

Telmisartan

Informe de la Comisión Farmacia y Terapéutica

HOSPITAL REINA SOFÍA CORDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Pritor[®] 20mg, 40mg, 80mg
Presentaciones: E/ 28 comp
Laboratorio: Bayer Schering Pharma y Boehringer Ingelheim
Precio adquisición: PVL+ IVA: Ver al final
Grupo Terapéutico: C09CA07: Antagonistas de la angiotensina II

2.- Solicitud:

Dr. Arizón del Prado. Jefe de Sección de Cardiología. Fecha solicitud: 6 abril 2010.

3.-Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1. Justificación de la solicitud

- Control de la presión arterial durante las 24h del intervalo de dosis. Único ARA II con vida media de 24h y único ARA II que ha evaluado de forma consistente en diferentes ensayos clínicos dicha eficacia como variable principal (no secundaria) del ensayo clínico.
- Efectos sobre el perfil metabólico, especialmente sobre los parámetros glucémicos.
- Tolerabilidad similar a placebo.
- Eficacia y seguridad demostrada en la prevención del infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, tales como aquellos que presentan enfermedad cardíaca coronaria (con o sin historia de infarto de miocardio), historia clínica de ictus o de enfermedad vascular periférica, así como pacientes diabéticos de alto riesgo que ya presentan lesión de órgano diana.
- Único ARA-II que ha obtenido la indicación de prevención de eventos cardiovasculares en pacientes diabético tipo 2.

3.2. Resumen del informe

Se trata de un antagonista de la angiotensina II cuyos resultados en prevención de eventos cardiovasculares ha sido similares a ramipirilo, con mejor tolerancia que éste, fundamentalmente debido al efecto de la tos. El hospital ya dispone de captoprilo, ramiprilo y enalaprilo como IECAs, y de losartan y candesartan como ARA-II. Este último se incluyó para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca de alto riesgo y reducción de la función ventricular izquierda (FEVI<40%) como tratamiento añadido a los IECA o cuando los IECA no se toleren tras evaluar la mortalidad por cualquier causa, la muerte por causas cardiovasculares y los ingresos hospitalarios por ICC. Telmisartan tiene un coste superior a todos ellos.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

- Hipertensión.
- Prevención cardiovascular. Reducción morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (historia de enfermedad coronaria, ictus o enfermedad vascular periférica) y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con lesión órgano diana documentada.

Mecanismo de acción:

Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1), activo por vía oral. Desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT1, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. No presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1. Se une selectivamente al receptor AT1. La unión es de larga duración. El efecto inhibitor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Posología:

- Tratamiento de la hipertensión: La dosis generalmente eficaz es de 40 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden experimentar ya un beneficio con una dosis diaria de 20 mg. En aquellos casos en que no se consiga alcanzar la presión arterial deseada, puede aumentarse la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg una vez al día.
 - Prevención cardiovascular: La dosis diaria recomendada es 80 mg. Se desconoce si dosis inferiores a 80 mg de telmisartán son eficaces en la reducción de la de la morbilidad cardiovascular. Al inicio del tratamiento con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular se recomienda monitorizar cuidadosamente la tensión arterial, y si se considera necesario, ajustar la medicación antihipertensiva.
- Insuficiencia renal: No se precisa un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial menor de 20 mg.
 - Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg diarios.
 - Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.
 - Pacientes pediátricos: No está recomendado para uso en niños menores de 18 años.

Farmacocinética:

Absorción: La absorción de telmisartán es rápida aunque la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad absoluta media para telmisartán es de aproximadamente el 50 %.

Distribución: Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (>99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente medio en el estado de equilibrio (Vdss) es de aproximadamente 500 l.

Metabolismo: Se metaboliza por conjugación al glucurónido de la sustancia original. No se ha demostrado actividad farmacológica para el conjugado.

Eliminación: Se caracteriza por una farmacocinética de biotransformación biexponencial con una vida media de eliminación terminal >20 horas. La concentración plasmática máxima (Cmax) y, en menor grado, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentan, de forma no proporcional, con la dosis. Después de la administración oral (e intravenosa), telmisartán se excreta de forma casi exclusiva por las heces, principalmente como compuesto inalterado. La excreción urinaria acumulativa es <1% de la dosis.

5.- Evaluación de la eficacia

5.1.- Ensayos Clínicos Comparativos: Estudio ONTARGET:

Población: Pacientes mayores de 55 años, con alto riesgo de desarrollar un evento cardiovascular mayor, elegibles si reunían alguno de los siguientes criterios. Enfermedad arteriocoronaria, angina estable o inestable documentada con enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, ACVA previo, alto riesgo de diabetes o accidente isquémico transitorio.

Diseño: Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de 56 meses de duración para comparar eficacia y seguridad de telmisartan sobre ramiprilo. El estudio se diseñó para demostrar la no inferioridad, y en caso de lograrlo, evaluar la superioridad.

Objetivos y variables: Evaluación de la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo. La variable principal fue una combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Como secundarias tiene una compuesta de muerte cardiovascular, IAM e ictus y luego otras como: revascularización, hospitalización por angina de pecho, empeoramiento de la angina o nueva angina, nuevo diagnóstico de diabetes, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular e insuficiencia renal que requiera diálisis.

Tratamientos: Telmisartan 80mg+ Ramiprilo 10mg, Telmisartan 80mg o Ramiprilo 10mg. La dosis de ramiprilo las 2 primeras semanas fue de 5mg. Previamente recibieron en el periodo de run-in ramiprilo 2.5mg y telmisartan 40mg para comprobar la tolerancia. De 29019 pacientes incluidos inicialmente, finalmente se randomizaron 25620 pacientes.

Resultados: No se encontraron diferencias entre los brazos de tratamiento. La no inferioridad se demostró pero la superioridad no.

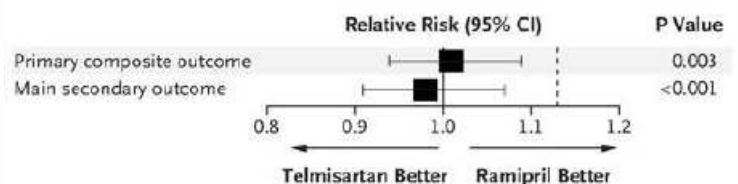
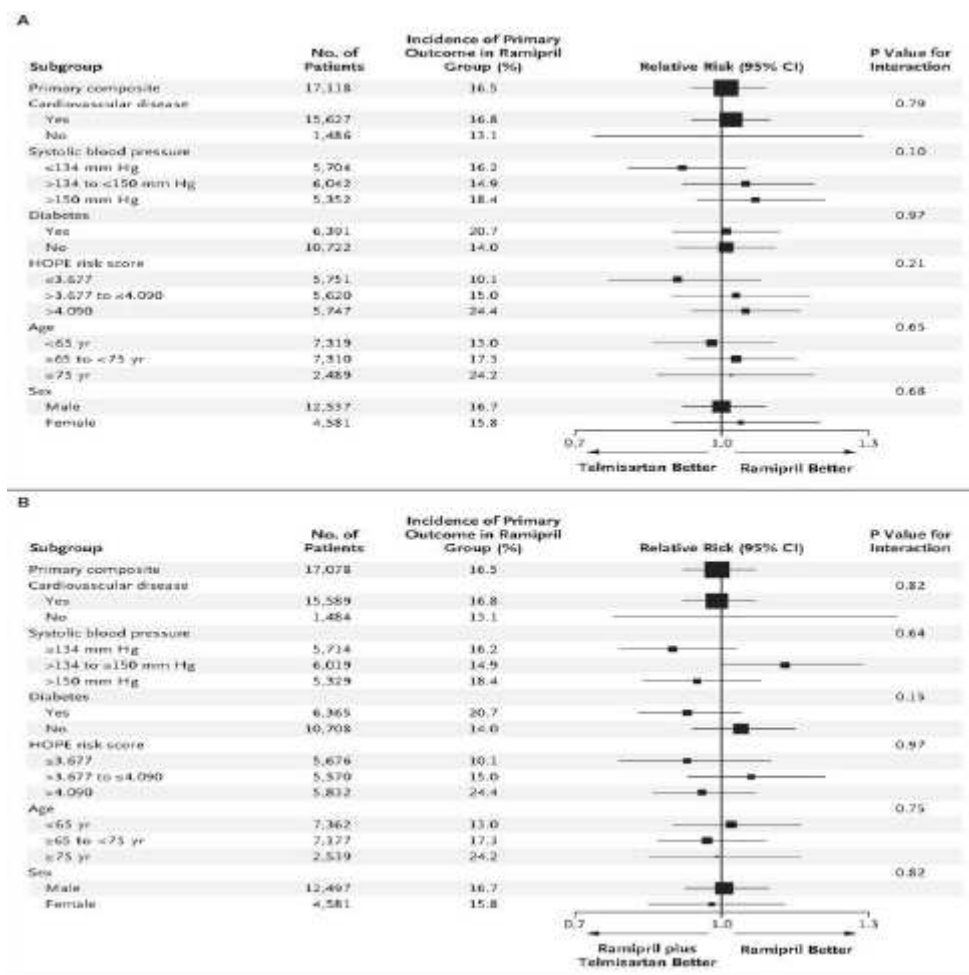


Table 3. Incidence of the Primary Outcome, Its Components, and Death from Any Cause.

Outcome	Ramipril (N=8576)	Telmisartan (N=8542)	Combination Therapy (N=8502)	Telmisartan vs. Ramipril	Combination Therapy vs. Ramipril
	number (percent)			risk ratio (95% CI)	
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for heart failure*	1412 (16.5)	1423 (16.7)	1386 (16.3)	1.01 (0.94–1.09)	0.99 (0.92–1.07)
Death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke†	1210 (14.1)	1190 (13.9)	1200 (14.1)	0.99 (0.91–1.07)	1.00 (0.93–1.09)
Myocardial infarction‡	413 (4.8)	440 (5.2)	438 (5.2)	1.07 (0.94–1.22)	1.08 (0.94–1.23)
Stroke‡	405 (4.7)	369 (4.3)	373 (4.4)	0.91 (0.79–1.05)	0.93 (0.81–1.07)
Hospitalization for heart failure‡	354 (4.1)	394 (4.6)	332 (3.9)	1.12 (0.97–1.29)	0.95 (0.82–1.10)
Death from cardiovascular causes	603 (7.0)	598 (7.0)	620 (7.3)	1.00 (0.89–1.12)	1.04 (0.93–1.17)
Death from noncardiovascular causes	411 (4.8)	391 (4.6)	445 (5.2)	0.96 (0.83–1.10)	1.10 (0.96–1.26)
Death from any cause	1014 (11.8)	989 (11.6)	1065 (12.5)	0.98 (0.90–1.07)	1.07 (0.98–1.16)

Entre los 30 subgrupos que llegaron a fijarse, los resultados del análisis se mantuvieron en todos ellos.



Los resultados del estudio muestran que telmisartan es similar a ramipril, y que la asociación no es mejor que la monoterapia, y en cambio sí produce mayores efectos adversos. Estos resultados contrastan con los que consiguió Candesartan en el estudio Charm-added, donde la adición de candesartan 32mg al brazo de IECA lograba disminuir el riesgo de ingreso hospitalario y la mortalidad por causas cardiovasculares.

6. Evaluación de la seguridad

Los resultados del ensayo ONTARGET indican que la mortalidad global, la frecuencia de efectos adversos y la frecuencia de efectos adversos que conlleva la discontinuación permanente del tratamiento eran comparables entre los grupos de tratamiento en monoterapia, según el informe de la EMEA. En el artículo publicado, se describe que el abandono estadísticamente es inferior en telmisartan, aunque reconoce que la reducción absoluta es modesta. No obstante sugiere que en la práctica habitual podría ser mayor dadas las características de los pacientes incluidos y el reforzamiento a la adherencia que se hacía a los pacientes en el ensayo.

El análisis de los efectos adversos que suponían la discontinuación mostraban que la tos y el angioedema eran menos frecuentes con telmisartan, y la hipotensión menos frecuente en ramipril. El brazo de la asociación sí presentó más abandonos y efectos adversos que la monoterapia.

Table 2. Discontinuation of Study Medications and Selected Reasons for Permanent Discontinuation.*

Variable	Ramipril (N=8576)	Telmisartan (N=8542)	Combination Therapy (N=8502)	Telmisartan vs. Ramipril		Combination Therapy vs. Ramipril	
	number (percent)			Relative Risk	P Value	Relative Risk	P Value
Total no. of discontinuations†	2099 (24.5)	1962 (23.0)	2495 (29.3)	0.94	0.02	1.20	<0.001
Reason for permanent discontinuation							
Hypotensive symptoms	149 (1.7)	229 (2.7)	406 (4.8)	1.54	<0.001	2.75	<0.001
Syncope	15 (0.2)	19 (0.2)	29 (0.3)	1.27	0.49	1.95	0.03
Cough	360 (4.2)	93 (1.1)	392 (4.6)	0.26	<0.001	1.10	0.19
Diarrhea	12 (0.1)	19 (0.2)	39 (0.5)	1.59	0.20	3.28	<0.001
Angioedema	25 (0.3)	10 (0.1)	18 (0.2)	0.4	0.01	0.73	0.30
Renal impairment	60 (0.7)	68 (0.8)	94 (1.1)	1.14	0.46	1.58	<0.001

7.- Area económica

Coste tratamiento

Principio activo	Ramiprilo 10 mg	Enalaprilo 40mg	Losartan 100mg	Candesartan 32mg	Telmisartan 80mg
Coste unitario	0.23 €	0.08 €	0.50 €	0.45 €	0.79 €

Coste eficacia incremental

No se realiza el estudio dado que no hay diferencias en la variable principal

Impacto

El solicitante indica que reemplazaría parcialmente al tratamiento estándar, empleándose en unos 100-150 pacientes al año, sobre un total aproximado de 200 pacientes/año.

8.- Conclusiones

- Telmisartan en la indicación de prevención cardiovascular ha demostrado la no inferioridad frente a ramiprilo pero no la superioridad.
- En aspectos de seguridad, el abandono de tratamiento frente a ramiprilo es modestamente mejor.
- El coste es superior frente a las alternativas, no sólo ramiprilo, sino también frente a enalaprilo, losartan y candesartan.

9.- Bibliografía

1. Ficha Técnica Pritor. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Pritor/emea-combined-h210es.pdf>
2. Informe EPAR. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Pritor/Pritor-H-C-210-II-84-AR.pdf>
3. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *New Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559
4. McMurray JJV. ACE inhibitors in cardiovascular disease unbetable? *New Engl J Med* 2008; 358:1615-6.