

## **Annexe IV**

**Conclusions scientifiques, motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC**

## **Conclusions scientifiques et explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC**

### **1 - Résumé général de l'évaluation scientifique par le PRAC**

Le système rénine-angiotensine (SRA) est un système hormonal de régulation de la tension artérielle et de l'équilibre des liquides. Les inhibiteurs du SRA agissent en bloquant différentes étapes du système rénine-angiotensine, en réduisant la tension artérielle et leur usage dans le traitement de l'hypertension et de ses complications (qui incluent l'infarctus myocardique aigu, l'insuffisance cardiaque congestive et la maladie rénale chronique) est recommandé dans plusieurs lignes directrices cliniques actuelles. Les inhibiteurs du SRA sont, entre autres, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteurs de l'ECA), telles que benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril et zofenopril), les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA), tels que candesartan, telmisartan, valsartan, irbesartan, eprosartan, olmesartan, losartan et azilsartan, ainsi que les inhibiteurs directs de la rénine, tel que l'aliskiren.

L'idée d'un double blocage du SAR par administration combinée de plusieurs inhibiteurs du SRA a émergé à la fin des années 1990. Elle s'appuyait sur un modèle expérimental fondé sur l'hypothèse selon laquelle l'usage combiné d'un BRA, d'un inhibiteur de l'ECA ou de l'aliskiren permettrait un blocage plus complet du SRA susceptible d'aboutir à un contrôle amélioré de la tension artérielle et en des effets réno- et cardio-protecteurs. Toutefois, de nouvelles données apparues depuis quelques années soulèvent des doutes quant à l'efficacité et des préoccupations quant à la sécurité du traitement par double blocage du SRA par emploi combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren. En particulier, la publication d'une méta-analyse par Makani et al<sup>1</sup> portant sur plus de 68 000 patients a fait craindre que la combinaison de divers inhibiteurs du SRA puisse être associée à un risque accru d'hyperkaliémie, d'hypotension et d'insuffisance rénale, par comparaison avec l'emploi d'un seul inhibiteur du SRA. En outre, la méta-analyse suggérait que l'emploi de plusieurs inhibiteurs du SRA pourrait ne pas être plus bénéfique que l'emploi d'un seul inhibiteur, en termes de réduction de la mortalité d'ensemble. Il a été noté que le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) avait déjà procédé à une réévaluation<sup>2</sup> au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 des médicaments contenant de l'aliskiren et avait conclu à une contre-indication de ces médicaments chez les patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale modérée à grave auxquels il est administré des inhibiteurs de l'ECA ou des BRA.

Ayant considéré les nouvelles données disponibles provenant de la littérature scientifique et étant donné la gravité des préoccupations identifiées quant à la sécurité, l'Agence italienne des médicaments (AIFA) a décidé, le 17 avril 2013, d'entamer une réévaluation au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE du Conseil, en saisissant le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) et en demandant à celui-ci d'émettre une recommandation sur le rapport bénéfice/risque du traitement par double blocage du SRA par usage combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren et si des mesures réglementaires devaient être prises concernant les autorisations de mise sur le marché des produits impliqués dans cette procédure.

Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles, y compris les essais cliniques, les méta-analyses et les publications, les réponses des TAMM ainsi que le rapport du Groupe consultatif

<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)

scientifique sur les questions cardiovasculaires (SAG-CVS). Le PRAC était d'avis qu'il existe des preuves considérables issues d'un grand nombre d'essais cliniques et de méta-analyses montrant de façon concluante que le traitement par double blocage du SRA par usage combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren est associé à un risque accru d'événements indésirables qui incluent l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale, par comparaison à la monothérapie, en particulier chez les patients souffrant de néphropathie diabétique. Ce fait est particulièrement préoccupant, étant donné que ces patients ainsi que ceux atteints d'insuffisance rénale sont déjà particulièrement enclins à développer une hyperkaliémie.

Le PRAC a estimé que les données disponibles en matière d'efficacité indiquent que le traitement par double blocage n'apporte pas de bénéfice significatif à la population générale des patients, bien que certains éléments indiquent que certaines sous-populations de patients sélectionnés sont susceptibles de bénéficier de ce traitement par double blocage du SRA. Un certain nombre d'essais menés, notamment, sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque ont montré que le fait d'ajouter un deuxième inhibiteur du SRA était susceptible de réduire les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints de cette maladie, ce qui est considéré comme un critère clinique significatif. Par conséquent, le PRAC a conclu que le traitement par double blocage du SRA ne pouvait pas être utilisé en tant que traitement de routine de l'insuffisance cardiaque et que son utilisation n'est pas recommandée au sein de la population générale même si elle est susceptible de bénéficier à certains patients dont les symptômes persistent bien qu'ils reçoivent une monothérapie ou qui ne reçoivent pas d'autres traitements alternatifs, y compris les patients potentiels atteints de néphropathie diabétique. Le traitement ne doit être administré que sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi fréquent et étroit de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

Le PRAC a estimé que l'ensemble des données disponibles semble indiquer que les préoccupations identifiées quant à la sécurité et au manque d'efficacité sont un effet de classe et, par conséquent, a estimé que les conclusions de la réévaluation sont applicables à toutes les substances actives impliquées dans la procédure.

Le PRAC était d'avis que les préoccupations identifiées au cours de cette procédure concernant la sécurité et le manque d'efficacité du traitement par double blocage du SRA pouvaient être dûment gérées par le biais de modifications des informations sur le produit, sans qu'il soit nécessaire d'adopter de mesures supplémentaires de minimisation des risques. Le PRAC a, par conséquent, conclu que les informations sur le produit de tous les inhibiteurs du SRA devaient être revues de façon à refléter les risques identifiés et de fournir des notes explicatives aux prescripteurs et aux patients. Une mise en garde a été introduite pour indiquer que le traitement par double blocage du SRA par emploi combiné d'inhibiteurs de l'ECA, de BRA ou d'aliskiren n'est pas recommandé et que, s'il est considéré comme absolument nécessaire, il ne doit être administré que sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi étroit et fréquent de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle. Le PRAC a, néanmoins, précisé que, selon les données issues des études ONTARGET<sup>3</sup> et VA NEPHRON-D<sup>4</sup>, les inhibiteurs de l'ECA et les BRA ne doivent pas être administrés ensemble chez les patients atteints de néphropathie diabétique. Le PRAC était également d'avis que la contre-indication fondée sur les données de l'étude ALTITUDE<sup>5</sup> concernant l'emploi simultané d'inhibiteurs de l'ECA ou de BRA et de produits contenant de l'aliskiren chez les patients souffrant de diabète sucré ou d'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire (GFR) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) était confirmée par les données additionnelles examinées et qu'elle devait également être incluse dans les informations sur le produit des BRA ou des inhibiteurs de l'ECA. S'agissant des produits contenant du candesartan et du

---

<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

valsartan, qui sont également autorisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, des informations complémentaires ont été définies d'un commun accord afin de refléter le fait que le traitement par double blocage du SRA combiné à un inhibiteur de l'ECA peut être bénéfique pour certains patients qui ne peuvent pas suivre un autre traitement pour l'insuffisance cardiaque, à condition que le traitement soit appliqué sous supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi fréquent et étroit de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle.

## Conclusion générale

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs du SRA demeure favorable, y compris dans le cadre d'un traitement par double blocage du SRA, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

## Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que

- Le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE initiée par l'Italie suite à l'émergence de nouvelles données concernant l'efficacité et la sécurité du traitement par double blocage du SRA par utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren, afin de déterminer si des mesures réglementaires devaient être prises concernant les autorisations de mise sur le marché des produits impliqués dans cette procédure;
- Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles, y compris les essais cliniques, les méta-analyses et les publications, les réponses des TMM ainsi que le rapport du Groupe consultatif scientifique sur les questions cardiovasculaires (SAG-CVS) ;
- Le PRAC a estimé qu'il existe un nombre considérable de données pertinentes, en particulier, issues des essais ONTARGET, ALTITUDE et VA NEPHRON-D, qui prouvent de façon concluante que le traitement par double blocage du SRA par utilisation combinée d'inhibiteurs de l'ECA, de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren, est associé à un risque accru d'événements indésirables, dont l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale, par comparaison à la monothérapie;
- Le PRAC a estimé que les données disponibles concernant l'efficacité indiquent que le traitement par double blocage du SRA n'apporte pas de bénéfice significatif à la population générale bien que certaines sous-populations de patients puissent bénéficier du traitement, à condition qu'il soit appliqué sous la supervision d'un spécialiste et sous réserve d'un suivi régulier et étroit de la fonction rénale, des électrolytes et de la tension artérielle ;
- Le PRAC était d'avis que les préoccupations identifiées concernant la sécurité et le manque d'efficacité additionnelle du traitement par double blocage du SRA sont un effet de classe et que les conclusions de la réévaluation sont, par conséquent, applicables à toutes les substances actives impliquées dans cette procédure;
- Le PRAC était d'avis que les préoccupations identifiées concernant la sécurité et le manque d'efficacité du traitement par double blocage du SRA pouvaient être dûment gérées par le biais de modifications des informations sur le produit, sans qu'il soit nécessaire d'adopter des mesures supplémentaires de minimisation des risques.

Dès lors, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des inhibiteurs du SRA demeure favorable, à condition que les informations sur le produit soient revues de manière à refléter les préoccupations associées au traitement par double blocage du SRA. Après avoir étudié la question, le PRAC a donc recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour les inhibiteurs du SRA.

## **2 - Explication détaillée des motifs scientifiques justifiant les différences par rapport à la recommandation du PRAC**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP était d'accord avec les conclusions scientifiques dans leur ensemble ainsi qu'avec les motifs de la recommandation. Toutefois, le CHMP a estimé que des modifications mineures supplémentaires étaient nécessaires concernant la formulation proposée pour les résumés des caractéristiques du produit. Des changements ont été apportés concernant l'indication d'insuffisance cardiaque, à la rubrique 4.4 pour les produits contenant du candesartan, et aux rubriques 4.2 et 4.4, pour les produits contenant du valsartan, afin d'harmoniser la formulation entre les deux substances. En outre, un certain nombre de modifications d'ordre typographique et QRD ont été apportées. En particulier, les déclarations en matière de contre-indications recommandées par le PRAC ont été supprimées de la rubrique 5.1 (où elles étaient proposées) et de la rubrique 4.4 pour l'aliskiren, étant donné qu'elles étaient déjà proposées à la rubrique 4.3 et étaient, par conséquent, considérées comme étant redondantes. Des modifications correspondantes ont été apportées, le cas échéant, aux informations sur le produit actuellement approuvées.

### **Avis du CHMP**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP est d'accord avec les conclusions scientifiques du PRAC et estime que les autorisations de mise sur le marché des inhibiteurs du SRA doivent être modifiées.