

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas y motivos de la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

El CMDh examinó la siguiente recomendación del PRAC de fecha 7 de noviembre de 2013 relativa a las sustancias relacionadas con el ácido nicotínico (acipimox) indicadas para el tratamiento de los trastornos lipídicos.

Recomendación del PRAC

El 19 de diciembre de 2012, la Agencia Europea de Medicamentos fue informada de los resultados preliminares de un extenso estudio clínico aleatorizado (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events o Estudio de protección cardíaca 2 - Tratamiento del HDL para reducir la incidencia de acontecimientos vasculares - HPS2-THRIVE) diseñado para evaluar el beneficio adicional del ácido nicotínico de liberación prolongada (ANLP)/laropirant (LRPT) frente a un placebo en más de 25.673 pacientes de alto riesgo. Los resultados preliminares del HPS2-THRIVE demostraron que el estudio no alcanzó su variable principal (reducción del riesgo de acontecimientos vasculares graves como infarto de miocardio e ictus) y un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de acontecimientos adversos graves aunque no mortales en el grupo de ácido nicotínico/laropirant con respecto al grupo de placebo. El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) revisó todos los datos disponibles para evaluar las anteriores reservas sobre seguridad y su repercusión sobre la relación riesgo/beneficio de los productos combinados autorizados por la vía centralizada Tredaptive, Trevaclyn y Pelzont. Como consecuencia de la revisión, el PRAC recomendó suspender las autorizaciones de comercialización de estos productos. Tras la conclusión de estos procedimientos, el PRAC consideró que las reservas sobre los productos combinados también podrían ser aplicables a los productos monocomponente y, por ello, la autoridad danesa de sanidad y medicamentos inició una revisión conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para evaluar la repercusión de los datos del estudio HPS2-THRIVE sobre la relación riesgo/beneficio de estos productos y para emitir una recomendación sobre si sus autorizaciones de comercialización se debían mantener, modificar, suspender o revocar y si debía prohibirse el suministro del medicamento. Al revisar la lista de productos europeos que contienen ácido nicotínico o sustancias relacionadas, el PRAC observó que el acipimox es la única sustancia a dosis elevadas indicada para los trastornos lipídicos todavía autorizada en la UE y, por tanto, el ámbito del procedimiento se limitó a los productos que contienen acipimox.

El PRAC consideró que los datos sobre el desarrollo clínico del acipimox eran muy escasos y advirtió que no se habían realizado estudios sobre resultados clínicos. Sin embargo, el PRAC estimó que está demostrada la eficacia del acipimox para reducir los lípidos en sangre de los pacientes con algunas formas de hiperlipoproteínemia. Basándose en los datos disponibles, el acipimox se consideró eficaz para reducir los niveles de triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia (hiperlipoproteínemia de tipo IV según la clasificación de Fredrickson) y significativamente superior al placebo en los pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (hiperlipoproteínemia de tipo IIb según la clasificación de Fredrickson). Se observó que el acipimox era particularmente útil en pacientes que no toleraban una estatina o que no alcanzaban los niveles deseados de triglicéridos solo mediante el tratamiento con la estatina y, por tanto, podía usarse como tratamiento alternativo o complementario para reducir los niveles de triglicéridos en estos pacientes. El PRAC también acordó que el acipimox no debe estar indicado para aumentar el colesterol HDL ni para prevenir el riesgo cardiovascular, de acuerdo con los últimos datos que ponen en duda la asociación entre el aumento de los niveles de colesterol HDL y la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Estas conclusiones se reflejaron en la

información sobre el producto para advertir debidamente a los profesionales sanitarios y a los pacientes.

Los datos disponibles sobre seguridad para acipimox, que incluyen los datos sobre el ácido nicotínico obtenidos en el HPS2-THRIVE, demostraron que el perfil de seguridad de acipimox está bien caracterizado. La mayoría de los acontecimientos adversos identificados ya están reflejados en la información sobre el producto para acipimox y el PRAC consideró que los datos disponibles no identificaban información novedosa sobre seguridad que afectara a la relación riesgo/beneficio del acipimox, a excepción del posible riesgo de toxicidad muscular, que se solventó añadiendo una advertencia a la información sobre el producto.

El PRAC también tuvo en cuenta la opinión de los expertos europeos consultados en la reunión de expertos *ad hoc*, conforme a la cual el acipimox tiene un papel como fármaco hipolipemiante en situaciones e indicaciones bien definidas, como el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave, aunque solo como agente de segunda o tercera línea. El PRAC también destacó que, según los expertos, los datos disponibles en la actualidad no afectan de forma importante al perfil de seguridad del acipimox.

Habiendo revisado todos los datos disponibles, incluidos los estudios y las publicaciones sobre el acipimox así como los datos sobre la sustancia relacionada ácido nicotínico, entre los que se incluían los estudios AIM-HIGH y HPS2-THRIVE, el PRAC consideró demostrada la eficacia del acipimox en el tratamiento de algunos trastornos lipídicos bien definidos y que el acipimox, por tanto, sigue siendo un tratamiento alternativo en el manejo de los trastornos lipídicos caracterizados por niveles elevados de triglicéridos en plasma (hiperlipoproteinemia de tipo IV según la clasificación de Fredrickson) o de triglicéridos y colesterol (hiperlipoproteinemia de tipo IIb según la clasificación de Fredrickson). Sin embargo, teniendo en cuenta los datos disponibles así como el actual uso del producto y basándose en el asesoramiento de los expertos, el PRAC estimó que el acipimox solo debe usarse para reducir los niveles de triglicéridos en los pacientes que o bien son intolerantes a las estatinas o a los fibratos o que no alcanzan los niveles deseados de triglicéridos solo mediante el tratamiento con estos productos y, por tanto, debe utilizarse como tratamiento alternativo o complementario para reducir los niveles de triglicéridos en estos pacientes. El PRAC por tanto revisó la indicación en consonancia.

Conclusión general

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen acipimox sigue siendo favorable en condiciones normales de uso, sujeta a los cambios acordados en la información sobre el producto.

Motivos para la recomendación del PRAC

Considerando que

- El PRAC consideró el procedimiento de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE iniciado a partir de los datos sobre farmacovigilancia obtenidos para el ácido nicotínico y sustancias relacionadas iniciado por Dinamarca y decidió restringir el ámbito del procedimiento a los productos que contienen acipimox, que es la única sustancia relacionada con el ácido nicotínico indicada a dosis elevadas en los trastornos lipídicos autorizada en la UE;
- El PRAC revisó la totalidad de los datos disponibles, incluidos los estudios y publicaciones sobre el acipimox, las respuestas de los TAC así como los datos relevantes sobre el ácido nicotínico, incluidos los estudios AIM-HIGH y HPS2-THRIVE;

- El PRAC estimó que el acipimox es eficaz para reducir los niveles de triglicéridos en los pacientes con hipertrigliceridemia (hiperlipoproteinemia de tipo IV según la clasificación de Fredrickson) y con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (hiperlipoproteinemia de tipo IIb según la clasificación de Fredrickson), pero basándose únicamente en los datos disponibles como los conocimientos médicos actuales sobre el uso del acipimox, como agente de segunda o tercera línea en los pacientes que no han respondido adecuadamente a otros tratamientos como las estatinas o los fibratos;
- El PRAC consideró que los datos disponibles sobre seguridad identificaban un posible riesgo de toxicidad muscular, por lo que se añadió una advertencia a la información sobre el producto.

El PRAC, en consecuencia, concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen acipimox identificados en el Anexo I sigue siendo favorable, sujeta a los cambios acordados en la información sobre el producto. Tras estudiar la cuestión, el PRAC recomendó modificar las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen acipimox.

El CMDh, tras examinar la recomendación del PRAC conforme al artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE de fecha 7 de noviembre de 2013, alcanzó un acuerdo sobre la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización del acipimox, cuyas secciones pertinentes del Resumen de las Características del Producto y prospectos se recogen en el Anexo III.