

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies, redenen voor wijziging van de voorwaarden  
verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen en  
gedetailleerde toelichting op de wetenschappelijke redenen voor de  
verschillen met de aanbeveling van het PRAC**

## **Wetenschappelijke conclusies en gedetailleerde toelichting op de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC**

### **1 – Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC**

Het renine-angiotensinesysteem (RAS) is een hormoonsysteem dat de bloeddruk en de vochtbalans reguleert. Op het RAS inwerkende middelen werken door verschillende stadia van het renine-angiotensinesysteem te blokkeren, waardoor de bloeddruk wordt verlaagd, en het gebruik ervan bij de behandeling van hypertensie en de complicaties hiervan (waaronder acuut myocardinfarct, congestief hartfalen en chronische nierziekte) wordt in veel huidige klinische richtsnoeren aanbevolen. Op het RAS inwerkende middelen omvatten angiotensineconverterende enzymremmers (ACE-remmers) zoals benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moëxipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril en zofenopril), angiotensinereceptorblokkers (ARB's) zoals candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan en azilsartan en directe renineremmers zoals aliskiren.

Het concept van dubbele RAS-blokkade via gecombineerd gebruik van verschillende op het RAS inwerkende middelen ontstond aan het eind van de jaren 1990 op basis van een proefmodel waarin werd verondersteld dat gecombineerd gebruik van een ARB, een ACE-remmer of aliskiren een meer complete blokkade van het RAS teweeg zou kunnen brengen, wat zich zou kunnen vertalen in betere controle over de bloeddruk en nefroprotectieve en cardioprotectieve effecten. De afgelopen jaren zijn echter nieuwe gegevens beschikbaar gekomen die twijfels hebben doen rijzen over de werkzaamheid en waardoor veiligheidsproblemen zijn vastgesteld in verband met therapie met dubbele RAS-blokkade via gecombineerd gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren. Met name de publicatie van een meta-analyse door Makani et al<sup>1</sup> m.b.t. meer dan 68 000 patiënten zorgde voor bezorgdheid dat het combineren van verschillende op het RAS inwerkende middelen, in vergelijking met het gebruik van één enkel op het RAS inwerkend middel, gepaard kan gaan met een verhoogd risico op hyperkaliëmie, hypotensie en nierfalen. Daarnaast wees de meta-analyse erop dat het gebruik van meerdere op het RAS inwerkende middelen voor wat betreft het verminderen van de totale mortaliteit mogelijk geen gunstigere werking heeft dan het gebruik van één enkel op het RAS inwerkend middel. Er werd opgemerkt dat het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 al een beoordeling<sup>2</sup> had uitgevoerd voor aliskiren-bevattende producten, waarbij werd geconcludeerd dat deze producten gecontra-indiceerd dienen te zijn bij patiënten met diabetes mellitus of matige tot ernstige nierinsufficiëntie die ACE-remmers of ARB's gebruiken.

Na bestudering van het nieuwe beschikbare bewijsmateriaal uit de wetenschappelijke literatuur en gezien de ernst van de vastgestelde veiligheidsproblemen, besloot het Italiaanse geneesmiddelenbureau (AIFA) op 17 april een beoordeling krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad te initiëren, waarbij de zaak werd doorverwezen naar het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) en waarbij het PRAC werd verzocht een aanbeveling te doen over de baten/risicoverhouding van therapie met dubbele RAS-blokkade via gecombineerd gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren en of eventuele reguleringsmaatregelen dienen te worden genomen m.b.t. de vergunningen voor het in de handel brengen van de bij deze procedure betrokken producten.

<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)

Het PRAC beoordeelde het geheel aan beschikbare gegevens, waaronder klinische proeven, meta-analyse en publicaties, de antwoorden van de handelsvergunninghouder alsmede het rapport van de Wetenschappelijke Adviesgroep m.b.t. cardiovasculaire kwesties (SAG CVS). Het PRAC was van mening dat er een aanzienlijke hoeveelheid bewijsmateriaal uit grote klinische proeven en meta-analyses is dat overtuigend aantoont dat therapie met dubbele RAS-blokkade via gecombineerd gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren in vergelijking met monotherapie gepaard gaat met een verhoogd risico op bijwerkingen, waaronder hypotensie, hyperkaliëmie en nierfalen, met name bij patiënten met diabetische nefropathie. Dit is bijzonder zorgwekkend, aangezien deze patiënten en patiënten met nierinsufficiëntie al bijzonder vatbaar zijn voor het ontwikkelen van hyperkaliëmie.

Het PRAC oordeelde dat de beschikbare werkzaamheidsgegevens aangeven dat therapie met dubbele RAS-blokkade bij de algemene patiëntenpopulatie geen significant voordeel biedt, hoewel er aanwijzingen zijn dat sommige geselecteerde subpopulaties van patiënten voordeel kunnen hebben van deze therapie met dubbele RAS-blokkade. Met name uit een aantal onderzoeken bij patiënten met hartfalen is gebleken dat het toevoegen van een tweede op het RAS inwerkend middel bij patiënten met hartfalen de ziekenhuisopnames vanwege hartfalen kan verminderen, wat als een betekenisvol klinisch eindpunt wordt beschouwd. Het PRAC concludeerde daarom dat therapie met dubbele RAS-blokkade niet standaard dient te worden gebruikt bij de behandeling van hartfalen en niet wordt aanbevolen bij de algemene populatie, hoewel het van voordeel kan zijn bij bepaalde patiënten die symptomatisch blijven terwijl ze monotherapie krijgen of die anders geen alternatieve therapieën kunnen gebruiken, waaronder mogelijk patiënten met diabetische nefropathie. Behandeling dient alleen plaats te vinden onder toezicht van een specialist en op voorwaarde van frequente nauwlettende controle van nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

Het PRAC oordeelde dat het geheel aan beschikbare gegevens er sterk op wijst dat de vastgestelde problemen m.b.t. de veiligheid en het gebrek aan werkzaamheid een klasse-effect zijn en was daarom van mening dat de conclusies van de beoordeling van toepassing zijn op alle bij de procedure betrokken werkzame stoffen.

Het PRAC was van mening dat de tijdens deze procedure vastgestelde problemen m.b.t. de veiligheid en het gebrek aan werkzaamheid van therapie met dubbele RAS-blokkade adequaat kunnen worden beheerst door veranderingen in de productinformatie, zonder dat hiervoor aanvullende risicobeperkende maatregelen nodig zijn. Het PRAC concludeerde daarom dat de productinformatie van alle op het RAS inwerkende middelen dient te worden herzien om de vastgestelde risico's weer te geven en een leidraad te vormen voor voorschrijvers en patiënten. Er werd een waarschuwing ingevoegd om te vermelden dat therapie met dubbele RAS-blokkade via gecombineerd gebruik van ACE-remmers, ARB's of aliskiren niet wordt aanbevolen en, indien zulks absoluut noodzakelijk wordt geacht, alleen dient plaats te vinden onder toezicht van een specialist en op voorwaarde van frequente nauwlettende controle van nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk. Het PRAC gaf echter, op basis van gegevens uit de onderzoeken ONTARGET<sup>3</sup> en VA NEPHRON-D<sup>4</sup>, duidelijk aan dat ACE-remmers en ARB's niet gelijktijdig mogen worden gebruikt bij patiënten met diabetische nefropathie. Het PRAC was ook van mening dat de op de gegevens van onderzoek ALTITUDE<sup>5</sup> gebaseerde contra-indicatie m.b.t. het gelijktijdige gebruik van ACE-remmers of ARB's met aliskiren-bevattende producten bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) werd bevestigd door de beoordeelde aanvullende gegevens en dat deze ook dient te worden geïmplementeerd in de productinformatie van ARB's en ACE-remmers. Voor candesartan- en valsartan-bevattende producten, die ook zijn goedgekeurd bij de behandeling van hartfalen, werd aanvullende informatie overeengekomen om het feit weer te geven dat therapie met dubbele RAS-blokkade in

<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

combinatie met een ACE-remmer van voordeel kan zijn bij bepaalde patiënten die geen andere behandelingen voor hartfalen kunnen gebruiken, mits deze wordt gebruikt onder toezicht van een specialist en op voorwaarde van frequente nauwlettende controle van nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk.

## **Algehele conclusie**

Het PRAC concludeerde dat de baten/risicoverhouding van op het RAS inwerkende middelen, ook in de kontekst van therapie met dubbele RAS-blokkade, gunstig blijft, op voorwaarde van de overeengekomen herzieningen van de productinformatie.

## **Redenen voor de aanbeveling van het PRAC**

Overwegende dat,

- het PRAC de na het beschikbaar komen van nieuw bewijsmateriaal over de werkzaamheid en veiligheid van therapie met dubbele RAS-blokkade via gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren door Italië geïnitieerde procedure krachtens artikel 31 van Richtsnoer 2001/83/EG bestudeerde, om te bepalen of eventuele reguleringsmaatregelen dienen te worden genomen m.b.t. de vergunningen voor het in de handel brengen van de bij deze procedure betrokken producten;
- het PRAC het geheel aan beschikbare gegevens, waaronder klinische proeven, meta-analyse en publicaties, de antwoorden van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen alsmede het rapport van de Wetenschappelijke Adviesgroep m.b.t. cardiovasculaire kwesties beoordeelde;
- het PRAC van mening was dat er een aanzienlijke hoeveelheid bewijsmateriaal is, met name uit de proeven ONTARGET, ALTITUDE en VA NEPHRON-D, dat overtuigend aantoont dat therapie met dubbele RAS-blokkade via gecombineerd gebruik van ACE-remmers, angiotensine-II-receptorblokkers of aliskiren in vergelijking met monotherapie gepaard gaat met een verhoogd risico op bijwerkingen, waaronder hypotensie, hyperkaliëmie en nierfalen;
- het PRAC oordeelde dat de beschikbare werkzaamheidsgegevens aangeven dat therapie met dubbele RAS-blokkade geen significant voordeel biedt bij de algemene patiëntenpopulatie, hoewel bepaalde subpopulaties van patiënten voordeel kunnen hebben van behandeling, mits deze uitsluitend onder toezicht van een specialist plaatsvindt en op voorwaarde van frequente nauwlettende controle van nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk;
- het PRAC van mening was dat de vastgestelde problemen m.b.t. de veiligheid en het gebrek aan werkzaamheid van therapie met dubbele RAS-blokkade een klasse-effect zijn en dat de conclusies van de beoordeling daarom van toepassing zijn voor alle bij deze procedure betrokken werkzame stoffen;
- het PRAC ook van mening was dat de vastgestelde problemen m.b.t. tot de veiligheid en het gebrek aan aanvullende werkzaamheid van therapie met dubbele RAS-blokkade adequaat kunnen worden beheerst via veranderingen in de productinformatie, zonder dat hiervoor aanvullende risicobeperkende maatregelen nodig zijn;

concludeerde het PRAC dientengevolge dat de baten/risicoverhouding van op het RAS inwerkende middelen gunstig blijft, mits de productinformatie hiervan wordt herzien om de problemen in verband met therapie met dubbele RAS-blokkade weer te geven. Na bestudering van de zaak deed het PRAC daarom de aanbeveling om de vergunningen voor het in de handel brengen van op het RAS inwerkende middelen te wijzigen.

## **2 – Gedetailleerde toelichting op de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC**

Na de aanbeveling van het PRAC te hebben beoordeeld, heeft het CHMP ingestemd met de algemene wetenschappelijke conclusies en redenen voor de aanbeveling. Het CHMP was echter van mening dat kleine aanvullende veranderingen nodig waren in de voorgestelde bewoording voor de samenvatting van de productkenmerken. Om de bewoording voor de twee stoffen verder te harmoniseren werden veranderingen aangebracht in de indicatie hartfalen in rubriek 4.4 voor candesartan-bevattende producten en in rubriek 4.2 en 4.4 voor valsartan-bevattende producten. Daarnaast werden een aantal typografische en QRD-gerelateerde wijzigingen aangebracht. Met name de door het PRAC aanbevolen contra-indicatieverklaringen werden geschrapt uit rubriek 5.1 (waar voorgesteld) en uit rubriek 4.4 voor aliskiren, aangezien deze al waren voorgesteld in rubriek 4.3 en daarom overbodig werden geacht. Indien relevant werden corresponderende veranderingen aangebracht in de op dit moment goedgekeurde productinformatie.

### **Advies van het CHMP**

Na bestudering van de aanbeveling van het PRAC is het CHMP het eens met diens algemene wetenschappelijke conclusies en is het van mening dat de vergunningen voor het in de handel brengen van op het RAS inwerkende middelen dienen te worden gewijzigd.