

Priloga I

Znanstveni zaključki, podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom ter podrobna obrazložitev znanstvenih razlogov za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Znanstveni zaključki in podrobna obrazložitev znanstvenih razlogov za odstopanja od priporočila odbora PRAC

1 – Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Renin-angiotenzinski sistem (RAS) je hormonski sistem, ki uravnava krvni tlak in tekočinsko ravnovesje. Snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, delujejo tako, da zavirajo različne faze renin-angiotenzinskega sistema ter tako znižujejo krvni tlak, njihova uporaba pri zdravljenju hipertenzije in z njo povezanih zapletov (vključno z akutnim miokardnim infarktom, kongestivnim srčnim popuščanjem in kronično boleznijo ledvic) pa je priporočena v mnogih trenutnih kliničnih smernicah. Med snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, spadajo zaviralci angiotenzin konvertirajočega encima (zaviralci ACE), kot so benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moeksipril, perindopril, kvinapril, ramipril, spirapril, trandolapril in zofenopril, zaviralci angiotenzinskih receptorjev (ARB-ji), kot so kandesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan in azilsartan, in neposredni zaviralci renina, kot je aliskiren.

Zasnova dvojnega zaviranja renin-angiotenzinskega sistema s kombinirano uporabo več snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, se je pojavil v poznih 90. letih 20. stoletja na eksperimentalnem modelu, katerega hipoteza je bila, da lahko kombinirana uporaba zaviralca angiotenzinskih receptorjev, zaviralca ACE ali aliskirena zagotovi močnejše zaviranje renin-angiotenzinskega sistema, kar bi lahko pomenilo boljše obvladovanje krvnega tlaka ter nefroprotektivnih in kardioprotektivnih učinkov. Vendar so bili v zadnjih letih objavljeni novi podatki, ki so povečali dvome o učinkovitosti in prepoznavanju zadržkov v zvezi z varnostjo, povezanih z zdravljenjem z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena. Zadržki, da je lahko kombinacija več snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, povezana s povečanim tveganjem za hiperkaliemijo, hipotenzijo in ledvično odpovedjo v primerjavi z uporabo samo ene snovi, ki deluje na renin-angiotenzinski sistem, so se pojavili predvsem zaradi objave metaanalize, ki so jo izvedli Makani in sod.¹ in je vključevala več kot 68 000 bolnikov. Poleg tega je metaanaliza pokazala, da uporaba več snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, morda ni koristnejša od uporabe ene snovi, ki deluje na renin-angiotenzinski sistem, kar zadeva zmanjšanje celokupne smrtnosti. Zabeležili so, da je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) že izvedel pregled² v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravila, ki vsebujejo aliskiren, in zaključil, da so ta zdravila kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali zmerno do hudo ledvično okvaro, ki jemljejo zaviralce ACE ali zaviralce angiotenzinskih receptorjev.

Po preučitvi novih razpoložljivih dokazov iz znanstvene literature in glede na resnost ugotovljenih zadržkov v zvezi z varnostjo je italijanska agencija za zdravila (AIFA) 17. aprila 2013 sprožila pregled v skladu s členom 31 Direktive Sveta 2001/83/ES in zadevo napotila na Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) ter od njega zahtevala, da izda priporočilo o razmerju med tveganji in koristmi zdravljenja z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena in navede, ali bi bilo treba sprejeti kakršne koli regulativne ukrepe za dovoljenje za promet z zdravili, ki so predmet tega postopka.

Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke, vključno s kliničnimi preskušnji, metaanalizami in publikacijami, odgovori imetnikov dovoljenj za promet z zdravili ter poročilom znanstveno svetovalne

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

skupine za srčno-žilna vprašanja (SAG CVS). Menil je, da obstaja veliko dokazov iz obsežnih kliničnih preskušanj in metaanaliz, ki jasno kažejo, da je zdravljenje z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena povezano s povečanim tveganjem za neželene učinke, vključno s hipotenzijo, hiperkaliemijo in ledvično odpovedjo, v primerjavi z monoterapijo, zlasti pri bolnikih z diabetično nefropatijo. To je zlasti zaskrbljujoče, saj so ti bolniki in bolniki z ledvično okvaro še posebej nagnjeni k razvoju hiperkaliemije.

Odbor PRAC je menil, da razpoložljivi podatki o učinkovitosti kažejo, da zdravljenje z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema ne zagotavlja pomembne koristi pri splošni populaciji bolnikov, čeprav obstajajo dokazi, ki kažejo na to, da lahko nekaterim izbranim podpopulacijam bolnikov to zdravljenje z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema koristi. Zlasti številna preskušanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazala, da lahko dodatek druge snovi, ki deluje na renin-angiotenzinski sistem, zmanjša število sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem, kar velja za pomembno klinično končno točko. Zato je zaključil, naj se zdravljenje z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema ne uporablja rutinsko pri zdravljenju srčnega popuščanja in da to zdravljenje ni priporočeno pri splošni populaciji, čeprav lahko koristi določenim bolnikom, pri katerih simptomi med prejetjem monoterapije ne izginejo ali pri katerih nadomestno zdravljenje ni mogoče, morebiti vključno z bolniki z diabetično nefropatijo. Zdravljenje se lahko izvaja samo pod nadzorom zdravnika specialista in med zdravljenjem je potrebno pogosto skrbno spremljanje delovanja ledvic, vrednosti elektrolitov in krvnega tlaka.

Odbor PRAC je menil, da skupni razpoložljivi podatki jasno kažejo, da so ugotovljeni zadržki v zvezi z varnostjo in pomanjkanjem učinkovitosti razredni učinek, zato je menil, da zaključki pregleda veljajo za vse zdravilne učinkovine v tem postopku.

Odbor PRAC je menil, da je mogoče zadržke, ugotovljene med tem postopkom v zvezi z varnostjo in pomanjkanjem učinkovitosti zdravljenja z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, ustrezno obvladovati s spremembami informacij o zdravilu brez potrebe po dodatnih ukrepih za zmanjševanje tveganja. Zaključil je, da je treba informacije o zdravilu vseh snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, spremeniti tako, da odražajo ugotovljena tveganja in zagotavljajo smernice za zdravnike, ki to zdravilo predpisujejo, in bolnike. Uvedeno je bilo opozorilo, da zdravljenje z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena ni priporočeno in da se lahko uporabi, če je nujno potrebno, samo pod nadzorom zdravnika specialista in ob stalnem skrbnem spremljanju delovanja ledvic, vrednosti elektrolitov in krvnega tlaka. Vendar pa je jasno navedel, da na podlagi podatkov iz študij ONTARGET³ in VA NEPHRON-D⁴ sočasna uporaba zaviralcev ACE in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev ni dovoljena pri bolnikih z diabetično nefropatijo. Prav tako je menil, da dodatni pregledani podatki potrjujejo kontraindikacijo na podlagi podatkov iz študije ALTITUDE⁵ glede sočasne uporabe zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (stopnja glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) in da je treba to kontraindikacijo prav tako vključiti v informacije o zdravilu za zaviralce angiotenzinskih receptorjev in zaviralce ACE. Za zdravila, ki vsebujejo kandesartan in valsartan, ki so prav tako odobrena za zdravljenje srčnega popuščanja, so sprejeli dodatne informacije, ki odražajo, da je lahko zdravljenje z dvojno blokado renin-angiotenzinskega sistema v kombinaciji z zaviralci ACE koristno pri določenih bolnikih, pri katerih ni mogoče uporabiti drugih vrst zdravljenja za srčno popuščanje, če so pod nadzorom zdravnika specialista in se pri njih pogosto skrbno spremlja delovanje ledvic, vrednosti elektrolitov in krvni tlak.

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

Splošni zaključek

Odbor PRAC je zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi za snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, ostaja ugodno, tudi pri zdravljenju z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, ob upoštevanju dogovorjenega pregleda informacij o zdravilu.

Razlogi za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor PRAC je preučil postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki ga je sprožila Italija po pojavu novih dokazov o učinkovitosti in varnosti zdravljenja z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali aliskirena, da bi določili, ali bi bilo treba sprejeti kakršne koli regulativne ukrepe za dovoljenja za promet z zdravili, ki so predmet tega postopka;
- Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke, vključno s kliničnimi preskušanji, metaanalizami in publikacijami, odgovori imetnikov dovoljenj za promet z zdravili ter poročilom znanstveno svetovalne skupine za srčno-žilna vprašanja;
- Odbor PRAC je menil, da obstaja veliko dokazov, zlasti iz preskušanj ONTARGET, ALTITUDE in VA NEPHRON-D, ki jasno kažejo, da je zdravljenje z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema s kombinirano uporabo zaviralcev ACE, zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali aliskirena povezano s povečanim tveganjem za neželene dogodke, vključno s hipotenzijo, hiperkaliemijo in ledvično odpovedjo, v primerjavi z monoterapijo;
- Odbor PRAC je menil, da razpoložljivi podatki o učinkovitosti nakazujejo, da zdravljenje z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema ne zagotavlja pomembne koristi pri splošni populaciji bolnikov, čeprav lahko določeni podpopulaciji bolnikov to zdravljenje koristi, če poteka pod nadzorom zdravnika specialista in se pogosto skrbno spremlja delovanje ledvic, vrednosti elektrolitov in krvnega tlaka;
- Odbor PRAC je menil, da so zadržki, ugotovljeni v zvezi z varnostjo in pomanjkanjem dodatne učinkovitosti zdravljenja z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, razredni učinek in da zaključki pregleda zato veljajo za vse zdravilne učinkovine v tem postopku;
- Odbor PRAC je menil, da je mogoče zadržke, ugotovljene v zvezi z varnostjo in pomanjkanjem dodatne učinkovitosti zdravljenja z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, ustrezno obvladovati s spremembami informacij o zdravilu brez potrebe po dodatnih ukrepih za zmanjševanje tveganja;

je odbor PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi za snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, ostaja ugodno, če se uvedejo spremembe informacij o zdravilu, tako da bodo odražale zadržke, povezane z zdravljenjem z dvojnimi zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema. Po preučitvi zadeve je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravili za snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem.

2 – Podrobna obrazložitev znanstvenih razlogov za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je odbor CHMP strinjal s splošnimi znanstvenimi zaključki in razlogi za priporočilo. Vendar pa je menil, da so potrebne manjše dodatne spremembe besedila, predlaganega za povzetek glavnih značilnosti zdravila. Spremembe so bile izvedene za indikacijo srčnega popuščanja v poglavju 4.4 za zdravila, ki vsebujejo kandesartan, in v poglavjih 4.2 in 4.4 za zdravila, ki vsebujejo valsartan, z namenom nadaljnje uskladitve besedila za obe učinkovini. Izvedenih je bilo tudi več tipografskih sprememb in sprememb, povezanih s QRD. Iz poglavja 5.1 (kjer je bilo predlagano) in poglavja 4.4 za aliskiren so bile izbrisane zlasti izjave o kontraindikacijah, ki jih je priporočil odbor PRAC, saj so bile že predlagane v poglavju 4.3 in zato nepotrebne. Kadar je bilo potrebno, so bile izvedene tudi pripadajoče spremembe trenutno odobrenih informacij o zdravilu.

Mnenje odbora CHMP

Po preučitvi priporočila odbora PRAC se je odbor CHMP strinjal z njegovimi splošnimi znanstvenimi zaključki in menil, da je treba dovoljenja za promet z zdravili za snovi, ki delujejo na renin-angiotenzinski sistem, spremeniti.