

Allegato I

Conclusioni scientifiche, motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio e spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Conclusioni scientifiche e spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

1 – Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Il sistema renina-angiotensina (RAS) è un sistema ormonale che regola la pressione sanguigna e il bilancio idrico. Gli agenti ad azione RAS esercitano il loro effetto bloccando diversi stadi del sistema renina-angiotensina, abbassando la pressione sanguigna, e il loro utilizzo nel trattamento dell'ipertensione e delle sue complicanze (incluso infarto acuto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia e malattia renale cronica) è raccomandato in molte linee guida attuali. Gli agenti ad azione RAS comprendono inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), quali benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril e zofenopril), bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB), quali candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan e azilsartan, e inibitori diretti della renina, quali aliskiren.

Il concetto di doppio blocco del RAS, attraverso l'uso combinato di diversi agenti ad azione RAS, è emerso verso la fine degli anni Novanta, sulla base di un modello sperimentale che ipotizzava che l'uso combinato di un ARB, un ACE-inibitore o aliskiren potesse fornire un blocco più completo del RAS, e tradursi quindi in un migliore controllo della pressione sanguigna e in effetti nefroprotettivi e cardioprotettivi. Tuttavia negli ultimi anni sono emersi nuovi dati che hanno sollevato dubbi sull'efficacia e hanno individuato timori per la sicurezza associati alla terapia con doppio blocco del RAS, attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB o aliskiren. In particolare, la pubblicazione di una meta-analisi di Makani *et al.*¹, che ha coinvolto oltre 68.000 pazienti, ha sollevato il timore che la combinazione di diversi agenti ad azione RAS possa essere associata a un aumento del rischio di iperkaliemia, ipotensione e insufficienza renale, rispetto all'uso di un singolo agente ad azione RAS in monoterapia. Inoltre la meta-analisi ha suggerito che l'uso di diversi agenti ad azione RAS potrebbe non apportare un ulteriore beneficio rispetto all'uso di un singolo agente RAS, in termini di riduzione della mortalità complessiva. È stato sottolineato che il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) aveva già condotto un riesame² ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per i medicinali contenenti aliskiren, concludendo che tali medicinali dovessero essere controindicati nei pazienti con diabete mellito o insufficienza renale da moderata a grave che assumono ACE-inibitori o ARB.

Considerate le nuove prove disponibili tratte dalla letteratura scientifica e data la gravità dei timori per la sicurezza individuati, il 17 aprile 2013 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha deciso di avviare un riesame, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE del Consiglio, deferendo la questione al comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) e chiedendo allo stesso di rilasciare una raccomandazione sul rapporto rischi/benefici della terapia con doppio blocco del RAS, attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB o aliskiren, e sull'eventuale necessità di adottare misure regolatorie sulle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali coinvolti in questa procedura.

Il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili, comprese le sperimentazioni cliniche, la meta-analisi e le pubblicazioni, le risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché la relazione del gruppo consultivo scientifico sulle questioni cardiovascolari (*Scientific Advisory Group on Cardiovascular Issues*, SAG-CVS). Il PRAC era del parere che vi fossero considerevoli prove, derivate da grandi sperimentazioni cliniche e meta-analisi, che dimostravano in modo conclusivo che la terapia con doppio blocco del RAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB o aliskiren è associata a un

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

aumento del rischio di eventi avversi, tra cui ipotensione, iperkaliemia e insufficienza renale, rispetto alla monoterapia, in particolare nei pazienti con nefropatia diabetica. Ciò è motivo di particolare preoccupazione, poiché tali pazienti e i pazienti con insufficienza renale sono già particolarmente soggetti allo sviluppo di iperkaliemia.

Secondo il PRAC, i dati di efficacia disponibili indicano che la terapia con doppio blocco del RAS non fornisce un beneficio significativo nella popolazione di pazienti generale, sebbene alcune prove suggeriscano che alcune sottopopolazioni selezionate di pazienti potrebbero beneficiare di tale terapia. In particolare, una serie di sperimentazioni in pazienti con insufficienza cardiaca ha dimostrato che l'aggiunta di un secondo agente ad azione RAS può ridurre i ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca in pazienti con tale patologia, e ciò è considerato un endpoint clinico significativo. Il PRAC ha pertanto concluso che la terapia con doppio blocco del RAS non deve essere utilizzata di routine nel trattamento dell'insufficienza cardiaca e non è raccomandata nella popolazione generale, sebbene possa essere di beneficio per alcuni pazienti che restano sintomatici durante la monoterapia o che non possono altrimenti utilizzare terapie alternative, inclusi potenzialmente i pazienti con nefropatia diabetica. Il trattamento deve avvenire esclusivamente sotto la supervisione di uno specialista e con un frequente e attento monitoraggio della funzione renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Il PRAC ha ritenuto che i dati generali disponibili suggerissero decisamente che i timori individuati in merito alla sicurezza e all'assenza di efficacia sono un effetto della classe di farmaci e, pertanto, ha ritenuto che le conclusioni del riesame dovessero applicarsi a tutti i principi attivi coinvolti nella procedura.

Il PRAC era del parere che i timori individuati durante questa procedura, con riferimento alla sicurezza e all'assenza di efficacia della terapia con doppio blocco del RAS, potessero essere adeguatamente gestiti attraverso modifiche alle informazioni sul prodotto, senza la necessità di misure di minimizzazione del rischio supplementari. Il PRAC ha quindi concluso che le informazioni sul prodotto di tutti gli agenti ad azione RAS dovessero essere riviste, al fine di rispecchiare i rischi individuati e di fornire indicazioni ai medici prescrittori e ai pazienti. È stata introdotta un'avvertenza, indicante che la terapia con doppio blocco del RAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, ARB o aliskiren non è raccomandata e, se ritenuta assolutamente necessaria, deve avvenire esclusivamente sotto la supervisione di uno specialista e con un frequente e attento monitoraggio della funzione renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Il PRAC ha tuttavia chiaramente specificato, sulla base dei dati derivati dagli studi ONTARGET³ e VA NEPHRON-D⁴, che ACE-inibitori e ARB non devono essere usati in concomitanza nei pazienti con nefropatia diabetica. Il PRAC era altresì del parere che la controindicazione basata sui dati dello studio ALTITUDE⁵, riguardo all'uso concomitante di ACE-inibitori o ARB con medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²), fosse confermata dai dati supplementari riesaminati e che dovesse essere inserita nelle informazioni sul prodotto degli ARB e degli ACE-inibitori. Per i medicinali contenenti candesartan e valsartan, anch'essi autorizzati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, sono state concordate informazioni supplementari per rispecchiare il fatto che la terapia con doppio blocco del RAS in associazione a un ACE-inibitore potrebbe essere di beneficio in alcuni pazienti che non possono seguire altri trattamenti per l'insufficienza cardiaca, a condizione che sia utilizzata esclusivamente sotto la supervisione di uno specialista e con un frequente e attento monitoraggio della funzione renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

Conclusione generale

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici degli agenti ad azione RAS rimane favorevole, anche nel contesto della terapia con doppio blocco del RAS, fatte salve le revisioni concordate alle informazioni sul prodotto.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, avviata dall'Italia in seguito alle nuove prove emerse sull'efficacia e sulla sicurezza della terapia con doppio blocco del RAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina II o aliskiren, per stabilire l'eventuale necessità di adottare misure regolatorie sulle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali coinvolti in questa procedura;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili, comprese le sperimentazioni cliniche, la meta-analisi e le pubblicazioni, le risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché la relazione del gruppo consultivo scientifico sulle questioni cardiovascolari (SAG-CVS);
- il PRAC era del parere che vi fossero considerevoli prove, derivate in particolare dalle sperimentazioni ONTARGET, ALTITUDE e VA NEPHRON-D, che dimostravano in modo conclusivo che la terapia con doppio blocco del RAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina II o aliskiren è associata a un aumento del rischio di eventi avversi, tra cui ipotensione, iperkaliemia e insufficienza renale, rispetto alla monoterapia;
- il PRAC ha ritenuto che i dati di efficacia disponibili indicassero che la terapia con doppio blocco del RAS non fornisce un beneficio significativo nella popolazione di pazienti generale, sebbene alcune sottopopolazioni selezionate di pazienti possano beneficiare del trattamento, a condizione che esso avvenga esclusivamente sotto la supervisione di uno specialista e con un frequente e attento monitoraggio della funzione renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna;
- il PRAC era del parere che i timori individuati riguardo alla sicurezza e all'assenza di efficacia supplementare della terapia con doppio blocco del RAS fossero un effetto della classe di farmaci e che le conclusioni del riesame dovessero quindi applicarsi a tutti i principi attivi coinvolti in questa procedura;
- il PRAC era del parere che i timori individuati riguardo alla sicurezza e all'assenza di efficacia supplementare della terapia con doppio blocco del RAS potessero essere adeguatamente gestiti con modifiche alle informazioni sul prodotto, senza la necessità di misure di minimizzazione del rischio supplementari.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici degli agenti ad azione RAS rimane favorevole, a condizione che le relative informazioni sul prodotto siano riviste per rispecchiare i timori associati alla terapia con doppio blocco del RAS. Avendo debitamente considerato la questione, il PRAC ha quindi raccomandato la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per gli agenti ad azione RAS.

2 – Spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Esaminata la raccomandazione del PRAC, il CHMP ha concordato con le conclusioni scientifiche generali e con i motivi della raccomandazione. Tuttavia il CHMP ha ritenuto necessario apportare lievi modifiche supplementari al testo proposto per il riassunto delle caratteristiche del prodotto. Sono state apportate modifiche all'indicazione per l'insufficienza cardiaca nel paragrafo 4.4 per i medicinali contenenti candesartan e nei paragrafi 4.2 e 4.4 per i medicinali contenenti valsartan, al fine di armonizzare ulteriormente il testo per le due sostanze. Inoltre è stata apportata una serie di modifiche tipografiche e correlate ai formati QRD. In particolare, le affermazioni sulla controindicazione raccomandate dal PRAC sono state cancellate dai paragrafi 5.1 (ove proposte) e dal paragrafo 4.4 per aliskiren, essendo già state proposte nel paragrafo 4.3 e considerate quindi ridondanti. Modifiche corrispondenti sono state eseguite, ove pertinente, nelle informazioni sul prodotto attualmente approvate.

Parere del CHMP

Considerata la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche generali del PRAC ed è quindi del parere che le autorizzazioni all'immissione in commercio per gli agenti ad azione RAS debbano essere modificate.