

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE PER LA MODIFICA DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nel settembre 2004 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di rofecoxib, un inibitore selettivo della Cox-2, ha informato l'EMA che un recente studio clinico (APPROVe) aveva rivelato un rischio di eventi cardiovascolari trombotici indotti dal rofecoxib. Di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 30 settembre 2004 ha ritirato il Vioxx (rofecoxib) dal mercato in tutto il mondo e sono state espresse preoccupazioni circa la sicurezza cardiovascolare degli inibitori della Cox-2.

A seguito di discussioni tenutesi nella riunione plenaria del CHMP dell'ottobre 2004, la Commissione europea ha raccomandato che questo problema di salute pubblica relativo a tutti gli aspetti della sicurezza cardiovascolare, compresi eventi trombotici ed eventi cardiorenali, fosse sottoposto a deferimenti comunitari ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche in merito ai prodotti contenenti celecoxib, etoricoxib e lumiracoxib autorizzati con procedura decentralizzata e soggetti alla nuova procedura di cui all'articolo 18 del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio e successive modifiche in merito ai prodotti contenenti celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) e valdecoxib (Bextra/Valdyn) autorizzati con procedura centralizzata, deferimenti che sono stati avviati nel novembre 2004.

Nel corso della riunione del CHMP del febbraio 2005 si è discusso della sicurezza cardiovascolare. Il CHMP ha deciso che era necessario adottare una misura di sicurezza restrittiva urgente (USR) sulla sicurezza cardiovascolare al fine di introdurre nuove controindicazioni e potenziare le avvertenze e le informazioni sugli effetti collaterali nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e nel foglietto illustrativo (PL). Questa USR è stata avviata il 16 febbraio 2005 e si è conclusa il 17 febbraio 2005.

Il 7 aprile 2005 la FDA (Food and Drug Administration) e l'EMA hanno invitato la Pfizer a ritirare volontariamente dal mercato Bextra (valdecoxib) e la Pfizer ha accettato di sospendere la vendita e l'immissione in commercio di Bextra in tutto il mondo in attesa di ulteriori discussioni sul rapporto rischi/benefici sfavorevole a causa di dati su gravi reazioni cutanee.

Il 20 aprile 2005 la Pfizer ha presentato dati su reazioni cutanee gravi per Valdecoxib, nel corso di un'audizione.

Su richiesta della Commissione europea è stato ampliato il campo di applicazione della revisione di classe in corso, con l'aggiunta della valutazione delle reazioni cutanee gravi oltre agli aspetti relativi alla sicurezza cardiovascolare.

Tra novembre 2004 e giugno 2005 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito al CHMP spiegazioni orali sulla sicurezza cardiovascolare e cutanea di Onsenal (il 18 gennaio, il 15 febbraio e il 25 maggio 2005).

Il 23 giugno 2005 il CHMP ha concluso che:

- previa valutazione dei:
  - nuovi dati forniti su rofecoxib dallo studio clinico APPROVe, che hanno rivelato un rischio di eventi cardiovascolari trombotici,
  - dati su celecoxib presentati nello studio APC, che suggerisce un aumentato rischio dose correlato di eventi cardiovascolari seri,
  - dati su valdecoxib e parecoxib presentati negli studi CABG (Coronary Artery Bypass Graft) e CABG II, che mostrano un'incidenza più elevata di eventi cardiovascolari tromboembolici gravi nel braccio di trattamento con parecoxib/valdecoxib in confronto al gruppo di pazienti trattati con placebo,
  - dati su etoricoxib nello studio EDGE e in analisi combinate di altri studi clinici, che suggeriscono una corrispondenza con un rischio trombotico più elevato rispetto a naprossene,

- dati su lumiracoxib nello studio TARGET, che suggeriscono un lieve aumento degli eventi trombotici (specialmente infarto miocardico) rispetto al naprossene, tutti i dati a disposizione mostrano un maggiore rischio di reazioni cardiovascolari avverse per la classe di inibitori della Cox-2 ed hanno confermato che vi è una corrispondenza tra la durata e la dose di assunzione e la probabilità di insorgenza di una reazione cardiovascolare avversa.

- A seguito della valutazione dei dati relativi a reazioni cutanee gravi, il celecoxib è associato all'insorgenza estremamente rara di reazioni cutanee gravi rivelate in studi clinici e nella vigilanza post-commercializzazione; questa analisi ha evidenziato diversi fattori di rischio per la presenza di tali reazioni cutanee gravi con celecoxib.

Il CHMP ha confermato le modifiche delle informazioni sul prodotto già introdotte con una variazione di tipo II nel aprile 2005 a seguito della USR di febbraio ed ha richiesto ulteriori modifiche.

Le modifiche delle informazioni sul prodotto relative agli eventi cardiovascolari possono essere riassunte come segue:

- aggiunta delle controindicazioni Cardiopatia ischemica e/o vasculopatia cerebrale accertate e arteriopatia periferica,
- aggiunta di una breve informazione sui reperti cardiovascolari nel PreSAP (efficacia e sicurezza di celecoxib (SC-58635) nella prevenzione dei polipi adenomatosi coloretali sporadici) e nell'APC (prevenzione degli adenomi coloretali sporadici con celecoxib);
- aggiunta di un testo più rigoroso riguardante i gruppi a rischio di eventi cardiovascolari,
- aggiunta di un'avvertenza per i pazienti che presentano fattori di rischio di cardiopatie, quali ipertensione, iperlipidemia (livelli elevati di colesterolo), diabete e fumo,
- aggiunta di un'avvertenza destinata ai medici prescrittori di prendere in considerazione l'interruzione della terapia qualora si dovesse verificare nel corso del trattamento del paziente un deterioramento di una qualsiasi delle funzioni del sistema organico descritte.
- aggiunta di un'avvertenza per i prescrittori affinché siano prudenti nel prescrivere farmaci antiinfiammatori non steroidei (NSAIDs o FANS), incluso celecoxib, in combinazione con ACE inibitori o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II.

Le modifiche delle informazioni sul prodotto relative alle SCAR (gravi reazioni cutanee) possono essere riassunte come segue:

- aggiunta di un'avvertenza per segnalare che l'insorgenza di reazioni cutanee avviene nella maggior parte dei casi nei primi mesi del trattamento;
- aggiunta di un'avvertenza per pazienti con anamnesi di una qualsiasi allergia ai medicinali;
- potenziamento di un'avvertenza che evidenzia il fatto che con celecoxib si sono verificate reazioni cutanee gravi fatali,
- aggiunta di una descrizione più dettagliata dei primi segni di reazioni cutanee che inducono all'interruzione del trattamento.

## **MOTIVI DELLA MODIFICA DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Considerato che il CHMP

- è del parere che il rapporto rischi/benefici di Onsenal nella poliposi adenomatosa familiare (FAP) rimanga favorevole e che le autorizzazioni all'immissione in commercio debbano essere mantenute sia pur con le revisioni dei riassunti delle caratteristiche del prodotto (allegati al parere del CHMP rispettivamente come allegato I e IIIB),
- ha concluso che la sicurezza cardiovascolare e le gravi reazioni cutanee devono essere continuamente e accuratamente monitorate e valutate,
- raccomanda ulteriori misure di follow-up destinate ad investigare la sicurezza di celecoxib.