

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivi per la sospensione dell'autorizzazione
all'immissione in commercio presentati dall'Agenzia europea per i
medicinali**

Medicinale non più autorizzato

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di acido nicotinico/laropirant

Acido nicotinico/laropirant (autorizzato nell'UE come Tredaptive, Trevaclyn e Pelzont) è indicato per il trattamento della dislipidemia, in particolare in pazienti adulti affetti da dislipidemia mista combinata e in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria, in associazione con inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine), quando l'effetto di abbassamento del colesterolo ottenuto con gli inibitori della HMG-CoA reduttasi in monoterapia è inadeguato. Il farmaco può essere usato in monoterapia solo per i pazienti nei quali gli inibitori della HMG-CoA reduttasi siano considerati inappropriati o non siano tollerati. Il farmaco è autorizzato come compresse a rilascio modificato contenenti 1000 mg di acido nicotinico e 20 mg di laropirant.

Nel quadro delle attività di farmacovigilanza previste dal piano di gestione dei rischi adottato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accettato di riferire su uno studio clinico randomizzato (HPS2-THRIVE¹) progettato per valutare il maggior beneficio di acido nicotinico/laropirant rispetto al placebo come aggiunta a simvastatina 40 mg, con o senza ezetimibe. Lo studio HPS2-THRIVE è stato condotto dalla Clinical Trial Service Unit dell'Università di Oxford e finanziato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha reso disponibili i risultati preliminari di questo studio e li ha presentati ai fini della valutazione alla fine di dicembre 2012. Le prove disponibili, fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e mediante una delucidazione orale, sono state esaminate dal comitato consultivo di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC).

I dati precedentemente disponibili su laropirant/acido nicotinico includevano nove studi, in cui sono stati esposti al medicinale 5 782 pazienti in totale. Gli studi non erano progettati per valutare gli effetti cardiaci ma si è osservato che disturbi cardiaci gravi si verificavano più spesso nel gruppo trattato con acido nicotinico/laropirant rispetto al placebo. I rischi individuati figuravano nelle informazioni sul prodotto e nel piano di gestione dei rischi e includevano miopatia, intolleranza al glucosio e funzione epatica anormale. Era atteso che fossero fornite importanti informazioni mancanti, come gli effetti dell'esposizione a lungo termine, e sanguinamenti ed eventi trombotici cardiovascolari fossero chiariti attraverso la farmacovigilanza di routine e attraverso il monitoraggio dei pazienti in sperimentazioni cliniche, in particolare nello studio HPS2-THRIVE.

Lo studio HPS2-THRIVE era uno studio randomizzato molto ampio, condotto su 25 673 pazienti considerati ad alto rischio di eventi cardiovascolari. Nel corso dei 3,9 anni di durata mediana del follow-up, il trattamento con acido nicotinico/laropirant confrontato con placebo non ha raggiunto il proprio endpoint primario. Il PRAC ha quindi ritenuto che i risultati dimostrassero l'assenza per acido nicotinico/laropirant di un'efficacia aggiuntiva in termini di esiti cardiovascolari come trattamento aggiuntivo alle statine.

Per quanto riguarda i rischi osservati, vi sono stati anche nuovi, evidenti segnali sfavorevoli in termini di sicurezza. Si è verificato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di eventi avversi gravi non mortali nel gruppo trattato con acido nicotinico/laropirant (farmaco in studio) rispetto al gruppo trattato con placebo. Questo aumento era legato alle differenze osservate a livello di sistema emolinfopoietico, gastrointestinale, metabolico, muscoloscheletrico, respiratorio e cutaneo e di infezioni, che erano tutte a favore del placebo. In base al profilo di sicurezza noto del prodotto, alcuni eventi avversi erano attesi, come aumenti delle transaminasi, miopatia, alcuni eventi cutanei e gastrointestinali e ridotta tolleranza al glucosio. Era però preoccupante la nuova e inattesa, maggiore incidenza di sanguinamenti e infezioni nel gruppo trattato col farmaco in studio rispetto al gruppo

¹ HPS2-THRIVE: Studio sulla protezione cardiaca n. 2 – Trattamento dell'HDL (lipoproteina ad alta densità) per ridurre l'incidenza degli eventi vascolari.

trattato con placebo. Il rischio di disturbi ematici e linfatici era maggiore nel gruppo trattato con il farmaco in studio rispetto al gruppo trattato con placebo.

Sebbene la popolazione studiata in HPS2-THRIVE non fosse stata selezionata in base a elevati livelli di colesterolo LDL, i risultati degli studi sulla sicurezza osservati nei 25 673 pazienti sono stati considerati rilevanti per l'indicazione attualmente approvata in quanto non vi sono prove che suggeriscano che i pazienti per i quali è attualmente indicato il trattamento con acido nicotinico/laropirant sarebbero protetti dagli eventi avversi osservati nello studio HPS2-THRIVE. Inoltre, il fatto che lo studio HPS2-THRIVE non sia riuscito a raggiungere gli endpoint primari di efficacia ha sollevato serie preoccupazioni relativamente all'efficacia di acido nicotinico/laropirant nella popolazione di pazienti indicata, in quanto è attesa una sovrapposizione tra questa e le popolazioni in studio.

Il PRAC ha concluso che i dati dello studio HPS2-THRIVE hanno confermato il profilo di sicurezza già noto di acido nicotinico/laropirant e hanno evidenziato nuovi timori per la sicurezza. Considerando la mancanza di efficacia clinicamente rilevante e il profilo di sicurezza negativo (ivi comprese le nuove preoccupazioni individuate in termini di sicurezza) associati all'uso di acido nicotinico/laropirant, il PRAC ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici abbia acquisito un bilancio negativo. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha individuato o proposto misure aggiuntive di minimizzazione dei rischi per ridurre le preoccupazioni per la sicurezza di nuova identificazione.

Il PRAC ha pubblicato una raccomandazione per il CHMP il 10 gennaio 2013.

Conclusione generale

Sulla base di quanto sopra, il CHMP ritiene che il rapporto rischi/benefici per acido nicotinico/laropirant non sia favorevole nell'indicazione approvata e raccomanda la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti contenenti laropirant/acido nicotinico.

Per la revoca della sospensione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe fornire dati convincenti per identificare una popolazione di pazienti in cui possa essere dimostrata l'efficacia di acido nicotinico/laropirant e in cui i benefici superino chiaramente i rischi, tenendo conto dei nuovi rischi individuati dallo studio HPS2-THRIVE.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- il CHMP ha preso in considerazione la notifica ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per acido nicotinico/laropirant (approvato nell'UE come Tredaptive, Trevaclyn e Pelzont) avviata dalla Commissione europea;
- il CHMP ha preso in considerazione tutti i dati disponibili per laropirant/acido nicotinico, inclusi i dati preliminari emersi dallo studio HPS2-THRIVE, che non erano disponibili al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio originaria, le risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la valutazione del PRAC e le discussioni in seno al CHMP;
- il CHMP ha ritenuto che il fatto che lo studio HPS2-THRIVE non abbia raggiunto gli endpoint di efficacia primaria desti serie preoccupazioni sull'efficacia di laropirant/acido nicotinico;
- il CHMP ha concluso che l'aumento statisticamente significativo dell'incidenza di eventi avversi gravi osservati nel gruppo trattato con acido nicotinico/laropirant rispetto al gruppo trattato con placebo nello studio HPS2-THRIVE desti serie preoccupazioni;
- il CHMP ha osservato che in questo momento non possono essere raccomandate misure supplementari di minimizzazione dei rischi;

- il CHMP ha quindi ritenuto che in base ai dati attuali non possa essere identificata una popolazione di pazienti in cui acido nicotinico/laropirant abbia un rapporto rischi/benefici chiaramente favorevole.

Il CHMP ha quindi concluso che il rapporto rischi/benefici di acido nicotinico/laropirant è condizionato negativamente dai risultati dello studio HPS2-THRIVE e che non è più ritenuto favorevole.

In osservanza delle disposizioni ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, il CHMP raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per acido nicotinico/laropirant (vedere Allegato I).

Per la revoca della sospensione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbe fornire dati convincenti per identificare una popolazione di pazienti in cui possa essere dimostrata l'efficacia di acido nicotinico/laropirant e in cui i benefici superino chiaramente i rischi, tenendo conto dei nuovi rischi individuati dallo studio HPS2-THRIVE (vedere Allegato II).

Medicinale non più autorizzato

Allegato II

Condizioni per la revoca della sospensione

Medicinale non più autorizzato

Condizioni per la revoca della sospensione

Per la revoca della sospensione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di acido nicotinico/laropiprant deve fornire quanto segue:

dati convincenti per identificare una popolazione di pazienti in cui possa essere dimostrata l'efficacia di acido nicotinico/laropiprant e in cui i benefici superino chiaramente i rischi, tenendo conto dei nuovi rischi individuati dallo studio HPS2-THRIVE.

Medicinale non più autorizzato