

Anexa II

Concluzii științifice și motivele modificării termenilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice și motivele modificării termenilor autorizațiilor de punere pe piață

CMDh a analizat recomandarea PRAC din data de 7 noiembrie 2013, redată mai jos, referitoare la substanțele înrudite cu acidul nicotinic (acipimox) indicate pentru tratamentul tulburărilor metabolismului lipidic.

Recomandarea PRAC

La 19 decembrie 2012, Agenția Europeană pentru Medicamente a fost înștiințată cu privire la rezultatele preliminare dintr-un studiu clinic randomizat amplu [Studiu pentru protecția cordului 2-Tratamentul HDL (lipoproteină cu densitate mare) pentru reducerea incidenței evenimentelor vasculare - HPS2-THRIVE], conceput pentru a evalua beneficiul incremental al formelor farmaceutice cu eliberare prelungită ale acidului nicotinic (ERN)/laropirantului (LRPT) față de placebo, la un număr de peste 25 673 de pacienți cu risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare. Rezultatele preliminare ale studiului HPS2-THRIVE au arătat că studiul nu a îndeplinit criteriul final primar (reducerea riscului de evenimente cardiovasculare majore, cum ar fi infarct miocardic și accident vascular cerebral), precum și o creștere semnificativă statistic a incidenței evenimentelor adverse nefatale, însă grave, la grupul tratat cu acid nicotinic/laropirant, în comparație cu grupul placebo. Comitetul consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) a revizuit toate datele disponibile pentru a evalua motivele de îngrijorare privind siguranța și impactul acestora asupra raportului beneficiu-risc al produselor asociate autorizate prin procedura centralizată, Tredaptive, Trevaclyn și Pelzont. Ca urmare a revizuirii, PRAC a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru aceste produse. În urma finalizării acestor proceduri, PRAC a considerat că motivele de îngrijorare referitoare la produsele asociate pot fi relevante și în cazul produselor care conțin o singură substanță activă și, prin urmare, agenția daneză de reglementare în domeniul medicamentelor a inițiat o evaluare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru a analiza impactul datelor obținute din studiul HPS2-THRIVE asupra raportului beneficiu-risc al acestor produse și pentru a emite o recomandare privind menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizațiilor de punere pe piață și dacă eliberarea medicamentelor ar trebui interzisă. În urma evaluării listei de produse care conțin acid nicotinic sau substanțe înrudite la nivelul Uniunii Europene (UE), PRAC a observat că acipimoxul este singura substanță cu doză mare indicată în tratamentul tulburărilor metabolismului lipidic care este în continuare autorizată în UE și, prin urmare, domeniul de aplicabilitate a procedurii a fost limitat la produsele care conțin acipimox.

PRAC a considerat că datele de dezvoltare clinică privind acipimox erau foarte limitate și a constatat că nu s-a efectuat niciun studiu pentru determinarea rezultatelor clinice. Cu toate acestea, PRAC a considerat că eficacitatea acipimoxului în scăderea lipidelor din sânge la pacienții cu anumite forme de hiperlipoproteinemie este demonstrată. Pe baza datelor disponibile, acipimoxul a fost considerat eficient în scăderea valorilor trigliceridelor la pacienții cu hipertrigliceridemie (hiperlipoproteinemie de tip IV, conform clasificării Fredrickson) și a fost superioară în mod semnificativ față de placebo la pacienții cu hipercolesterolemie și cu hipertrigliceridemie (hiperlipoproteinemie de tip IIb, conform clasificării Fredrickson). A fost remarcat faptul că acipimoxul este deosebit de util la pacienții care fie nu tolerează o statină, fie nu ating valoarea trigliceridelor stabilită ca obiectiv prin monoterapia cu statine și, prin urmare, ar putea fi utilizat la acești pacienți ca tratament alternativ sau adjuvant pentru scăderea valorilor trigliceridelor. De asemenea, PRAC a convenit ca acipimoxul să nu fie indicat pentru creșterea concentrațiilor de HDL-C sau pentru prevenirea afecțiunilor cardiovasculare în

conformitate cu datele recente, care ridică semne de întrebare privind asocierea dintre creșterea concentrațiilor de HDL-C și reducerea riscurilor de boli cardiovasculare. Acest aspect a fost reflectat în informațiile referitoare la produs în vederea informării adecvate a furnizorilor de servicii medicale și a pacienților.

Datele disponibile privind siguranța acipimoxului, inclusiv datele privind acidul nicotinic obținute din studiul HPS2-THRIVE, au demonstrat că profilul de siguranță al acipimoxului este bine caracterizat. Majoritatea evenimentelor adverse identificate sunt deja reflectate în informațiile referitoare la produs pentru acipimox și PRAC a considerat că datele disponibile nu au identificat nicio informație nouă privind siguranța care să aibă impact asupra raportului beneficiu-risc al acipimoxului, cu excepția unui risc potențial de toxicitate musculară, care a fost abordat prin adăugarea unei atenționări în informațiile referitoare la produs.

De asemenea, PRAC a ținut cont de punctele de vedere ale experților europeni care au fost consultați în cadrul unei reuniuni ad-hoc a experților, conform cărora acipimoxul are un rol important în terapia de scădere a valorilor lipidelor în condiții și în indicații bine definite, cum este tratamentul hipertrigliceridemiei severe, însă doar sub formă de medicament terapeutic de linia a doua sau a treia. De asemenea, PRAC a notat că, în conformitate cu punctele de vedere ale experților, datele disponibile actuale nu au avut niciun impact major asupra profilului de siguranță al acipimoxului.

În urma analizării tuturor datelor disponibile, inclusiv a studiilor și publicațiilor referitoare la acipimox, precum și a datelor privind substanța înrudită, acidul nicotinic, inclusiv în urma analizării datelor din studiile AIM-HIGH și HPS2-THRIVE, PRAC a considerat că eficacitatea acipimox în tratamentul anumitor tulburări ale metabolismului lipidic a fost demonstrată și că, prin urmare, acipimoxul rămâne un tratament alternativ în gestionarea terapeutică a tulburărilor metabolismului lipidic care se caracterizează prin concentrații plasmatice ridicate ale trigliceridelor (hiperlipoproteinemie de tip IV, conform clasificării Fredrickson) sau atât ale trigliceridelor, cât și ale colesterolului (hiperlipoproteinemie de tip IIb, conform clasificării Fredrickson). Cu toate acestea, având în vedere datele disponibile, precum și utilizarea actuală a produsului, și pe baza recomandărilor experților, PRAC a considerat că acipimoxul trebuie utilizat doar pentru scăderea valorilor trigliceridelor la pacienții care fie nu tolerează statinele sau fibratii, fie nu ating valoarea trigliceridelor stabilită ca obiectiv prin monoterapia cu statine sau cu fibratii și, prin urmare, la acești pacienți, medicamentul trebuie utilizat ca tratament alternativ sau adjuvant pentru scăderea valorilor trigliceridelor. Prin urmare, PRAC a revizuit indicația în acest sens.

Concluzie generală

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al produselor care conțin acipimox rămâne favorabil în condiții normale de utilizare, sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la produs.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura inițiată de Danemarca în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, care a rezultat din datele legate de farmacovigilență pentru acidul nicotinic și substanțele înrudite, și a hotărât restrângerea domeniului de aplicare a procedurii la produsele care conțin acipimox, singura substanță înrudită cu acidul nicotinic cu doză mare indicată pentru tratamentul tulburărilor metabolismului lipidic care este autorizată în UE;

- PRAC a evaluat totalitatea datelor disponibile, inclusiv datele provenite din studii și publicații privind acipimox, răspunsurile deținătorului autorizației de punere pe piață, precum și datele relevante referitoare la acidul nicotinic, inclusiv datele din studiile AIM-HIGH și HPS2-THRIVE;
- PRAC a considerat că acipimoxul este eficace pentru scăderea valorilor trigliceridelor la pacienții cu hipertrigliceridemie (hiperlipoproteinemie de tip IV, conform clasificării Fredrickson) și la cei cu hipercolesterolemie (hiperlipoproteinemie de tip IIb, conform clasificării Fredrickson), însă doar pe baza dovezilor disponibile care cuprind informații medicale actuale cu privire la utilizarea acipimoxului, sub formă de medicament terapeutic de linia a doua sau a treia, la pacienții care nu au răspuns adecvat la alte tratamente, cum ar fi terapia cu statine sau fibrati;
- PRAC a considerat că datele disponibile privind siguranța au identificat un risc potențial de toxicitate musculară, pentru care a fost adăugată o atenționare în informațiile referitoare la produs.

În consecință, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin acipimox, identificate în Anexa I, rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la produs. Prin urmare, în urma analizării acestui aspect, PRAC a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin acipimox.

După ce a analizat recomandarea PRAC din data de 7 noiembrie 2013, în temeiul articolului 107k din Directiva 2001/83/CE, CMDh a adoptat o poziție privind modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor care conțin acipimox pentru care punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectele sunt stabilite în Anexa III.