

Příloha I

**Vědecké závěry a zdůvodnění pozastavení rozhodnutí o registraci
předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky**

Přípavek již není registrován

Vědecké závěry

Celkový souhrn vědeckého hodnocení kyseliny nikotinové / laropirantu

Kyselina nikotinová / laropirant (registrované v EU jako přípravky Tredaptive, Trevaclyn a Pelzont) jsou indikovány k léčbě dyslipidémie, zvláště u dospělých pacientů s kombinovanou smíšenou dyslipidémií a u dospělých pacientů s primární hypercholesterolémií v kombinaci s inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny), pokud není účinek monoterapie inhibitory HMG-CoA reduktázy na snižování cholesterolu dostatečný. Mohou se používat jako monoterapie pouze u pacientů, u kterých nejsou považovány inhibitory HMG-CoA reduktázy za vhodné nebo u kterých nejsou snášeny. Přípravek je registrován ve formě tablet s modifikovaným uvolňováním, které obsahují 1 000 mg kyseliny nikotinové a 20 mg laropirantu.

Jako součást činností v rámci farmakovigilance zařazených do upraveného plánu řízení rizik souhlasil držitel rozhodnutí o registraci s tím, že předloží zprávu z randomizované klinické studie (HPS2-THRIVE¹) určené k hodnocení výše přínosu kyseliny nikotinové / laropirantu oproti placebo jako léčivu přidanému k terapii simvastatinem 40 mg s ezetimibem nebo bez něj. Studie HPS2-THRIVE byla provedena jednotkou Clinical Trial Service Unit na oxfordské univerzitě (University of Oxford) a byla financována držitelem rozhodnutí o registraci. Předběžné výsledky této studie jsou nyní k dispozici a na konci prosince 2012 byly předloženy držitelem rozhodnutí o registraci k přezkoumání. Dostupné podklady poskytnuté písemně držitelem rozhodnutí o registraci i ústní vysvětlení byly přezkoumány Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv (PRAC).

Dříve dostupné údaje o laropirantu / kyselině nikotinové zahrnují devět studií, ve kterých bylo tomuto léčivu exponováno celkem 5 782 pacientů. Studie nebyly navrženy k hodnocení kardiovaskulárních účinků, ale bylo zaznamenáno, že závažné kardiovaskulární poruchy se u skupiny s kyselinou nikotinovou / laropirantem objevovaly ve srovnání s placebem častěji. Zjištěná rizika byla zohledněna v informacích o přípravku a plánu řízení rizik a zahrnovala myopatii, nesnášenlivost glukózy a abnormální jaterní funkce. Očekávalo se, že důležité chybějící informace, jako jsou účinky dlouhodobé expozice, krvácení a trombotické kardiovaskulární příhody, budou objasněny v rámci běžné farmakovigilance a prostřednictvím sledování pacientů v klinických studiích, zvláště ve studii HPS2-THRIVE.

Studie HPS2-THRIVE je velmi rozsáhlou randomizovanou studií, do které bylo zařazeno 25 673 pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod. Po mediánu sledování 3,9 let nebylo léčbou kyselinou nikotinovou / laropirantem ve srovnání s placebem dosaženo primárního koncového bodu. Výbor PRAC byl proto toho názoru, že výsledky prokazují, že kyselina nikotinová / laropirant ve formě léčiva přidaného ke stávající terapii statiny nejsou dále účinné ve smyslu kardiovaskulárních výsledků.

S ohledem na pozorovaná rizika se také vyskytly nové, silné nežádoucí bezpečnostní signály. Vyskytoval se statisticky významný vzestup incidence nefatálních závažných nežádoucích příhod ve skupině s kyselinou nikotinovou / laropirantem (sledované léčivo) ve srovnání se skupinou s placebem. Tento vzestup způsobily rozdíly pozorované v následujících třídách orgánových systémů: krev a lymfatický systém, gastrointestinální systém, infekce, metabolismus, muskuloskeletární systém, respirační systém a kůže, které svědčily všechny ve prospěch placeba. Na základě známého bezpečnostního profilu přípravku byly očekávány určité nežádoucí příhody, např. vzestup transamináz, myopatie, určité kožní a gastrointestinální příhody a narušená glukózová tolerance. Obavu nicméně nově způsobuje neočekávaná vyšší incidence krvácení a infekcí ve skupině se sledovaným léčivem ve srovnání se skupinou s placebem. Riziko krevních a lymfatických poruch bylo ve skupině se sledovaným léčivem ve srovnání se skupinou s placebem také vyšší.

¹ HPS2-THRIVE: Studie na ochranu srdce 2 – Léčba HDL (lipoprotein o vysoké hustotě) ke snížení incidence cévních příhod.

Ačkoli populace sledovaná ve studii HPS2-THRIVE nebyla vybírána na základě vysokých hladin LDL cholesterolu, jsou výsledky týkající se bezpečnosti získané u 25 673 pacientů považovány za významné i pro stávající schválenou indikaci, protože žádné důkazy nenaznačují, že by pacienti v současnosti indikovaní k léčbě kyselinou nikotinovou / laropiprantem byli chráněni před nežádoucími příhodami pozorovanými ve studii HPS2-THRIVE. To, že ve studii HPS2-THRIVE nebyly splněny primární koncové body účinnosti, navíc vyvolalo řadu závažných obav týkajících se účinnosti kyseliny nikotinové / laropiprantu v indikované populaci pacientů, protože mezi touto populací a sledovanými populacemi je očekáván překryv.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že údaje ze studie HPS2-THRIVE potvrzují dříve známý bezpečnostní profil kyseliny nikotinové / laropiprantu a odhalují dále nová bezpečnostní rizika. Vzhledem k absenci klinicky významné účinnosti a negativnímu bezpečnostnímu profilu (včetně nově zjištěných závažných bezpečnostních rizik) spojených s použitím kyseliny nikotinové / laropiprantu je výbor PRAC toho názoru, že se poměr přínosů a rizik posunul směrem k negativním hodnotám. Držitel rozhodnutí o registraci navíc neidentifikoval ani nenavrhl žádná další opatření k minimalizaci nově zjištěných bezpečnostních rizik.

Výbor PRAC vydal své doporučení výboru CHMP dne 10. ledna 2013.

Celkový závěr

Vzhledem k výše zmíněným skutečnostem je výbor CHMP toho názoru, že poměr přínosů a rizik pro kyselinu nikotinovou / laropiprant není ve schválené indikaci příznivý, a doporučil pozastavit registraci přípravků obsahujících laropiprant / kyselinu nikotinovou.

Aby bylo pozastavení zrušeno, bude muset držitel rozhodnutí o registraci, vzhledem k novým rizikům zjištěným ve studii HPS2-THRIVE, poskytnout přesvědčivé údaje k identifikaci populace pacientů, ve které lze prokázat účinnost kyseliny nikotinové / laropiprantu a ve které přínosy jasně převyšují rizika.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu že:

- výbor CHMP vzal v úvahu oznámení dle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro kyselinu nikotinovou / laropiprant (registrované v EU jako přípravky Tredaptive, Trevaclyn a Pelzont) zahájené Evropskou komisí;
- výbor CHMP zvažoval veškeré údaje, které byly pro kyselinu nikotinovou / laropiprant k dispozici, včetně nových předběžných údajů ze studie HPS2-THRIVE, které nebyly k dispozici v době původní registrace, odpovědi držitele rozhodnutí o registraci, hodnocení výboru PRAC a diskuzí v rámci výboru CHMP;
- výbor CHMP vzal v úvahu, že nedosažení primárních koncových bodů účinnosti ve studii HPS2-THRIVE zakládá závažné obavy týkající se účinnosti laropiprantu / kyseliny nikotinové;
- výbor CHMP dospěl k závěru, že statisticky významný vzestup incidence závažných nežádoucích příhod pozorovaný ve studii HPS2-THRIVE ve skupině s kyselinou nikotinovou / laropiprantem ve srovnání se skupinou s placebem zakládá závažná bezpečnostní rizika;
- výbor CHMP konstatoval, že v tomto časovém okamžiku nelze doporučit žádná další opatření pro minimalizaci rizik;
- výbor CHMP proto vzal v úvahu, že na základě současných údajů nelze identifikovat populaci pacientů, u kterých by byl poměr přínosů a rizik kyseliny nikotinové / laropiprantu jasně příznivý;

výbor CHMP proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik kyseliny nikotinové / laropirantu je negativně ovlivněn výsledky studie HPS2-THRIVE a nelze ho nadále považovat za příznivý.

Podle opatření dle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 doporučil výbor CHMP pozastavit registraci kyseliny nikotinové / laropirantu (viz příloha A).

Aby bylo pozastavení zrušeno, bude muset držitel rozhodnutí o registraci, vzhledem k novým rizikům zjištěným ve studii HPS2-THRIVE (viz příloha II), poskytnout přesvědčivé údaje k identifikaci populace pacientů, ve které lze prokázat účinnost kyseliny nikotinové / laropirantu a ve které přínosy jasně převyšují rizika.

Přípavek již není registrován

Příloha II

Podmínky pro ukončení pozastavení

Přípavek již není registrován

Podmínky pro ukončení pozastavení

Aby bylo pozastavení zrušeno, musí žadatel rozhodnutí o registraci pro kyselinu nikotinovou / laropirant poskytnout následující:

přesvědčivé údaje k identifikaci populace pacientů, ve které lze, vzhledem k novým rizikům zjištěným ve studii HPS2-THRIVE, prokázat účinnost kyseliny nikotinové / laropirantu a ve které přínosy jasně převyšují rizika.

Přípavek již není registrován