



Ministério da Saúde

DELIBERAÇÃO N.º 256/CA/2006

O Conselho de Administração do INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, considerando que:

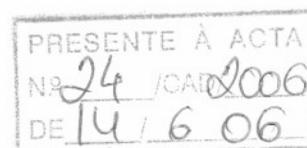
A Comissão Europeia proferiu a Decisão n.º C (2006) 2140, de 22 de Maio de 2006, (doravante "a Decisão"), através da qual determinou a alteração das autorizações nacionais de introdução no mercado dos medicamentos para uso humano, constantes do seu Anexo I, com base nas conclusões científicas que constam do Anexo II da Decisão;

De acordo com a Decisão, a referida alteração das autorizações nacionais de introdução no mercado consiste nas alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e da implementação de condições de autorização de introdução no mercado, nos termos constantes no Anexo III da Decisão;

A Decisão foi proferida na sequência de um procedimento de arbitragem desencadeado pelo Reino de Espanha no âmbito do procedimento de reconhecimento mútuo de uma alteração aos termos da autorização de introdução no mercado para o medicamento Sortis e denominações associadas.

A atorvastatina, um inibidor da redutase da HMG-CoA (estatina), encontra-se registada na EU desde 1996, e apresentava as seguintes indicações:

- Adjuvante da dieta na redução dos níveis elevados de colesterol total, colesterol das LDL, apolipoproteína B e triglicéridos em doentes com hipercolesterolemia primária, incluindo hipercolesterolemia familiar (variante heterozigótica) ou hiperlipidemia combinada (mista) (correspondente aos Tipos IIa e IIb da classificação de Fredrickson), quando a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas é inadequada;
- Redução do colesterol total e do colesterol das LDL em doentes com hipercolesterolemia familiar homozigótica em adjução de outras terapêuticas de





Ministério da Saúde

redução dos lípidos (por exemplo, aférese das LDL), ou quando essas terapêuticas não estão disponíveis.

Foi iniciada uma alteração tipo II, em que o requerente solicitou a seguinte indicação:

"Prevenção de acidentes cardiovasculares em doentes com múltiplos factores de risco (por exemplo, doentes com diabetes do tipo 2 com um factor de risco e doentes hipertensos com três factores de risco) e com níveis de colesterol normais ou elevados, mas sem doença coronária clinicamente evidente"

No seu relatório de avaliação final, de 1 de Novembro de 2005, e após análise dos ensaios ASCOT-LLA e CARDS, que substanciavam o pedido do titular, o Estado-Membro de referência propôs ao titular da AIM a seguinte indicação:

"Prevenção de acidentes cardiovasculares em doentes com diabetes do tipo 2 e um outro factor de risco, com níveis de colesterol normais a ligeiramente elevados, sem doença coronária clinicamente evidente"

Face a esta proposta surgiu divergência entre os Estados-Membros quanto à adequação da indicação proposta, em relação aos resultados dos ensaios em questão, pelo que o Reino de Espanha apresentou a 1 de Dezembro de 2005 um pedido de arbitragem ao CHMP, que na sua reunião plenária adoptou a seguinte lista de questões:

1. Como reflectir adequadamente no Resumo das Características do Medicamento a ausência de um efeito significativo da atorvastatina relativamente ao objectivo primário compósito e aos diversos objectivos secundários no subgrupo feminino?
2. Deve a população-alvo do estudo ASCOT-LLA ser excluída da indicação proposta, excluindo desta forma, do tratamento, os doentes não diabéticos em elevado risco cardiovascular?
3. É o efeito cardioprotector da atorvastatina mais elevado quando esta é conjugada com terapêutica(s) anti-hipertensiva(s) específica(s) e deve esse facto ser reflectido no Resumo das Características do Medicamento?
4. Em que medida pode a indicação terapêutica requerida ser aplicada a dosagens de atorvastatina diferentes da utilizada nos estudos CARDS e ASCOT-LLA?
5. Panorâmica das indicações aprovadas na UE para a atorvastatina com base nos estudos ASCOT-LLA e CARDS.

Na avaliação da eficácia clínica, a principal questão debatida pelo CHMP foram os resultados do ensaio ASCOT-LLA, nomeadamente no subgrupo feminino, em que



não foram estabelecidos benefícios e de existir mesmo uma tendência adversa em termos de mortalidade. Também foi igualmente abordado o impacto da interação entre o fármaco anti-hipertensivo amlodipina e a atorvastatina.

A fim de integrar os resultados do ensaio ASCOT-LLA numa perspectiva mais vasta e de corroborar a segurança e os benefícios da atorvastatina na prevenção primária dos acidentes cardiovasculares, independentemente do sexo, o requerente forneceu:

- I. uma avaliação sucinta de dados relativos ao sexo resultantes de outros ensaios clínicos de estatinas;
- II. a actual posição de sociedades científicas sobre a gestão recomendada de doenças cardiovasculares em mulheres;
- III. resultados-chave, por sexo, dos ensaios ASCOT-LLA e CARDS, que destacam as similaridades entre os estudos; e
- IV. referências às actuais orientações regulamentares e limitações científicas na interpretação dos resultados das análises por subgrupo.

O requerente apresentou, conjuntamente, argumentos em apoio da tese segundo a qual os resultados do ensaio ASCOT-LLA relativos às mulheres e baseados em análises de subgrupo constituem, muito provavelmente, resultados fortuitos, não sendo considerados suficientemente sólidos, em termos científicos, para servirem de base a medidas regulamentares. O requerente avançou ainda uma justificação adequada e objectiva contra uma eventual restrição no sentido de excluir as mulheres da indicação proposta, tendo em conta o estado actual dos conhecimentos sobre os efeitos benéficos, globais e para as mulheres, da terapêutica com estatina, incluindo os resultados dos ensaios, orientações e recomendações internacionais.

Apesar de concordar com o pedido do requerente no sentido de não excluir as mulheres e os doentes não diabéticos da indicação, o CHMP considera que a indicação solicitada, que reflecte as populações de doentes dos ensaios ASCOT-LLA e CARDS, é demasiado vasta. Indiscutivelmente, muitos dos doentes eram de baixo risco, principalmente as mulheres incluídas no ensaio ASCOT-LLA. No entanto, os resultados do ensaio revelam que, para alguns subgrupos de baixo risco incluídos nos estudos, e correspondentes a grandes populações, e à luz dos conhecimentos científicos actuais, a aprovação de uma indicação nesse sentido resultaria no tratamento de muitos doentes que não beneficiarão de uma terapêutica de redução de lípidos.



Considerando que,

- O CHMP considerou o pedido apresentado ao abrigo do nº12 do artigo 6º do Regulamento (CE) nº1084/2003 da Comissão para a atorvastatina (Sortis e denominações associadas – ver anexo I)
- O titular da Autorização de Introdução no Mercado transpôs o texto proposto pelo CHMP para o Resumo das Características do Medicamento.

- Para a secção 4.1, é proposta a seguinte indicação:

Prevenção de acidentes cardiovasculares em doentes considerados em elevado risco de um primeiro acidente cardiovascular (ver secção 5.1), como adjuvante na correcção de outros factores de risco.

- A posologia constante da secção 4.2 foi revista, tendo passado a ter a seguinte redacção:

Nos ensaios de prevenção primária, a dose era de 10 mg/dia. Para obter níveis de colesterol (das LDL) conformes com as actuais orientações poderão ser necessárias doses mais elevadas.

- A secção 5.1 foi actualizada, a fim de incluir os resultados dos ensaios ASCOT-LLA e CARDS, do seguinte modo:

Prevenção de doenças cardiovasculares

O efeito da atorvastatina em doenças coronárias fatais e não fatais foi avaliado num estudo aleatorizado com dupla ocultação e controlado por placebo da Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Os doentes eram hipertensos, com idades compreendidas entre 40 e 79 anos, sem antecedentes de enfarte do miocárdio ou de tratamento para angina e com níveis de colesterol total iguais ou inferiores a 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Todos os doentes apresentavam pelo menos três dos factores de risco cardiovascular predefinidos: sexo masculino, idade igual ou superior a 55 anos, tabagismo, diabetes, antecedentes de doença coronária num parente de primeiro grau, colesterol total: colesterol das HDL superior a 6, doença vascular periférica, hipertrofia ventricular esquerda, acidente vascular cerebral prévio, anomalia específica em electrocardiograma, proteinúria/albuminúria. Nem todos os doentes eram considerados em elevado risco de um primeiro acidente cardiovascular. Os doentes foram submetidos a uma terapia anti-hipertensiva (um regime à base de amlodipina ou atenolol) e a 10 mg diários de atorvastatina (n=5168) ou a placebo (n=5137).

O efeito de diminuição do risco absoluto ou relativo foi o seguinte:

Acidente	Redução do risco relativo (%)	Nº de acidentes (Sortis vs placebo)	Redução do risco absoluto ¹ (%)	Valor de p
DC fatal e EM não fatal	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Total de acidentes cardiovasculares e de procedimentos de revascularização	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Total de acidentes coronários	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹Com base na diferença nas taxas reais de acidentes registados durante um período de acompanhamento médio de 3,3 anos.

DC = doença coronária; EM = enfarte do miocárdio.



Ministério da Saúde

A mortalidade total e a mortalidade cardiovascular não registaram uma redução significativa (185 vs. 212 acidentes, $p = 0,17$ e 74 vs. 82 acidentes, $p = 0,51$). Na análise de subgrupos por sexo (81% de homens e 19% de mulheres), os efeitos benéficos da atorvastatina foram observados nos homens, mas não puderam ser estabelecidos nas mulheres, devido, possivelmente, à menor taxa de acidentes no subgrupo feminino. A mortalidade geral e a mortalidade cardiovascular foram numericamente superiores em doentes do sexo feminino (38 vs. 30 e 17 vs. 12), o que no entanto não tem relevância estatística. Observou-se uma significativa interacção entre o tratamento e a terapêutica inicial anti-hipertensiva. O objectivo primário (doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não fatal) foi significativamente reduzido pela atorvastatina nos doentes tratados com amlodipina (HR 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), mas não nos doentes tratados com atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), $p = 0,287$).

O efeito da atorvastatina nas doenças cardiovasculares fatais e não fatais foi igualmente avaliado num ensaio aleatorizado, com dupla ocultação, multicêntrico e controlado por placebo, o Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), em doentes com diabetes do tipo 2, idade compreendida entre 40 e 75 anos, sem antecedentes de doença cardiovascular e com níveis de colesterol das LDL iguais ou inferiores a 4,14 mmol/l (160 mg/dl) e de triglicéridos iguais ou inferiores a 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Todos os doentes apresentavam pelo menos um dos seguintes factores de risco: hipertensão, tabagismo activo, retinopatia, microalbuminúria ou macroalbuminúria. Os doentes foram tratados com 10 mg diárias de atorvastatina ($n = 1428$) ou com placebo ($n = 1410$), e tiveram um acompanhamento médio de 3,9 anos.

O efeito da atorvastatina na diminuição do risco absoluto e relativo foi o seguinte:

Acidente	Redução do risco relativo (%)	Nº de acidentes (Sortis vs placebo)	Redução do risco absoluto (%)	Valor de p
Acidentes cardiovasculares importantes (EAM fatal e não fatal, EM silencioso, morte por DC aguda, angina instável, cirurgia de <i>bypass</i> da artéria coronária, angioplastia coronária transluminal percutânea, revascularização, acidente vascular cerebral)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
EM (EAM fatal e não fatal, EM silencioso)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Acidentes vasculares cerebrais (fatais e não fatais)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

1 Com base na diferença nas taxas reais de acidentes registados durante um período de acompanhamento médio de 3,9 anos.

EAM = enfarte agudo do miocárdio; DC = doença coronária; EM = enfarte do miocárdio.

Não ficou provada uma diferença no efeito da terapêutica em função do sexo, idade ou nível inicial do colesterol das LDL dos doentes. Observou-se uma tendência favorável relativamente à taxa de mortalidade (82 óbitos no grupo com placebo contra 61 óbitos no grupo com atorvastatina, $p = 0,0592$).



Ministério da Saúde

Observou-se uma redução do risco relativo de morte de 27% (82 óbitos no grupo com placebo contra 61 óbitos no grupo com atorvastatina), no limite da relevância estatística ($p = 0,0592$).

- Não foram identificados quaisquer resultados adversos em matéria de segurança relacionados com a extensão da indicação.
- Em consequência não o CHMP considerou favorável a relação benefício/risco da supramencionada extensão de indicação.

O CHMP recomendou a concessão da alteração das autorizações de introdução no mercado cujos Resumos das Características do Medicamento, rotulagem e Folheto Informativo constam do anexo III para a atorvastatina (Sortis e nomes associados – ver Anexo I).

deliberou o seguinte:

1. Os titulares das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos constantes do Anexo I da Decisão, devem nos termos do disposto no n.º 3 do artigo 10.º do Decreto-Lei n.º 85/2004, de 15 de Abril, apresentar ao INFARMED, no prazo de 10 dias a contar da notificação da presente deliberação, uma versão do Resumo das Características do Medicamento revista nos termos do disposto nos Anexos III, e Folheto Informativo adaptado a este.
2. No caso de incumprimento do disposto nos números anteriores, o Conselho de Administração do INFARMED deliberará a revogação ou suspensão pelo prazo de 90 dias das autorizações de introdução no mercado, nos termos previstos na alínea a) do n.º 1 do artigo 15º, do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, alterado pelo Decreto-Lei n.º 272/95, de 23 de Outubro, e na alínea h) do n.º 2 do artigo 10º do Decreto-Lei n.º 495/99, de 18 de Novembro.



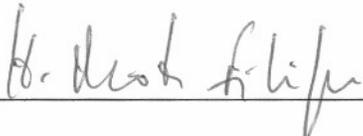
Ministério da Saúde

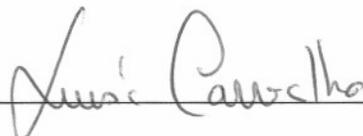
3. A presente deliberação produz efeitos imediatos a contar da sua notificação aos visados, a qual deverá ser efectuada pelo meio mais expedito.
4. Sem prejuízo do referido no ponto anterior, publique-se a presente deliberação na 2ª Série do Diário da República.

Lisboa, 14 JUN. 2006

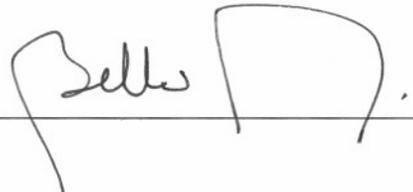
O CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO

PRESIDENTE _____ Vasco de Jesus Maria

VICE-PRESIDENTE  _____ Hélder Mota Filipe

VICE-PRESIDENTE  _____ Luísa Carvalho

VOGAL _____ Emília Alves da Silva

VOGAL  _____ Fernando Bello