakemm issir biss taħt superviżjoni ta' speċjalista u soġġett għal sorveljanza mill-qrib frekwenti tal-funzjoni renali, l-elettroliti u l-pressjoni tad-demm;
- II-PRAC kien tal-opinjoni li t-tħassib identifikat fir-rigward tas-sigurtà u n-nuqqas ta' effikaċja addizzjonali tat-terapija ta' imblokk RAS doppja huma effetti tal-klassi u li l-konklużjonijiet tar-reviżjoni għalhekk japplikaw għas-sustanzi attivi kollha involuti f'din il-proċedura;
- II-PRAC kien tal-opinjoni li t-tħassib identifikat matul din il-proċedura fir-rigward tas-sigurtà u n-nuqqas ta' effikaċja addizzjonali tat-terapija ta' imblokk RAS doppja jistgħu jiġu ġestiti b'mod adegwat permezz ta' bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott mingħajr il-ħtieġa għal miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali.

II-PRAC, bħala konsegwenza, ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju/riskju ta' aġenti b'azzjoni RAS jibqa' favorevoli, sakemm l-informazzjoni dwar il-prodott tagħhom tiġi riveduta biex tirrifletti t-tħassib assoċjat ma' terapija ta' imblokk RAS doppja. Wara li kkunsidra l-kwistjoni, il-PRAC għalhekk irrakkomanda l-varjazzjoni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-aġenti b'azzjoni RAS.

## **2 – Spjegazzjoni ddettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għal differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP qabel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet xjentifiċi ġenerali għar-rakkomandazzjoni. Madankollu, is-CHMP ikkunsidra li kienu meħtieġa bidliet addizzjonali żgħar fil-formulazzjoni proposta għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott. Saru bidliet fl-indikazzjoni ta' insuffiċjenza tal-qalb fis-sezzjoni 4.4 għal prodotti li fihom candesartan u fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għal prodotti li fihom valsartan, sabiex tiġi armozzata ulterjorment il-formulazzjoni għaž-żewġ sustanzi. Barra minn hekk, saru għadd ta' bidliet tipografiċi u relatati mal-QRD. B'mod partikolari, id-dikjarazzjonijiet ta' kontraindikazzjoni rrakkomandati mill-PRAC tħassru mis-sezzjonijiet 5.1 (fejn propost) u mis-sezzjoni 4.4 għal aliskiren, peress li dawn kienu proposti fis-sezzjoni 4.3 u għalhekk huma kkunsidrati żejda. Saru bidliet korrispondenti, fejn kien rilevanti, għall-informazzjoni dwar il-prodott approvata attwalment.

### **Opinjoni tas-CHMP**

Is-CHMP, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi ġenerali tal-PRAC u huwa tal-opinjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal aġenti b'azzjoni RAS għandhom jiġu varjati.