

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser, skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning och utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnaderna från PRAC:s rekommendation

Vetenskapliga slutsatser och utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnaderna från PRAC:s rekommendation

1 – Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av PRAC

Renin-angiotensinsystemet (RAS) är ett hormonsystem som reglerar blodtryck och vätskebalans. RAS-verkande medel verkar genom att blockera olika stadier i renin-angiotensinsystemet och sänker blodtrycket, och många aktuella kliniska riktlinjer rekommenderar att de används vid behandling av hypertoni och dess komplikationer (inräknat akut hjärtinfarkt, kronisk hjärtsvikt och kronisk njursjukdom). RAS-verkande medel är exempelvis angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) såsom benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, kinapril, ramipril, spirapril, trandolapril och zofenopril), angiotensinreceptorblockerare (ARB) såsom candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan och azilsartan och direkta reninhämmare såsom aliskiren.

Begreppet dubbel RAS-blockad genom kombinerad användning av flera RAS-verkande medel tillkom mot slutet av 1990-talet på grundval av en experimentmodell med hypotesen att den kombinerade användningen av en ARB, en ACE-hämmare eller aliskiren skulle ge en mer fullständig blockad av RAS vilket kunde överföras till bättre reglering av blodtrycket och nefroprotektiva och kardioprotektiva effekter. På senare tid har dock nya data tillkommit som ifrågasätter effekten och identifierar säkerhetsproblem i samband med behandling med dubbel RAS-blockad genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren. I synnerhet väckte publiceringen av en metaanalys av Makani et al¹ på över 68 000 patienter farhågor över att kombinationen av flera RAS-verkande medel kan vara förknippad med en förhöjd risk för hyperkalemi, hypotoni och njursvikt, jämfört med användning av ett enda RAS-verkande medel. Dessutom tydde metaanalysen på att användning av multipla RAS-verkande medel kanske inte är mer gynnsamt än användning av ett enda RAS-verkande medel när det gäller att minska total mortalitet. Det noterades att kommittén för humanläkemedel (CHMP) redan utfört en granskning² enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för aliskiren-innehållande produkter, med slutsatsen att dessa produkter bör kontraindiceras för patienter med diabetes mellitus eller måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion som tar ACE-hämmare eller ARB.

Efter att ha beaktat de nya tillgängliga beläggen från den vetenskapliga litteraturen och mot bakgrund av svårighetsgraden av de identifierade säkerhetsproblemen, beslutade den italienska läkemedelsmyndigheten (AIFA) den 17 april 2013 att inleda en granskning enligt artikel 31 i rådets direktiv 2001/83/EG och hänsköt ärendet till PRAC ("Pharmacovigilance Risk Assessment Committee", Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel). PRAC ombads därvid att utfärda en rekommendation om nytta-riskförhållandet för behandling med dubbel RAS-blockad genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren och huruvida regleringsåtgärder bör vidtas på godkännandena för försäljning av produkterna i detta förfarande.

PRAC granskade samtliga tillgängliga uppgifter, inräknat kliniska prövningar, metaanalyser och publikationer, svaren från innehavarna av godkännande för försäljning samt rapporten från den vetenskapliga rådgivande gruppen för kardiovaskulära frågor ("Scientific Advisory Group in Cardiovascular Issues", SAG CVS). PRAC ansåg att det finns betydande belegg från stora kliniska prövningar och metaanalyser som entydigt visar att behandling med dubbel RAS-blockad genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren är förknippad med en förhöjd risk

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 Europeiska läkemedelsmyndigheten rekommenderar nya kontraindikationer och varningar för aliskiren-innehållande läkemedel, 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

för biverkningar, såsom hypotoni, hyperkalemi och njursvikt jämfört med monoterapi, särskilt hos patienter med diabetisk nefropati. Detta är särskilt oroande, eftersom dessa patienter och patienter med nedsatt njurfunktion redan löper särskilt hög risk att utveckla hyperkalemi.

PRAC fann att de tillgängliga effektuppgifterna visar att behandling med dubbel RAS-blockad inte ger en signifikant nytta i den allmänna patientpopulationen, även om det finns belägg som tyder på att vissa utvalda underpopulationer av patienter kan dra nytta av denna behandling med dubbel RAS-blockad. I synnerhet har flera studier av hjärtsviktpatienter visat att tillägget av ett andra RAS-verkande medel kan minska antalet hjärtsviktpatienter som läggs in på sjukhus för hjärtsvikt, vilket betraktas som ett viktigt kliniskt effektmått. PRAC drog därför slutsatsen att behandling med dubbel RAS-blockad inte bör användas rutinmässigt vid hjärtsviktsbehandling och inte rekommenderas i den allmänna befolkningen även om det kan vara till nytta för vissa patienter som fortfarande är symtomatiska medan de får monoterapi eller som annars inte kan använda alternativa behandlingar, inräknat potentiellt patienter med diabetisk nefropati. Behandling ska endast utföras under specialistövervakning och med täta och noggranna kontroller av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

PRAC fann att de övergripande tillgängliga uppgifterna tyder på att de fastställda problemen inom säkerhet och brist på effekt är en klasseffekt och ansåg därför att slutsatserna i granskningen ska tillämpas på samtliga aktiva substanser i förfarandet.

PRAC ansåg att de problem som fastställts under detta förfarande inom säkerhet och brist på effekt av behandling med dubbel RAS-blockad kan hanteras på lämpligt sätt genom ändringar i produktinformationen, utan att ytterligare åtgärder behövs för riskminimering. PRAC drog därför slutsatsen att produktinformationen till samtliga RAS-verkande medel bör revideras för att återspegla de identifierade riskerna och ge vägledning till förskrivare och patienter. En varning infördes om att behandling med dubbel RAS-blockad genom kombinerad användning av ACE-hämmare, ARB eller aliskiren inte rekommenderas och, och om det absolut är nödvändigt, endast bör utföras under specialistövervakning och med täta och noggranna kontroller av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck. På grundval av data från studierna ONTARGET³ och VA NEPHRON-D⁴ angav PRAC dock tydligt att ACE-hämmare och ARB inte bör användas samtidigt till patienter med diabetisk nefropati. PRAC fann dessutom att kontraindikationen på grundval av studiedata från ALTITUDE⁵ avseende samtidig användning av ACE-hämmare eller ARB med aliskiren-innehållande produkter till patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) bekräftades av granskade kompletterande data och att den även bör implementeras i produktinformationen till ARB och ACE-hämmare. För candesartan- och valsartan-innehållande produkter, som även är godkända vid behandling av hjärtsvikt, avtalades ytterligare information för att återge att behandling med dubbel RAS-blockad i kombination med en ACE-hämmare kan vara till nytta hos vissa patienter som inte kan använda andra behandlingar för hjärtsvikt, förutsatt att användningen sker under specialistövervakning och med täta och noggranna kontroller av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

Huvudsakliga slutsatser

PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för RAS-verkande medel är fortsatt gynnsamt, även inom ramen för behandling med dubbel RAS-blockad, förutsatt att de avtalade ändringarna införs i produktinformationen.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC övervägde förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som inletts av Italien efter att nya bevis tillkommit för effekt och säkerhet av behandling med dubbel RAS-blockad genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren, för att bestämma huruvida regleringsåtgärder bör vidtas på godkännandena för försäljning av produkterna i detta förfarande.
- PRAC granskade samtliga tillgängliga uppgifter, inräknat kliniska prövningar, metaanalyser och publikationer, svaren från innehavarna av godkännande för försäljning samt rapporten från den vetenskapliga rådgivande gruppen för kardiovaskulära frågor.
- PRAC ansåg att det finns betydande belägg, i synnerhet från prövningarna ONTARGET, ALTITUDE och VA NEPHRON-D, som entydigt visar att behandling med dubbel RAS-blockad genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren är förknippad med en förhöjd risk för biverkningar, såsom hypotoni, hyperkalemi och njursvikt jämfört med monoterapi.
- PRAC fann att de tillgängliga effektuppgifterna visar att behandling med dubbel RAS-blockad inte ger en signifikant nytta i den allmänna patientpopulationen, trots att vissa underpopulationer av patienter kan dra nytta av behandling, förutsatt att den endast utförs under specialistövervakning och med täta och noggranna kontroller av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.
- PRAC ansåg att de fastställda problemen inom säkerhet och brist på ytterligare effekt av behandling med dubbel RAS-blockad är en klasseffekt och att slutsatserna i granskningen därför ska tillämpas på samtliga aktiva substanser i detta förfarande.
- PRAC ansåg att de fastställda problemen inom säkerhet och brist på ytterligare effekt av behandling med dubbel RAS-blockad kan hanteras på lämpligt sätt med hjälp av ändringar i produktinformationen, utan att ytterligare åtgärder behövs för riskminimering.

Som en följd av detta drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för RAS-verkande medel är fortsatt gynnsamt, förutsatt att deras produktinformation revideras för att återspegla de problem som förknippas med behandling med dubbel RAS-blockad. Efter att ha övervägt frågan rekommenderade PRAC därför ändring av godkännandena för försäljning av RAS-verkande medel.

2 – Utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnader från PRAC:s rekommendation

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i de övergripande vetenskapliga slutsatserna och skälen till rekommendation. CHMP ansåg dock att den ordalydelse som föreslås för produktresumén behöver genomgå mindre kompletterande ändringar. Ändringar gjordes av indikationen hjärtsvikt i avsnitt 4.4 för candesartan-innehållande produkter och i avsnitt 4.2 och 4.4 för valsartan-innehållande produkter, för att ytterligare harmonisera ordalydelsen för de två substanserna. Dessutom infördes ett antal typografiska och QRD-relaterade ändringar. I synnerhet togs kontraindikationer som rekommenderats av PRAC bort från avsnitt 5.1 (i enlighet med förslag) och från avsnitt 4.4 för aliskiren, eftersom dessa redan föreslagits i avsnitt 4.3 och därför ansågs överflödiga. Motsvarande ändringar gjordes, i tillämpliga fall, i den för närvarande godkända produktinformationen.

CHMP:s yttrande

Efter att ha övervägt PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i de övergripande vetenskapliga slutsatserna av PRAC och anser att godkännandena för försäljning av RAS-verkande medel bör ändras.