

#### **Anexo IV**

**Conclusiones científicas, motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización y explicación pormenorizada de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC**

Medicamento con autorización anulada

# Conclusiones científicas y explicación pormenorizada de los motivos científicos de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

## 1 – Resumen general de la evaluación científica del PRAC

El sistema renina-angiotensina (SRA) es un sistema hormonal que regula la presión arterial y el balance hídrico. Los agentes que actúan sobre el SRA bloquean las diferentes fases del sistema renina-angiotensina, reduciendo la presión arterial; su uso para el tratamiento de la hipertensión y sus complicaciones (incluido el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva y la insuficiencia renal crónica) se recomienda en muchos protocolos clínicos actuales. Entre los agentes que actúan sobre el SRA destacan los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), como el benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, trandolapril y zofenopril, los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA), como el candesartán, telmisartán, valsartán, irbesartán, eprosartán, olmesartán, losartán y azilsartán y los inhibidores directos de la renina, como el aliskireno.

El concepto de bloqueo dual del SRA a través del uso combinado de varios agentes que actúan sobre el SRA surgió a finales de la década de 1990; se basó en un modelo experimental en el que se establecía la hipótesis de que el uso combinado de un ARA, un inhibidor de la ECA o el aliskireno permitía un bloqueo más completo del SRA, lo que, a su vez, se traduciría en un mejor control de la presión arterial y efectos nefroprotectores y cardioprotectores. Sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevos datos que han suscitado dudas sobre la eficacia y han identificado problemas de seguridad en el tratamiento de bloqueo dual del SRA a través del uso de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno. En concreto, la publicación de un metanálisis de Makani et al<sup>1</sup>, con más de 68 000 pacientes, suscitó la preocupación respecto a que la combinación de varios agentes activos sobre el SRA pudiera estar asociada a un aumento del riesgo de hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal, en comparación con el uso de un solo agente. Asimismo, en el metanálisis se indicaba que, en cuanto a la reducción de la mortalidad global, los beneficios del uso de varios agentes activos sobre el SRA no parecen ser superiores a los del uso de un solo agente. Se observó que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ya había llevado a cabo una revisión<sup>2</sup> de acuerdo con el Artículo 20 de la Normativa (EC) n° 726/2004 para medicamentos con aliskireno, en la que se concluyó que estos productos debían contraindicarse en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal moderada a grave a los que se administraran inhibidores de la ECA o ARA.

Tras valorar las nuevas evidencias disponibles en la bibliografía científica y dada la gravedad de los problemas de seguridad identificados, el 17 de abril de 2013, la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA, Agencia Italiana del Medicamento) decidió iniciar una revisión de acuerdo con el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/EC del Consejo, remitiendo la cuestión al Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) y solicitando a este organismo que emitiera una recomendación sobre la relación riesgo/beneficio del tratamiento de bloqueo dual del SRA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno y determinara si se deberían tomar medidas regulatorias en las autorizaciones de comercialización de los productos incluidos en dicho procedimiento.

El PRAC realizó una revisión de la totalidad de los datos disponibles, incluidos ensayos clínicos, metanálisis y publicaciones, las respuestas del TAC y el informe del Grupo de asesoramiento científico sobre problemas cardiovasculares (GAC PCV). El PRAC dictaminó que las considerables evidencias obtenidas en los

<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)

metanálisis y ensayos clínicos a gran escala demostraban concluyentemente que el tratamiento de bloqueo dual del SRA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno se asociaba a un mayor riesgo de acontecimientos adversos, como hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal, que la monoterapia, en especial en pacientes con nefropatía diabética. Esto es especialmente preocupante, ya que dichos pacientes y los pacientes con insuficiencia renal ya son especialmente propensos a la hiperpotasemia.

El PRAC consideró que los datos de eficacia disponibles indican que el tratamiento de bloqueo dual del SRA no proporciona beneficios significativos a la población general de pacientes, aunque algunos datos indican que podría beneficiar a algunas subpoblaciones de pacientes específicas. En concreto, varios ensayos en pacientes con insuficiencia cardíaca han demostrado que la inclusión de un segundo agente activo sobre el SRA puede reducir los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca en pacientes con este trastorno, lo que se considera un criterio de valoración clínicamente significativo. Por lo tanto, el PRAC concluyó que el tratamiento de bloqueo dual del SRA no debe utilizarse sistemáticamente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y no es aconsejable para la población general, aunque podría ser beneficioso para determinados pacientes sintomáticos mientras reciben monoterapia o que no pueden recurrir a tratamientos alternativos, lo que podría incluir a pacientes con nefropatía diabética. El tratamiento solo debería llevarse a cabo bajo supervisión especializada y sujeto a un control estrecho y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

Según el PRAC, los datos disponibles globalmente indican claramente que las preocupaciones identificadas en relación con la seguridad y la falta de eficacia constituyen un efecto de clase y, como consecuencia, las conclusiones de la revisión se aplican a todos los principios activos incluidos en el procedimiento.

El PRAC dictaminó que los problemas identificados durante este procedimiento en relación con la seguridad y falta de eficacia del tratamiento de bloqueo dual del SRA se podrían solucionar adecuadamente por medio de cambios en la información sobre el producto, sin necesidad de otras medidas de minimización del riesgo. Por lo tanto, el PRAC concluyó que la información sobre el producto de todos los agentes que actúan sobre el SRA se debería revisar con el fin de reflejar los riesgos identificados y proporcionar directrices tanto a médicos como a pacientes. Se introdujo una advertencia para indicar que no se recomienda el tratamiento de bloqueo dual del SRA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno y, de considerarse absolutamente necesario, solo se debe llevar a cabo bajo supervisión especializada y sujeto a un control estrecho y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. No obstante, el PRAC especificó claramente, de acuerdo con los datos de los estudios ONTARGET<sup>3</sup> y VA NEPHRON-D<sup>4</sup>, que los inhibidores de la ECA y los ARA no deben utilizarse simultáneamente en pacientes con nefropatía diabética. El PRAC también dictaminó que los datos adicionales revisados confirmaron la contraindicación basada en los datos del estudio ALTITUDE<sup>5</sup>, en el que se analizó el uso simultáneo de inhibidores de la ECA o ARA con fármacos con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y que esta contraindicación también debería incorporarse a la información sobre el producto de los ARA y los inhibidores de la ECA. En lo que respecta a los productos con candesartán y valsartán, también autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, se acordó la inclusión de información adicional para reflejar el hecho de que el tratamiento de bloqueo dual del SRA combinado con inhibidores de la ECA puede ser beneficioso en determinados pacientes que no pueden recibir otro tratamiento para la insuficiencia cardíaca, siempre y cuando se utilicen bajo supervisión de un especialista y sujetos a un control frecuente y estrecho de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

---

<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

## Conclusión general

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los agentes que actúan sobre el SRA sigue siendo favorable, incluso en el contexto del tratamiento de bloqueo dual del SRA, sujeto a las revisiones acordadas en la información sobre el producto.

## Motivos para la recomendación del PRAC

Considerando que

- El PRAC evaluó el procedimiento realizado de conformidad con el Artículo 31 de la directiva 2001/83/EC iniciado en Italia tras la aparición de nuevas evidencias sobre la eficacia y seguridad del tratamiento de bloqueo dual del SRA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno, para determinar si se deberían tomar medidas regulatorias sobre las autorizaciones de comercialización de los productos incluidos en dicho procedimiento;
- El PRAC realizó una revisión de la totalidad de los datos disponibles, incluidos ensayos clínicos, metanálisis y publicaciones, las respuestas del TAC y el informe del Grupo de asesoramiento científico sobre problemas cardiovasculares;
- El PRAC dictaminó que las considerables evidencias obtenidas, en especial en los ensayos ONTARGET, ALTITUDE y VA NEPHRON-D demostraban concluyentemente que el tratamiento de bloqueo dual del RSA a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, ARA o aliskireno está asociado a un mayor riesgo de acontecimientos adversos como hipotensión, hiperpotasemia e insuficiencia renal, que la monoterapia;
- El PRAC consideró que los datos de eficacia disponibles indican que el tratamiento de bloqueo dual del SRA no proporciona beneficios significativos a la población general de pacientes, aunque este tratamiento podría beneficiar a algunas subpoblaciones de pacientes específicas, siempre y cuando se lleve a cabo bajo supervisión especializada y sujeto a un control estrecho y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.
- Según el dictamen del PRAC, los problemas identificados en relación con la seguridad y la falta de eficacia del tratamiento de bloqueo dual del SRA constituyen un efecto de clase y las conclusiones de la revisión se aplican, por lo tanto, a todos los principios activos incluidos en el procedimiento.
- El PRAC dictaminó que los problemas identificados con respecto a la seguridad y falta de eficacia del tratamiento de bloqueo dual del SRA se pueden solucionar adecuadamente por medio de cambios en la información del producto, sin necesidad de medidas adicionales de minimización del riesgo.

Como consecuencia, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los agentes que actúan sobre el SRA sigue siendo favorable, siempre y cuando la información sobre el producto correspondiente se revise para reflejar las preocupaciones asociadas al tratamiento de bloqueo dual del SRA. Tras haber considerado la cuestión, el PRAC recomendó la modificación de las autorizaciones de comercialización en lo que respecta a los agentes que actúan sobre el SRA.

## **2 – Explicación pormenorizada de las bases científicas de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC**

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP estuvo de acuerdo con las conclusiones científicas y los motivos generales para la recomendación. Sin embargo, el CHMP consideró que eran necesarios ciertos cambios menores en el texto propuesto para el Resumen de las Características del Producto. Se realizaron cambios en la indicación para insuficiencia cardíaca de la sección 4.4 (productos con candesartán) y en las secciones 4.2 y 4.4 (productos que contienen valsartán), con el fin de armonizar el redactado para ambos principios activos. Además, se llevaron a cabo varios cambios tipográficos y modificaciones relacionadas con el control de la calidad de los documentos. En concreto, las declaraciones sobre contraindicaciones recomendadas por el PRAC se eliminaron de las secciones 5.1 (donde se habían propuesto) y de la sección 4.4 correspondiente al aliskireno, ya que se habían incluido previamente en la sección 4.3 y, como consecuencia, se consideraron redundantes. Se llevaron a cabo los cambios correspondientes, en los puntos relevantes, de la información sobre el producto aprobada actualmente.

### **Dictamen del CHMP**

El CHMP, tras haber considerado la recomendación del PRAC, coincide con las conclusiones científicas globales de la PRAC y dictamina que las autorizaciones de comercialización de los agentes que actúan sobre el SRA se deben modificar.

Medicamento con autorización anulada