

## **Приложение I**

**Научни заключения и основания за временно спиране на разрешението за употреба, представено от Европейската агенция по лекарствата**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## Научни заключения

### Цялостно обобщение на научната оценка на никотинова киселина/ларопипрант

Никотинова киселина/ларопипрант (разрешен в ЕС като Tredaptive, Trevaclyn и Pelzont) е показан за лечение на дислипидемия, особено при възрастни пациенти с комбинирана смесена дислипидемия и при възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемия, в комбинация с HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици), когато понижаващият холестерола ефект на монотерапията с HMG-CoA редуктазен инхибитор е недостатъчен. Може да се използва като монотерапия при пациенти, при които HMG-CoA редуктазните инхибитори се считат за неподходящи или не се понасят добре. Продуктът е разрешен под формата на таблетки с модифицирано освобождаване, съдържащи 1000 mg никотинова киселина и 20 mg ларопипрант.

Като част от дейностите по проследяване на лекарствената безопасност, включени в първия план за управление на риска, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) се съгласява да съобщи резултатите от рандомизирано клинично проучване (HPS2-THRIVE<sup>1</sup>), предназначено да оцени по-голямата полза от никотинова киселина/ларопипрант в сравнение с плацебо като допълнение към лечението със симвастатин 40 mg, със или без прием на езетимиб. Проучването HPS2-THRIVE е проведено от звеното за провеждане на клинични изпитвания (Clinical Trial Service Unit) в Университета в Оксфорд и е финансирано от притежателя на разрешението за употреба. В края на декември 2012 г. ПРУ представя за преглед достъпните предварителни резултати от проучването. Наличните доказателства, предоставени от ПРУ в писмена форма и при устно обяснение, са разгледани от Комитета за оценка на риска в областта на проследяване на лекарствената безопасност (PRAC).

Преди това налични данни за ларопипрант/никотинова киселина, включват девет проучвания с общо 5782 пациенти, приемащи лекарството. Проучванията не са предназначени да оценяват сърдечни ефекти, но е отбелязано, че сериозни сърдечни нарушения са наблюдавани по-често в групата, приемаща никотинова киселина/ларопипрант, в сравнение с тази на плацебо. Идентифицираните рискове са отразени в информацията за продукта и плана за управление на риска и включват миопатия, непоносимост към глюкоза и нарушена функция на черния дроб. Очаква се важна липсваща информация, като ефектите от продължителна експозиция, кървене и тромботични сърдечносъдови инциденти, да бъде изяснена чрез рутинна практика по проследяване на лекарствената безопасност и чрез наблюдение на пациентите в клиничните изпитвания, по-специално проучването HPS2-THRIVE.

Проучването HPS2-THRIVE е много голямо рандомизирано изпитване, включващо 25 673 пациенти, за които се счита, че са с най-висок риск от сърдечносъдови инциденти. При медианно проследяване в продължение на 3,9 години лечението с никотинова киселина/ларопипрант, сравнено с плацебо, не постига своята първична крайна точка. По тази причина според PRAC резултатите показват, че като добавка към лечението със статини никотинова киселина/ларопипрант няма допълнителна ефикасност по отношение на резултата за сърдечносъдовата система.

По отношение на наблюдаваните рискове има и неоспорими нови неблагоприятни сигнали относно безопасността. Налице е статистически значимо увеличение в честотата на нефаталните сериозни нежелани събития в групата на никотинова киселина/ларопипрант (проучвано лекарство) в сравнение с плацебо групата. Това увеличение се дължи на разликите, наблюдавани в честотата на НЛР по системо-органен клас по отношение на кръвта и лимфната система, стомашно-чревната система, инфекции, метаболизъм, мускулно-скелетна система, респираторна

<sup>1</sup> HPS2-THRIVE: Проучване 2 за предпазване на сърцето – Лечение на HDL (липопротеини с висока плътност) за намаляване на случаите на съдови инциденти.

система и кожа, всички от които в полза на плацебо. Въз основа на познатия профил на безопасност на продукта някои нежелани събития са очаквани, като повишаване на трансаминазите, миопатия, някои кожни и стомашно-чревни събития и нарушен глюкозен толеранс. Новата неочаквано висока честота на кървене и инфекции в групата на проучваното лекарство в сравнение с плацебо групата обаче буди безпокойство. Рискът от нарушения на кръвта и лимфната система е по-голям в групата на изпитваното лекарство в сравнение с плацебо групата.

Въпреки че в HPS2-THRIVE изборът на проучваната популация не е въз основа на високи нива на LDL холестерола, се счита, че наблюдаваните при 25 673 пациенти резултати имат отношение към понастоящем одобреното показание, тъй като липсват доказателства, предполагащи, че пациентите, които в момента са показани за лечение с никотинова киселина/ларопипрант, ще бъдат защитени от нежеланите събития, наблюдавани в проучване HPS2-THRIVE. В допълнение, неспособността на проучването HPS2-THRIVE да отговори на първичните крайни точки за ефикасност, повдига сериозни опасения по отношение на ефикасността на никотинова киселина/ларопипрант в посочената популация пациенти, тъй като се очаква припокриване между тази популация и популациите от проучването.

PRAC заключава, че данните от проучване HPS2-THRIVE потвърждават по-рано познатия профил на безопасност на никотинова киселина/ларопипрант и допълнително разкриват нови проблеми по отношение на безопасността. Като се има предвид липсата на клинично значима ефикасност и отрицателният профил на безопасност (включително новоидентифицираните сериозни проблеми по отношение на безопасността), свързани с използването на никотинова киселина/ларопипрант, PRAC счита, че съотношението полза/риск е изместено към отрицателно. Освен това притежателят на разрешението за употреба не е идентифицирал или предложил допълнителни мерки за минимизиране на риска, за да се сведат до минимум новоидентифицираните опасения за безопасността.

PRAC издава препоръка към CHMP на 10 януари 2013 г.

### **Общо заключение**

След като се запозна с гореизложеното, CHMP счита за неблагоприятно съотношението полза/риск за никотинова киселина/ларопипрант в одобреното показание и препоръчва временно спиране на разрешението за употреба на продукти, съдържащи ларопипрант/никотинова киселина.

За да бъде отменено временното спиране, ПРУ трябва да предостави убедителни данни за идентифициране на популация от пациенти, при която може да се докаже ефикасността на никотинова киселина/ларопипрант и при която ползите ясно превишават рисковете, като се вземат предвид новоидентифицираните рискове от проучването HPS2-THRIVE.

### **Основания за становището на CHMP**

Като се има предвид, че

- CHMP разглежда нотификацията по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за никотинова киселина/ларопипрант (одобрен в ЕС като Tredaptive, Trevaclyn и Pelzont), предприета от Европейската комисия,
- CHMP разглежда съвкупността от наличните данни за ларопипрант/никотинова киселина, включително новите предварителни данни от проучването HPS2-THRIVE, които не са били на разположение по време на първоначалното разрешение за употреба, отговорите на ПРУ, оценката на PRAC и обсъждането в рамките на CHMP,

- CHMP счита, че неспособността на проучването HPS2-THRIVE да отговори на първичните крайни точки за ефикасност, повдига сериозни опасения по отношение на ефикасността на лароипрант/никотинова киселина,
- CHMP заключава, че статистически значимото увеличение в честотата на сериозните нежелани събития, наблюдавани в групата, приемаща никотинова киселина/лароипрант, в сравнение с плацебо групата на проучване HPS2-THRIVE буди сериозно безпокойство,
- CHMP отбелязва, че към момента не могат да се препоръчат допълнителни мерки за минимизиране на риска,
- Поради това CHMP счита, че въз основа на настоящите данни не може да бъде идентифицирана популация от пациенти, при която съотношението полза/риск за никотинова киселина/лароипрант е очевидно благоприятно.

CHMP заключава, че съотношението полза/риск на никотинова киселина/лароипрант е неблагоприятно засегнато от резултатите от проучването HPS2-THRIVE и не се счита повече за благоприятно.

Съгласно разпоредбите, предвидени в член 20 от Регламент (ЕО) № 126/2004, CHMP препоръчва временно спиране на разрешенията за употреба на никотинова киселина/лароипрант (вж. Приложение А).

За отмяна на временното спиране ПРУ трябва да предостави убедителни данни за идентифициране на популация от пациенти, при която може да се докаже ефикасността на никотинова киселина/лароипрант и при която ползата ясно превишава рисковете, като се вземат предвид новоидентифицираните рискове от проучването HPS2-THRIVE (вж. Приложение II).

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

## **Приложение II**

**Условия за отмяна на временното спиране**

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

**Условия за отмяна на временното спиране**

За да бъде отменено временното спиране, притежателят на разрешението за употреба на никотинова киселина/лароипрант трябва да предостави следното:

Убедителни данни за идентифициране на популация от пациенти, при която може да се докаже ефикасността на никотинова киселина/лароипрант и при която ползата ясно превишава рисковете, като се вземат предвид новоидентифицираните рискове от проучването HPS2-THRIVE.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба