

Anexa I

**Concluzii științifice, motivele modificării termenilor autorizațiilor de
introducere pe piață și explicația detaliată a motivelor științifice pentru
diferențele față de recomandarea PRAC**

Concluzii științifice și explicația detaliată a motivelor științifice pentru diferențele față de recomandarea PRAC

1 – Rezumat general al evaluării științifice a PRAC

Sistemul renină-angiotensină (SRA) este un sistem hormonal care reglează tensiunea arterială și echilibrul hidric. Medicamentele care acționează asupra SRA funcționează prin blocarea sistemului renină-angiotensină la diferite niveluri, reducând tensiunea arterială, iar utilizarea lor în tratamentul hipertensiunii și al complicațiilor asociate (inclusiv infarct miocardic acut, insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență renală cronică) este recomandată în multe ghiduri clinice actuale.

Medicamentele cu acțiune asupra SRA cuprind inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ai ECA), precum benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril și zofenopril, blocantele receptorilor de angiotensină (BRA), precum candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan și azilsartan, precum și inhibitorii direcți ai reninei, cum ar fi aliskirenul.

Noțiunea de blocare dublă a SRA prin utilizarea unei combinații obținute din mai multe medicamente cu acțiune asupra SRA a apărut la sfârșitul anilor '90, având la bază un model experimental care lansa ipoteza potrivit căreia utilizarea unei combinații dintre un blocant BRA, un inhibitor al ECA sau aliskiren ar putea asigura o blocare mai completă a SRA, care s-ar putea traduce printr-un control mai adecvat al tensiunii arteriale și prin efecte nefroprotectoare și cardioprotectoare. În ultimii ani au apărut însă date noi, care au ridicat semne de întrebare în ceea ce privește eficacitatea și care au identificat motive de îngrijorare privind siguranța, asociate cu terapia de blocare dublă a SRA prin utilizarea combinației de inhibitori ai ECA, blocante BRA sau aliskiren. În special, publicarea de către Makani et al¹ a unei metaanalize, care a cuprins peste 68 000 de pacienți, a ridicat motive de îngrijorare cu privire la faptul că o combinație din mai multe medicamente cu acțiune asupra SRA poate fi asociată unui risc crescut de hiperkaliemie, hipotensiune arterială și insuficiență renală, comparativ cu utilizarea în monoterapie a unui medicament cu acțiune asupra SRA. În plus, metaanaliza a sugerat că utilizarea mai multor medicamente cu acțiune asupra SRA nu poate prezenta un beneficiu mai mare față de utilizarea unui medicament cu acțiune asupra SRA în monoterapie în ceea ce privește reducerea mortalității globale. S-a luat notă de faptul că CHMP (Comitetul pentru medicamente de uz uman) efectuase deja o evaluare² în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 referitoare la produsele care conțin aliskiren, concluzionând că aceste produse trebuie contraindicate la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală moderată până la severă, care urmează tratament cu inhibitori ai ECA sau blocante BRA.

În urma analizării noilor dovezi disponibile din literatura științifică de specialitate și dată fiind gravitatea motivelor de îngrijorare privind siguranța identificate, agenția italiană de reglementare în domeniul medicamentelor (AIFA) a hotărât să inițieze o evaluare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE a Consiliului sesizând în acest sens Comitetul consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) la 17 aprilie 2013 și solicitând PRAC să emită o recomandare privind raportul beneficiu-risc pentru terapia de blocare dublă a SRA prin utilizarea combinației de inhibitori ai ECA, blocante BRA sau aliskiren și să indice dacă trebuie luate măsuri de reglementare cu privire la autorizațiile de introducere pe piață ale produselor implicate în această procedură.

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

PRAC a evaluat totalitatea datelor disponibile, inclusiv studiile clinice, metaanaliza și publicațiile, răspunsurile titularilor autorizațiilor de introducere pe piață, precum și raportul grupului științific consultativ în domeniul afecțiunilor cardiovasculare (GSC ACV). În opinia PRAC, există dovezi considerabile provenite din studii clinice de amplexare și din metaanalize, care demonstrează în mod concludent că terapia de blocare dublă a SRA prin utilizarea combinației de inhibitori ai ECA, blocante BRA sau aliskiren este asociată unui risc crescut de reacții adverse, incluzând hipotensiune, hiperkaliemie și insuficiență renală, comparativ cu utilizarea acestor medicamente în monoterapie, în special la pacienții cu nefropatie diabetică. Acest aspect reprezintă un motiv de îngrijorare deosebit, deoarece acești pacienți și pacienții cu insuficiență renală au deja o predispoziție la dezvoltarea hiperkaliemiei.

PRAC a considerat că datele disponibile privind eficacitatea indică faptul că terapia de blocare dublă a SRA nu oferă un beneficiu semnificativ la populația generală de pacienți, deși există dovezi care sugerează că unele subpopulații de pacienți selectate pot obține un beneficiu din această terapie de blocare dublă a SRA. În special, un număr de studii clinice efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă au demonstrat că adăugarea unui al doilea medicament cu acțiune asupra SRA poate să reducă numărul de internări datorate insuficienței cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă, acest aspect fiind considerat un criteriu final semnificativ clinic. Prin urmare, PRAC a concluzionat că terapia de blocare dublă a SRA nu trebuie utilizată în mod normal în tratamentul insuficienței cardiace și este contraindicată la populația generală de pacienți, deși anumiți pacienți care continuă să manifeste simptome în timpul administrării monoterapiei sau pentru care nu pot fi utilizate alte terapii alternative și, posibil, inclusiv pacienții cu nefropatie diabetică, pot să prezinte un beneficiu. Tratamentul trebuie efectuat numai sub supravegherea medicului specialist și sub rezerva unei monitorizări atente și frecvente a funcției renale, a electroliților și a tensiunii arteriale.

PRAC a considerat că totalitatea datelor disponibile sugerează în mod evident că motivele de îngrijorare identificate în ceea ce privește siguranța și lipsa eficacității reprezintă un efect de clasă și, prin urmare, a considerat că toate substanțele active implicate în procedură sunt afectate de concluziile evaluării.

PRAC a fost de părere că motivele de îngrijorare identificate în timpul acestei proceduri în ceea ce privește siguranța și lipsa de eficacitate a terapiei de blocare dublă a SRA ar putea fi gestionate în mod corespunzător prin efectuarea unor modificări ale informațiilor referitoare la produs, fără a fi necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor. Prin urmare, PRAC a concluzionat că trebuie revizuite informațiile referitoare la produs ale tuturor medicamentelor cu acțiune asupra SRA pentru a reflecta riscurile identificate și pentru a furniza recomandări medicilor care prescriu medicamente și pacienților. A fost introdusă o atenționare pentru a preciza că terapia de blocare dublă a SRA prin utilizarea combinației de inhibitori ai ECA, blocante BRA sau aliskiren este contraindicată și că, dacă este considerată absolut necesară, trebuie efectuată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu condiția monitorizării atente și frecvente a funcției renale, a electroliților și a tensiunii arteriale. Cu toate acestea, PRAC a specificat în mod clar că, pe baza datelor din studiile ONTARGET³ și VA NEPHRON-D⁴, utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a blocantelor BRA este contraindicată la pacienții cu nefropatie diabetică. De asemenea, PRAC a considerat că datele suplimentare revizuite au confirmat contraindicația pe baza datelor din studiul ALTITUDE⁵ referitoare la utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA sau a blocantelor BRA în asociere cu produse care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală [rata de filtrare glomerulară (RFG) < 60 ml/min/1,73 m²] și că acest aspect trebuie, de asemenea, implementat în informațiile referitoare la produs ale blocantelor BRA și inhibitorilor ECA. În cazul produselor care conțin candesartan și valsartan, care sunt autorizate și în tratamentul insuficienței cardiace, au fost aprobate informații suplimentare pentru a reflecta faptul că

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

terapia de blocare dublă a SRA în asociere cu un inhibitor al ECA poate fi prezenta beneficii la anumiți pacienți care nu pot utiliza alte tratamente pentru insuficiența cardiacă, sub rezerva utilizării lor sub supravegherea unui medic specialist și a monitorizării atente și frecvente a funcției renale, electroliților și tensiunii arteriale.

Concluzie generală

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor cu acțiune asupra SRA rămâne favorabil, inclusiv în contextul terapiei de blocare dublă a SRA, sub rezerva revizuirilor aprobate pentru informațiile referitoare la produs.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE inițiată de Italia ca urmare a apariției de noi dovezi privind eficacitatea și siguranța terapiei de blocare dublă a SRA prin utilizarea combinației de inhibitori ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren, pentru a determina dacă trebuie luate măsuri de reglementare privind autorizațiile de introducere pe piață ale produselor implicate în această procedură;
- PRAC a evaluat totalitatea datelor disponibile, incluzând studiile clinice, metaanaliza și publicațiile, răspunsurile titularilor autorizațiilor de introducerii pe piață, precum și raportul grupului științific consultativ în domeniul afecțiunilor cardiovasculare;
- În opinia PRAC, există dovezi considerabile, în special cele obținute din studiile ONTARGET, ALTITUDE și VA NEPHRON-D, care demonstrează clar că terapia de blocare dublă a SRA prin utilizarea combinației de inhibitori ECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskiren este asociată cu un risc crescut de evenimente adverse, incluzând hipotensiune, hiperkaliemie și insuficiență renală, comparativ cu utilizarea acestor medicamente în monoterapie;
- PRAC a considerat că datele de eficacitate disponibile indică faptul că terapia de blocare dublă a SRA nu oferă un beneficiu semnificativ pentru populația generală de pacienți, deși anumite subpopulații de pacienți pot obține un beneficiu prin acest tratament, sub rezerva aplicării terapiei sub supravegherea unui medic specialist și a monitorizării atente și frecvente a funcției renale, electroliților și tensiunii arteriale;
- În opinia PRAC, motivele de îngrijorare identificate referitoare la siguranță și la lipsa eficacității suplimentare a terapiei de blocare dublă a SRA reprezintă un efect de clasă și că, prin urmare, concluziile evaluării se aplică tuturor substanțelor active implicate în această procedură;
- În opinia PRAC, motivele de îngrijorare identificate referitoare la siguranță și la lipsa eficacității suplimentare a terapiei de blocare dublă a SRA pot fi gestionate în mod corespunzător prin modificări în informațiile referitoare la produs, fără a fi necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

În consecință, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor cu acțiune asupra SRA rămâne favorabil, cu condiția ca informațiile referitoare la produs să fie revizuite astfel încât să reflecte motivele de îngrijorare asociate cu terapia de blocare dublă a SRA. Prin urmare, după ce a analizat problema, PRAC a recomandat modificarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele cu acțiune asupra SRA.

2 – Explicația detaliată a motivelor științifice pentru diferențele față de recomandarea PRAC

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile științifice generale și cu motivele recomandării. Cu toate acestea, CHMP a considerat că sunt necesare modificări suplimentare minore ale formulării propuse pentru Rezumatul caracteristicilor produsului. Au fost aduse modificări indicației de tratament al insuficienței cardiace, la punctul 4.4 pentru produsele care conțin candesartan și la punctele 4.2 și 4.4 pentru produsele care conțin valsartan, în scopul armonizării ulterioare a formulării pentru cele două substanțe. În plus, au fost efectuate mai multe modificări de natură tipografică și legate de evaluarea calității documentelor (QRD – Quality Review of Documents). În special, precizările recomandate de PRAC referitoare la contraindicații au fost eliminate de la punctul 5.1 (unde au fost propuse) și de la punctul 4.4 pentru aliskiren, deoarece fuseseră deja propuse la punctul 4.3 și, prin urmare, au fost considerate redundante. Au fost efectuate modificări corespunzătoare, după caz, informațiilor referitoare la produs aprobate în prezent.

Avizul CHMP

După analiza recomandării PRAC, CHMP aprobă concluziile științifice generale ale PRAC și consideră că autorizațiile de introducere pe piață ale medicamentelor cu acțiune asupra SRA trebuie modificate.