

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio**

Il CMDh ha preso in esame la raccomandazione del PRAC del 7 novembre 2013 sotto riportata, con riferimento alle sostanze correlate all'acido nicotinico (acipimox) indicate per il trattamento delle dislipidemie.

### **Raccomandazione del PRAC**

Il 19 dicembre 2012 l'Agenzia europea per i medicinali è stata informata dei risultati preliminari di un ampio studio clinico randomizzato (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events - HPS2-THRIVE), concepito per valutare il beneficio incrementale di acido nicotinico a rilascio prolungato (ERN)/laropirant (LRPT) rispetto al placebo, in oltre 25 673 pazienti ad alto rischio. I risultati preliminari dello studio HPS2-THRIVE hanno dimostrato che lo studio non ha raggiunto il suo endpoint primario (riduzione del rischio di eventi vascolari maggiori, come infarto del miocardio e ictus) e hanno evidenziato inoltre un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di eventi avversi non fatali ma gravi nel gruppo trattato con acido nicotinico/laropirant, rispetto al gruppo placebo. Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha intrapreso una revisione di tutti i dati disponibili, al fine di valutare i succitati timori per la sicurezza e il loro impatto sul rapporto rischi/benefici dei medicinali in associazione Tredaptive, Trevaclyn e Pelzont, autorizzati con procedura centralizzata. Come esito della revisione, il PRAC ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali. Dopo la conclusione di queste procedure, il PRAC era del parere che i timori riguardo ai medicinali in associazione potessero essere di attinenza anche per i medicinali monocomponente; l'autorità danese per la salute e i medicinali ha pertanto avviato una revisione ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, al fine di valutare l'impatto dei dati dello studio HPS2-THRIVE sul rapporto rischi/benefici di tali medicinali e di esprimere una raccomandazione sull'eventuale necessità di mantenere, variare, sospendere o revocare le rispettive autorizzazioni all'immissione in commercio e di vietare la fornitura del medicinale. Dopo il riesame dell'elenco di medicinali UE contenenti acido nicotinico o sostanze correlate, il PRAC ha notato che acipimox è l'unica sostanza ad alto dosaggio indicata nelle dislipidemie ancora autorizzata nell'UE e ha pertanto limitato l'ambito della procedura ai medicinali contenenti acipimox.

Il PRAC ha ritenuto molto limitati i dati sullo sviluppo clinico di acipimox e ha osservato che non sono stati condotti studi sull'esito clinico. Ciononostante, il PRAC ha ritenuto dimostrata l'efficacia di acipimox nella riduzione della lipidemia nei pazienti affetti da alcune forme di iperlipoproteinemia. Sulla base dei dati disponibili, acipimox è stato considerato efficace nella riduzione dei livelli di trigliceridi nei pazienti con ipertrigliceridemia (iperlipoproteinemia di tipo IV secondo Fredrickson) e significativamente superiore al placebo nei pazienti con ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia (iperlipoproteinemia di tipo IIb secondo Fredrickson). È stato notato che acipimox è di particolare utilità nei pazienti che non tollerano le statine o che non raggiungono gli obiettivi fissati per i trigliceridi con la terapia con statine da sola e che potrebbe, quindi, essere utilizzato come trattamento alternativo o aggiuntivo per ridurre i livelli di trigliceridi in tali pazienti. Il PRAC ha altresì convenuto che acipimox non debba essere indicato per l'aumento di HDL-C o per la prevenzione cardiovascolare, in linea con i dati recenti che sollevano dubbi in merito all'associazione tra aumento dei livelli di HDL-C e riduzione del rischio di malattia cardiovascolare. Ciò è stato riportato nelle informazioni sul prodotto, al fine di informare adeguatamente gli operatori sanitari e i pazienti.

I dati di sicurezza disponibili per acipimox, compresi i dati sull'acido nicotinico ottenuti dallo studio HPS2-THRIVE, hanno dimostrato che il profilo di sicurezza di acipimox è ben caratterizzato. La

maggior parte degli eventi avversi individuati è già riportata nelle informazioni sul prodotto per acipimox e il PRAC ha ritenuto che i dati disponibili non identificassero nuove informazioni sulla sicurezza con impatto sul rapporto rischi/benefici di acipimox, fatta eccezione per un potenziale rischio di tossicità muscolare, che è stato affrontato con l'aggiunta di un'avvertenza nelle informazioni sul prodotto.

Il PRAC ha tenuto conto inoltre dei pareri degli esperti europei consultati in una riunione ad hoc, secondo i quali acipimox è importante come terapia ipolipemizzante in contesti e indicazioni ben definiti, come il trattamento di ipertrigliceridemia grave, ma solo come agente di seconda o terza linea. Il PRAC ha osservato inoltre che, secondo gli esperti, i dati attualmente disponibili non hanno avuto un impatto sostanziale sul profilo di sicurezza di acipimox.

Dopo il riesame di tutti i dati a disposizione, inclusi gli studi e le pubblicazioni su acipimox, nonché dei dati sulla sostanza correlata acido nicotinic, inclusi gli studi AIM-HIGH e HPS2-THRIVE, il PRAC ha ritenuto dimostrata l'efficacia di acipimox nel trattamento di alcune dislipidemie ben definite e che, pertanto, acipimox rimane un'alternativa di trattamento valida nella gestione delle dislipidemie caratterizzate da livelli plasmatici elevati di trigliceridi (iperlipoproteinemia di tipo IV secondo Fredrickson) o sia di trigliceridi che di colesterolo (iperlipoproteinemia di tipo IIb secondo Fredrickson). Tuttavia, tenendo conto dei dati disponibili così come dell'uso attuale del medicinale, e sulla base del parere degli esperti, il PRAC ha ritenuto che acipimox dovesse essere impiegato solo per la riduzione dei livelli di trigliceridi nei pazienti che non tollerano statine o fibrati, o che non raggiungono gli obiettivi fissati per i trigliceridi con la terapia con statine o fibrati da sola, e che dovesse quindi essere utilizzato come trattamento alternativo o aggiuntivo per ridurre i livelli di trigliceridi in tali pazienti. Il PRAC ha perciò rivisto l'indicazione di conseguenza.

### **Conclusione generale**

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti acipimox rimane positivo nelle normali condizioni di impiego, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, derivante dai dati di farmacovigilanza per l'acido nicotinic e le sostanze correlate, avviata dalla Danimarca e ha deciso di limitare l'ambito della procedura ai medicinali contenenti acipimox, l'unica sostanza correlata all'acido nicotinic ad alto dosaggio indicata nelle dislipidemie autorizzata nell'UE;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili, compresi gli studi e le pubblicazioni su acipimox, le risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i dati pertinenti sull'acido nicotinic, inclusi gli studi AIM-HIGH e HPS2-THRIVE;
- il PRAC ha ritenuto efficace acipimox nel ridurre i livelli di trigliceridi nei pazienti con ipertrigliceridemia (iperlipoproteinemia di tipo IV secondo Fredrickson) e con ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia (iperlipoproteinemia di tipo IIb secondo Fredrickson), ma unicamente, sulla base delle evidenze disponibili incluse le conoscenze mediche aggiornate sull'uso di acipimox, come agente di seconda o terza linea nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente ad altri trattamenti, ad es. quelli con statine o fibrati;

- Il PRAC ha ritenuto che i dati sulla sicurezza disponibili identificano un rischio potenziale di tossicità muscolare, per il quale è stata aggiunta un'avvertenza alle informazioni sul prodotto.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti acipimox identificati nell'allegato I rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto. Avendo debitamente considerato la questione, il PRAC ha quindi raccomandato la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti acipimox.

Il CMDh, vista la raccomandazione del PRAC del 7 novembre 2013 ai sensi dell'articolo 107k della direttiva 2001/83/CE, ha espresso una posizione sulla variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di acipimox, per i quali i paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III.