

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado e explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC**

## **Conclusões científicas e explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças em relação à recomendação do PRAC**

### **1 – Resumo da avaliação científica pelo PRAC**

O sistema renina-angiotensina (SRA) é um sistema hormonal que regula a pressão arterial e o equilíbrio dos fluidos. Os agentes com ação sobre o SRA atuam bloqueando diferentes fases do sistema renina-angiotensina e baixando a pressão arterial, e a sua utilização no tratamento da hipertensão e respetivas complicações (incluindo enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e doença renal crónica) é recomendada em muitas diretrizes clínicas atuais. Os agentes com ação sobre o SRA incluem os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ECA), tais como o benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril e zofenopril, os antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), tais como o candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan e azilsartan, e os inibidores diretos da renina, tal como o aliscireno.

O conceito do duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de vários agentes com ação sobre o SRA surgiu em finais da década de 1990, com base num modelo experimental que admitia a hipótese de que a utilização combinada de um ARA, um inibidor da ECA ou o aliscireno podia proporcionar um bloqueio mais completo do SRA, que se podia traduzir num melhor controlo da pressão arterial e dos efeitos nefroprotetores e cardioprotetores. Contudo, têm surgido nos últimos anos novos dados que suscitam dúvidas sobre a eficácia e que identificam preocupações de segurança associadas à terapêutica com duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, ARA ou o aliscireno. Em particular, a publicação de uma meta-análise de Makani et al<sup>1</sup>, envolvendo mais de 68 000 doentes, levantou receios de que a combinação de vários agentes com ação sobre o SRA pode estar associada a um aumento do risco de hipercalcemia, hipotensão e insuficiência renal, em comparação com a utilização de um único agente com ação sobre o SRA. Além disso, a meta-análise sugeria que a utilização de vários agentes com ação sobre o SRA pode não ser mais benéfica na redução da mortalidade geral do que a utilização de um único agente com ação sobre o SRA. Constatou-se que o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) já tinha feito uma revisão<sup>2</sup>, ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 sobre medicamentos contendo aliscireno, concluindo que esses produtos devem estar contraindicados em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal moderado a grave que tomem inibidores da ECA ou ARA.

Tendo considerado as novas evidências disponíveis na literatura científica e tendo em conta a gravidade das preocupações de segurança identificadas, a agência reguladora do medicamento italiana (AIFA) decidiu dar início uma revisão ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva do Conselho 2001/83/CE a 17 de abril 2013, remetendo o assunto para o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) e solicitando ao PRAC a emissão de uma recomendação sobre o perfil benefício-risco da terapêutica com duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, ARA ou aliscireno e sobre a necessidade de se tomar medidas regulamentares em relação às autorizações de introdução no mercado dos medicamentos envolvidos neste procedimento.

O PRAC analisou a totalidade dos dados disponíveis, incluindo os ensaios clínicos, as meta-análises e as publicações, as respostas dos titulares das AIM, bem como o relatório do Grupo de Aconselhamento Científico sobre Problemas Cardiovasculares (SAG CVS). O PRAC considerou que há evidências consideráveis, provenientes dos ensaios clínicos de grandes dimensões e das meta-análises, que

<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)

demonstram conclusivamente que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, ARA ou aliscireno está associada a um aumento do risco de acontecimentos adversos, incluindo hipotensão, hipercalemia e insuficiência renal, em comparação com a monoterapia, em particular em doentes com nefropatia diabética. Isto é particularmente preocupante, visto que estes doentes e os doentes com compromisso renal já têm uma grande propensão para desenvolver hipercalemia.

O PRAC considerou que os dados disponíveis sobre a eficácia indicam que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA não proporciona um benefício significativo na população de doentes em geral, apesar de haver evidências que sugiram que algumas subpopulações de doentes poderão beneficiar dessa terapia com duplo bloqueio do SRA. Em particular, uma série de ensaios com doentes com insuficiência cardíaca têm mostrado que o facto de se adicionar um segundo agente com ação sobre o SRA pode reduzir os internamentos hospitalares por insuficiência cardíaca em doentes com insuficiência cardíaca, o que é considerado um parâmetro de avaliação final clínico significativo. Por conseguinte, o PRAC concluiu que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA não deve ser rotineiramente utilizada no tratamento de insuficiência cardíaca e não é recomendada na população em geral, apesar de poder beneficiar determinados doentes que permaneçam sintomáticos em monoterapia ou que não possam recorrer a terapias alternativas, incluindo eventualmente doentes com nefropatia diabética. O tratamento só deve ocorrer sob a supervisão de um especialista, sujeito a uma monitorização atenta e frequente da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial.

O PRAC considerou que, em geral, os dados disponíveis sugerem fortemente que as preocupações identificadas relativamente à segurança e falta de eficácia são um efeito de classe, pelo que considerou que as conclusões da revisão se aplicam a todas as substâncias ativas envolvidas no procedimento.

O PRAC considerou que as preocupações identificadas durante este procedimento relativamente à segurança e falta de eficácia da terapêutica com duplo bloqueio do SRA podiam ser adequadamente resolvidas através de alterações na informação do medicamento, sem necessidade de outras medidas de minimização dos riscos. Por conseguinte, o PRAC concluiu que a informação do medicamento de todos os agentes com ação sobre o SRA deve ser revista de modo a refletir os riscos identificados e a fornecer diretrizes para prescritores e doentes. Introduziu-se um aviso para indicar que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, ARA ou aliscireno não é recomendada e, se considerada absolutamente necessária, só deve ocorrer sob a supervisão de um especialista, sujeita a uma monitorização atenta e frequente da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial. Contudo, o PRAC especificou claramente, com base em dados dos estudos ONTARGET<sup>3</sup> e VA NEPHRON-D<sup>4</sup>, que os inibidores da ECA e os ARA não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética. O PRAC também considerou que a contraindicação, baseada nos dados do estudo ALTITUDE<sup>5</sup>, relativamente à utilização concomitante de inibidores da ECA ou ARA com produtos contendo aliscireno em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) era confirmada pelos dados adicionais revistos e que também devia ser implementada na informação do medicamento dos ARA e inibidores da ECA. No caso de medicamentos contendo candesartan e valsartan, que também estão autorizados no tratamento da insuficiência cardíaca, outras informações foram acordadas de modo a refletir o facto de que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA em associação com um inibidor da ECA pode ser benéfica em determinados doentes que não possam recorrer a outros tratamentos para a insuficiência cardíaca, desde que seja utilizada sob a supervisão de um especialista, sujeita a uma monitorização atenta e frequente da função renal, dos eletrólitos e da pressão 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

## Conclusão geral

O PRAC concluiu que o perfil benefício-risco dos agentes com ação sobre o SRA permanece favorável, incluindo no contexto da terapêutica com duplo bloqueio do SRA, sujeito às revisões acordadas na respetiva informação do medicamento.

## Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que:

- O PRAC considerou o procedimento ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, iniciado pela Itália na sequência do surgimento de novas evidências sobre a eficácia e segurança da terapêutica com duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, para determinar se é necessário tomar medidas regulamentares em relação às Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos envolvidos neste procedimento;
- O PRAC analisou a totalidade dos dados disponíveis, incluindo os ensaios clínicos, as meta-análises e as publicações, as respostas dos titulares das AIM, bem como o relatório do Grupo de Aconselhamento Científico sobre Problemas Cardiovasculares;
- O PRAC considerou que há evidências consideráveis, em particular dos ensaios ONTARGET, ALTITUDE e VA NEPHRON-D, que demonstram conclusivamente que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA através da utilização combinada de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associada a um aumento do risco de acontecimentos adversos, incluindo hipotensão, hipercalemia e insuficiência renal, em comparação com a monoterapia;
- O PRAC considerou que os dados disponíveis sobre a eficácia indicam que a terapêutica com duplo bloqueio do SRA não proporciona um benefício significativo na população em geral, apesar de determinadas subpopulações de doentes poderem beneficiar do tratamento, desde que ocorra apenas sob a supervisão de um especialista, sujeito a uma monitorização atenta e frequente da função renal, dos eletrólitos e da pressão arterial;
- O PRAC considerou que as preocupações identificadas relativamente à segurança e falta de eficácia adicional da terapêutica com duplo bloqueio do SRA são um efeito de classe e que, por isso, as conclusões da revisão se aplicam a todas as substâncias ativas envolvidas neste procedimento;
- O PRAC considerou que as preocupações identificadas relativamente à segurança e falta de eficácia adicional da terapêutica com duplo bloqueio do SRA podem ser adequadamente resolvidas através de alterações na informação do medicamento, sem necessidade de outras medidas de minimização dos riscos,

consequentemente, o PRAC concluiu que o perfil benefício-risco dos agentes com ação sobre o SRA permanece favorável, desde que a respetiva informação do medicamento seja revista de modo a refletir as preocupações associadas à terapêutica com duplo bloqueio do SRA. Depois de considerar a questão, o PRAC recomendou uma alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os agentes com ação sobre o SRA.

## **2 – Explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças em relação à recomendação do PRAC**

Após análise da recomendação do PRAC, o CHMP concordou com a globalidade das conclusões científicas e dos fundamentos para recomendação. No entanto, o CHMP considerou serem necessárias pequenas alterações adicionais no texto proposto para o Resumo das Características do Medicamento. Foram feitas alterações na indicação relativa à insuficiência cardíaca na secção 4.4 para medicamentos contendo candesartan e nas secções 4.2 e 4.4 para medicamentos contendo valsartan, por forma a obter uma maior harmonização dos textos das duas substâncias. Além disso, foram feitas algumas alterações tipográficas e relacionadas com os modelos QRD. Em particular, a indicação das contraindicações recomendadas pelo PRAC foram suprimidas da secção 5.1 (onde estavam propostas) e da secção 4.4 para o aliscireno, visto que já estavam propostas na secção 4.3, pelo que eram consideradas redundantes. Alterações correspondentes foram feitas, quando relevante, na informação do medicamento atualmente aprovada.

### **Parecer do CHMP**

O CHMP, tendo considerado a recomendação do PRAC, concorda com a globalidade das conclusões científicas do PRAC e considera que as autorizações de introdução no mercado relativas aos agentes com ação sobre o SRA devem ser alteradas.