

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human)) har gennemgået PRAC's nedenstående anbefaling af 7. november 2013 for lægemidler indeholdende stoffer beslægtet med nicotinsyre (acipimox), der er indiceret til behandling af lipidforstyrrelser.

PRAC's anbefaling

Den 19. december 2012 blev Det Europæiske Lægemiddelagentur gjort opmærksom på de indledende resultater af en stor randomiseret klinisk undersøgelse (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events - HPS2-THRIVE), der var beregnet til at fastlægge den supplerende fordel af en depotformulering af nicotinsyre (ERN)/laropiprant (LRPT) i forhold til placebo hos mere end 25 673 højrisikopatienter. De indledende resultater af HPS2-THRIVE-undersøgelsen viste, at undersøgelsen ikke nåede sit primære endepunkt (reduktion af risiko for større vaskulære hændelser såsom hjerteanfald og slagtilfælde), og at der var en statistisk signifikant stigning i forekomsten af ikke-fatale, men alvorlige bivirkninger i gruppen på nicotinsyre/laropiprant i forhold til placebogruppen. Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC) gennemgik alle foreliggende data for at vurdere de nævnte sikkerhedsmæssige problemer og betydningen heraf for benefit/risk-forholdet for de centralt godkendte kombinationsprodukter Tredaptive, Trevaclyn og Pelzont. Som resultat af gennemgangen anbefalede PRAC suspendering af markedsføringstilladelserne for disse produkter. Efter gennemførelsen af disse procedurer var PRAC af den opfattelse, at betænkelighederne vedrørende kombinationsprodukterne også kan være relevante for monokomponentprodukterne, hvorfor Sundhedsstyrelsen i Danmark indledte en gennemgang i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for at vurdere betydningen af dataene fra HPS2-THRIVE for benefit/risk-forholdet for disse produkter og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for dem burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages, og om udlevering af lægemidlet burde forbydes. Efter gennemgang af listen over EU-produkter indeholdende nicotinsyre eller stoffer beslægtet hermed bemærkede PRAC, at acipimox er det eneste højdosismiddel, der stadig er godkendt i EU til lipidforstyrrelser, hvorfor proceduren blev indskrænket til produkter indeholdende acipimox.

PRAC fandt oplysningerne om den kliniske udvikling af acipimox meget begrænsede, og bemærkede, at der ikke var udført undersøgelser af de kliniske udfald. Alligevel fandt PRAC, at virkningen af acipimox var godtgjort til at sænke blodlipiderne hos patienter med visse former for hyperlipoproteinæmi. På grundlag af de foreliggende data fandtes acipimox at være effektivt til at sænke triglyceridniveauet hos patienter med hypertriglyceridæmi (hyperlipoproteinæmi Fredrickson type IV) og signifikant superiort over placebo hos patienter med hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi (hyperlipoproteinæmi Fredrickson type IIb). Det bemærkedes, at acipimox var særlig nyttigt hos patienter, der enten ikke tåler et statin eller ikke opnår målværdierne for triglycerider med statinbehandling alene, og at det derfor kunne anvendes som et alternativ eller supplement for at sænke triglyceridniveauet hos sådanne patienter. PRAC vedtog desuden, at acipimox ikke burde være indiceret til at øge HDL-C eller til kardiovaskulær profylakse i henhold til de nyere data, der rejser tvivl om sammenhængen mellem forhøjelse af HDL-C-niveauet og nedsættelse af kardiovaskulær sygdomsrisiko. Dette blev afspejlet i produktinformationen, så denne informerer sundhedspersoner og patienter tilstrækkeligt herom.

De foreliggende sikkerhedsdata for acipimox, herunder data om nicotinsyre fra HPS2-THRIVE, viste, at sikkerhedsprofilen af acipimox er velkarakteriseret. Størstedelen af de fundne bivirkninger afspejler sig i forvejen i produktinformationen for acipimox, og PRAC fandt, at de foreliggende data ikke viste nye sikkerhedsoplysninger af betydning for benefit/risk-forholdet for acipimox bortset en potentiel risiko for muskeltoksicitet, der blev taget i betragtning med tilføjelse af en advarsel i produktinformationen.

PRAC tog desuden hensyn til synspunkterne hos de europæiske eksperter, der blev rådspurgt på et ad hoc-ekspertmøde, ifølge hvilke acipimox har en rolle som lipidsænkende behandling under forudsætning af veldefinerede rammer og indikationer såsom behandling af svær hypertriglyceridæmi, men kun som andet- eller tredjevalg. PRAC bemærkede endvidere, at de foreliggende data ifølge eksperterne ikke havde større betydning for sikkerhedsprofilen af acipimox.

Efter gennemgang af alle foreliggende data, herunder undersøgelser og publikationer om acipimox og data om det beslægtede stof nicotinsyre, herunder AIM-HIGH- og HPS2-THRIVE-undersøgelserne, fandt PRAC, at virkningen af acipimox til behandling af visse veldefinerede lipidforstyrrelser var godtgjort, og at acipimox derfor fortsat er et behandlingsalternativ ved lipidforstyrrelser karakteriseret af forhøjet plasmaniveau af triglycerider (hyperlipoproteinæmi Fredrickson type IV) eller af både triglycerider og kolesterol (hyperlipoproteinæmi Fredrickson type Iib). Ud fra de foreliggende data samt produktets nuværende anvendelse og på grundlag af råd fra eksperterne var PRAC imidlertid den opfattelse, at acipimox kun bør anvendes til nedsættelse af triglyceridniveauet hos patienter, der enten ikke tåler statin eller fibrater, eller som ikke opnår målværdierne for triglycerider med statin eller fibrater alene, hvorfor det bør anvendes som et alternativ eller supplement til at nedsætte triglyceridniveauet hos sådanne patienter. PRAC reviderede derfor indikationen i henhold hertil.

Samlet konklusion

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende acipimox fortsat er positivt ved normale anvendelsesbetingelser under forudsætning af de vedtagne ændringer af produktinformationen.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC vurderede den procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, der var foranlediget af lægemiddelovervågningsdata for nicotinsyre og beslægtede stoffer og var indledt af Danmark, og besluttede at indskrænke proceduren til produkter indeholdende acipimox, der er det eneste højdosismiddel beslægtet med nicotinsyre, som er godkendt til lipidforstyrrelser i EU,
- PRAC gennemgik alle foreliggende data, herunder undersøgelser og publikationer om acipimox, besvarelserne fra markedsføringstilladelsesindehaveren samt relevante data om nicotinsyre, herunder AIM-HIGH- og HPS2-THRIVE-undersøgelserne,
- PRAC fandt, at acipimox er effektivt til at nedsætte triglyceridindholdet hos patienter med hypertriglyceridæmi (hyperlipoproteinæmi Fredrickson type IV) og med hyperkolesterolæmi og hypertriglyceridæmi (hyperlipoproteinæmi Fredrickson type Iib), men – på grundlag af den foreliggende evidens, herunder den nuværende kendskab til anvendelsen af acipimox – kun som andet- eller tredjevalg hos patienter, der ikke har responderet tilfredsstillende på andre midler såsom statin eller fibrater,

- PRAC fandt, at de foreliggende sikkerhedsdata viste potentiel risiko for muskeltoksicitet, hvorfor der blev tilføjet en advarsel til produktinformationen,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for de i bilag I nævnte lægemidler indeholdende acipimox fortsat er positivt under forudsætning af de vedtagne ændringer af produktinformationen. Efter gennemgang af sagen anbefalede PRAC derfor ændring af markedsføringstilladelsen for produkter indeholdende acipimox.

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling af 7. november 2013 tog CMDh i henhold til artikel 107k i direktiv 2000/83/EF stilling til ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne for acipimox, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlerne fremgår af bilag III.