

Príloha I

**Vedecké závery, odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh
a podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov v porovnaní
s odporúčaním výboru PRAC**

Vedecké závery a podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov v porovnaní s odporúčaním výboru PRAC

1 – Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Renín-angiotenzínový systém (RAS) je hormonálny systém, ktorý reguluje krvný tlak a rovnováhu tekutín. Lieky pôsobiace na RAS, ktoré účinkujú tak, že zablokujú rôzne stupne renín-angiotenzínového systému a znižujú krvný tlak a ktoré sa používajú pri liečbe hypertenzie a jej komplikácií (vrátane akútneho infarktu myokardu, kongestívneho zlyhávania srdca a chronického ochorenia obličiek), sa odporúčajú v mnohých aktuálnych klinických usmerneniach. K liekom pôsobiacim na RAS patria inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE-inhibítory), napríklad benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, chinapril, ramipril, spirapril, trandolapril a zofenopril), blokátory receptora pre angiotenzín (ARB), napríklad kandesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan a azilsartan a priame renínové inhibítory, napríklad aliskirén.

Pojem duálnej blokády RAS pri kombinovanom používaní niektorých liekov pôsobiacich na RAS vznikol koncom deväťdesiatych rokov 20. storočia na základe experimentálneho modelu, ktorý predpokladá, že kombinované použitie ARB, ACE-inhibítora alebo aliskirénu by mohlo zabezpečiť dokonalejšiu blokádu RAS, čo by sa mohlo premietnuť do lepšej kontroly krvného tlaku, nefroprotektívneho a kardioprotektívneho účinku. V posledných rokoch sú však k dispozícii nové údaje, ktoré vyvolávajú pochybnosti ohľadom účinnosti a identifikujú výhrydy týkajúce sa bezpečnosti v súvislosti s liečbou zahŕňajúcou duálnu blokádu RAS pri kombinovanom použití ACE-inhibítorov, ARB alebo aliskirénu. Publikovanie meta-analýzy, ktorú uskutočnili Makani a kol.,¹ zahŕňajúcej viac ako 68 000 pacientov, vyvolalo výhrydy, že kombinovanie niekoľkých liekov pôsobiacich na RAS môže súvisieť so zvýšeným rizikom hyperkalémie, hypotenzie a zlyhávania obličiek v porovnaní s použitím jedného lieku pôsobiaceho na RAS. Navyše z tejto meta-analýzy vyplýva, že použitie viacerých liekov pôsobiacich na RAS nemusí byť prospešnejšie ako použitie jedného lieku pôsobiaceho na RAS, pokiaľ ide o zníženie celkovej mortality. Poznamenalo sa, že Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) už preskúmal² v súlade s článkom 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 lieky obsahujúce aliskirén a dospel k záveru, že tieto lieky majú byť kontraindikované u pacientov s ochorením diabetes mellitus alebo so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí užívajú ACE-inhibítory alebo ARB.

Agentúra pre lieky v Taliansku (AIFA) zvažila nové dostupné dôkazy z odbornej literatúry, vzala na vedomie závažnosť identifikovaných výhryd týkajúcich sa bezpečnosti a 17. apríla 2013 sa rozhodla iniciovať prieskum podľa článku 31 smernice Rady 2001/83/ES a postúpila túto vec Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC), pričom výbor PRAC požiadala, aby vydal odporúčanie týkajúce sa pomeru prínosu a rizika liečby zahŕňajúcej duálnu blokádu RAS pri kombinovanom použití ACE-inhibítorov, ARB alebo aliskirénu a k tomu, či sa majú uskutočniť nejaké regulačné opatrenia v súvislosti s povoleniami na uvedenie na trh pre lieky, ktorých sa tento postup týka.

Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje vrátane klinických skúšaní, meta-analýzy a publikácií, odpovede držiteľa povolenia na uvedenie na trh, ako aj správu vedeckej poradnej skupiny pre kardiovaskulárne otázky (SAG CVS). Výbor PRAC dospel k názoru, že k dispozícii sú početné dôkazy z rozsiahlych klinických skúšaní a meta-analýz, ktoré presvedčivo dokazujú, že liečba zahŕňajúca duálnu blokádu RAS pri kombinovanom použití ACE-inhibítorov, ARB alebo aliskirénu je spojená so zvýšeným rizikom nežiaducich udalostí vrátane hypotenzie, hyperkalémie a zlyhávania obličiek v porovnaní s

¹ 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.

² 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

monoterapiou, najmä u pacientov s diabetickou nefropatiou. To vyvoláva mimoriadne obavy, keďže títo pacienti a pacienti s poruchou funkcie obličiek už sú zvlášť náchylní na vznik hyperkalémie.

Výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje o účinnosti naznačujú, že liečba zahŕňajúca duálnu blokádu RAS neposkytuje významný prínos pre celkovú populáciu pacientov, aj keď sú k dispozícii dôkazy, ktoré naznačujú, že pre niektoré vybrané subpopulácie pacientov môže byť táto liečba zahŕňajúca duálnu blokádu RAS prínosom. Niekoľko skúšaní zahŕňajúcich pacientov so zlyhávaním srdca preukázalo, že pridanie druhého lieku pôsobiaceho na RAS môže znížiť mieru hospitalizácií z dôvodu zlyhávania srdca u pacientov so zlyhávaním srdca, čo sa považuje za významný klinický parameter. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že liečba zahŕňajúca duálnu blokádu RAS sa nemá bežne používať pri liečbe zlyhávania srdca a neodporúča sa pre celkovú populáciu, aj keď môže byť určitým prínosom pre pacientov, ktorí majú symptómy napriek používaniu lieku v monoterapii alebo ktorí nemôžu dostávať alternatívne terapie, teoreticky vrátane pacientov s diabetickou nefropatiou. Liečba sa má podávať iba pod dohľadom špecialistu s podmienkou častého, pozorného sledovania funkcie obličiek, hladiny elektrolytov a krvného tlaku.

Výbor PRAC usúdil, že z celkových dostupných údajov jasne vyplýva, že výhrady identifikované v súvislosti s bezpečnosťou a neprítomnosťou účinnosti sú typické pre túto triedu liekov, a preto usúdil, že závery prieskumu sa vzťahujú na všetky účinné látky, ktorých sa tento postup týka.

Výbor PRAC dospel k názoru, že výhrady identifikované počas tohto postupu týkajúce sa bezpečnosti a neprítomnosti účinnosti liečby zahŕňajúcej duálnu blokádu RAS by sa mohli primerane vyriešiť zmenami v informáciách o lieku, bez potreby ďalších opatrení na minimalizovanie rizík. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že informácie o lieku pre všetky lieky pôsobiace na RAS sa majú zmeniť tak, aby odzrkadľovali identifikované riziká a poskytli usmernenie pre predpisujúce osoby a pre pacientov. Uviedlo sa upozornenie, že liečba zahŕňajúca duálnu blokádu RAS pri kombinovanom použití ACE-inhibítorov, ARB alebo aliskirénu sa neodporúča a v prípade, že sa považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa poskytovať iba pod dohľadom špecialistu s podmienkou častého, pozorného sledovania funkcie obličiek, hladiny elektrolytov a krvného tlaku. Výbor PRAC však jasne uviedol na základe údajov zo štúdií ONTARGET³ a VA NEPHRON-D⁴, že ACE-inhibítory a ARB sa nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou. Výbor PRAC dospel tiež k názoru, že kontraindikácia na základe údajov zo štúdie ALTITUDE⁵ v súvislosti so súbežným používaním ACE-inhibítorov alebo ARB s liekmi obsahujúcimi aliskirén u pacientov s ochorením diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) < 60 ml/min./1,73 m²) bola potvrdená ďalšími preskúmanými údajmi, ktoré sa tiež majú implementovať do informácií o lieku pre ARB a ACE-inhibítory. Pokiaľ ide o lieky obsahujúce kandesartan a valsartan, ktoré sú tiež povolené na liečbu zlyhávania srdca, boli schválené ďalšie informácie, ktoré odzrkadľujú skutočnosť, že liečba zahŕňajúca duálnu blokádu RAS v kombinácii s ACE-inhibítorom môže byť prínosom pre určitých pacientov, ktorí nemôžu dostávať iné terapie na zlyhávanie srdca, ak sa tieto lieky používajú pod dohľadom špecialistu s podmienkou častého, pozorného sledovania funkcie obličiek, hladiny elektrolytov a krvného tlaku.

³ Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial.

⁴ Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes.

⁵ Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints.

Celkový záver

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky pôsobiace na RAS je naďalej priaznivý vrátane kontextu liečby zahŕňajúcej blokádu RAS s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES, ktorý iniciovalo Taliansko po sprístupnení nových dôkazov o účinnosti a bezpečnosti liečby zahŕňajúcej duálnu blokádu RAS pri kombinovanom použití ACE-inhibítorov, blokátorov receptora pre angiotenzín II alebo aliskirénu na stanovenie, či sa majú uskutočniť nejaké regulačné opatrenia v súvislosti s povoleniami na uvedenie na trh pre lieky, ktorých sa tento postup týka,
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje vrátane klinických skúšaní, meta-analýzy a publikácií, odpovede držiteľa povolenia na uvedenie na trh, ako aj správu vedeckej poradnej skupiny pre kardiovaskulárne otázky,
- výbor PRAC dospel k názoru, že k dispozícii sú početné dôkazy, najmä zo skúšaní ONTARGET, ALTITUDE a VA NEPHRON-D, ktoré presvedčivo dokazujú, že liečba zahŕňajúca duálnu blokádu RAS pri kombinovanom použití ACE-inhibítorov, blokátorov receptora pre angiotenzín II alebo aliskirénu je spojená so zvýšeným rizikom nežiaducich udalostí vrátane hypotenzie, hyperkalémie a zlyhávania obličiek v porovnaní s monoterapiou,
- výbor PRAC usúdil, že z dostupných údajov o účinnosti vyplýva, že liečba zahŕňajúca duálnu blokádu RAS neposkytuje významný prínos pre celkovú populáciu pacientov, aj keď pre určité subpopulácie pacientov môže byť táto liečba prínosom, ak sa poskytuje výlučne pod dohľadom špecialistu, s podmienkou častého, pozorného sledovania funkcie obličiek, hladiny elektrolytov a krvného tlaku,
- výbor PRAC dospel k názoru, že výhrady identifikované v súvislosti s bezpečnosťou a neprítomnosťou ďalšej účinnosti liečby zahŕňajúcej duálnu blokádu RAS sú typické pre túto triedu liekov a závery prieskumu sa preto môžu vzťahovať na všetky účinné látky, ktorých sa tento postup týka,
- výbor PRAC dospel k názoru, že výhrady identifikované počas postupu v súvislosti s bezpečnosťou a neprítomnosťou ďalšej účinnosti liečby zahŕňajúcej duálnu blokádu RAS sa môžu primerane vyriešiť zmenami v informáciách o lieku, bez potreby ďalších opatrení na minimalizovanie rizík.

Výbor PRAC teda dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky pôsobiace na RAS je naďalej priaznivý, ak sa informácie o lieku pre tieto lieky zmenia tak, aby odzrkadľovali výhrady súvisiace s liečbou zahŕňajúcou duálnu blokádu RAS. Výbor PRAC zvážil túto záležitosť, a preto odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky pôsobiace na RAS.

2 – Podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov v porovnaní s odporúčaním výboru PRAC

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasil s celkovými vedeckými závermi a odôvodnením odporúčania. Výbor CHMP však usúdil, že v znení navrhnutom pre súhrn charakteristických vlastností lieku sú potrebné ďalšie menšie zmeny. Uskutočnili sa zmeny v indikácii zlyhávanie srdca v časti 4.4 pre lieky obsahujúce kandesartan a v časti 4.2 a 4.4 pre lieky obsahujúce valsartan na ďalšiu harmonizáciu znenia pre tieto dve látky. Okrem toho sa uskutočnilo niekoľko typografických zmien a zmien týkajúcich sa predlohy QRD. Boli vypustené výroky týkajúce sa kontraindikácií, ktoré odporučil výbor PRAC v časti 5.1 (ak boli navrhnuté) a v časti 4.4 pre aliskirén, keďže už boli navrhnuté v časti 4.3, a preto sa považovali za nadbytočné. Keď to bolo relevantné, uskutočnili sa zodpovedajúce zmeny v informáciách o lieku, ktoré sú v súčasnosti schválené.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP vzal na vedomie odporúčanie výboru PRAC, súhlasí s celkovými vedeckými závermi výboru PRAC a dospel k názoru, že povolenia na uvedenie na trh pre lieky pôsobiace na RAS sa majú zmeniť.