

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for suspendering af
markedsføringstilladelsen fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af nikotinsyre/laropirant

Nikotinsyre/laropirant (godkendt i EU under navnene Tredaptive, Trevaclyn og Pelzont) er indiceret til behandling af dyslipidæmi hos voksne, navnlig kombineret blandet dyslipidæmi, samt, kombineret med HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner), primær hyperkolesterolemie hos voksne, når der ikke kan opnås tilstrækkelig kolesterolsænkende virkning ved monoterapi med HMG-CoA reduktasehæmmere. Som monoterapi kan det kun anvendes til patienter, hos hvem HMG-CoA-reduktasehæmmere ikke har virkning eller ikke tåles. Produktet er godkendt som tabletter med modificeret udløsning, der indeholder 1 000 mg nikotinsyre og 1 000 mg laropirant.

Som led i den lægemiddelovervågning, der indgår i den vedtagne risikostyringsplan, forpligtede markedsføringstilladelsesindehaveren sig til at indberette resultaterne af en randomiseret klinisk undersøgelse (HPS2-THRIVE¹) med henblik på, i sammenligning med placebo, at vurdere fordelene ved anvendelse af nikotinsyre/laropirant som tillægsbehandling til simvastatin, 40 mg, med eller uden ezetimib. HPS2-THRIVE-undersøgelsen blev udført af Oxford-universitetets Clinical Trial Service Unit og var finansieret af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Undersøgelsens foreløbige resultater blev indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelse ved udgangen af december 2012. De foreliggende data, som markedsføringstilladelsesindehaveren havde redegjort for skriftligt og mundtligt, blev gennemgået af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC).

De allerede foreliggende data om laropirant/nikotinsyre bestod af ni undersøgelser, hvor i alt 5 782 patienter blev eksponeret for lægemidlet. Undersøgelserne var ikke tilrettelagt med henblik på vurdering af kardiale virkninger, men det bemærkedes, at alvorlige kardiale sygdomme forekom oftere i nikotinsyre/laropirant-gruppen end i placebogruppen. De konstaterede risici afspejlede sig i produktinformationen og risikostyringsplanen og bestod i myopati, glukoseintolerance og abnorm leverfunktion. Vigtige manglende oplysninger, såsom virkninger af langtidseksponering og forekomst af blødningsepisoder og trombotiske kardiovaskulære hændelser, forventedes at fremgå af rutinemæssig lægemiddelovervågning og af overvågning af patienterne i de kliniske undersøgelser, navnlig HPS2-THRIVE-undersøgelsen.

HPS2-THRIVE-undersøgelsen var en meget stor randomiseret undersøgelse, der omfattede 25 673 patienter, som blev anset for at have høj risiko for kardiovaskulære hændelser. I løbet af opfølgningsperioden, der havde en median varighed på 3,9 år, resulterede behandling med nikotinsyre/laropirant ikke i opfyldelse af det primære endepunkt ved sammenligning med placebo. PRAC fandt derfor, at resultaterne viser, at nikotinsyre/laropirant ikke har yderligere virkning på kardiovaskulært udfald som tillægsbehandling til statiner.

Hvad angår de iagttagne risici var der desuden stærke nye negative sikkerhedssignaler. Der var en statistisk signifikant større forekomst af ikke-fatale bivirkninger i grupperne behandlet med nikotinsyre/laropirant (forsøgslægemidlet) end i placebogruppen. Forskellene vedrørte navnlig systemorganklasserne blod og lymfesystem, mave-tarmkanalen, infektioner, metabolisme, muskuloskeletale system, luftveje og hud og var alle til fordel for placebo. Nogle af bivirkningerne var forventelige ud fra produktets kendte sikkerhedsprofil, således forhøjede transaminaser, myopati, visse bivirkninger fra huden og mave-tarmkanalen samt nedsat glukosetolerance. Den uventede nye højere forekomst af blødninger og infektioner hos den gruppe, der fik forsøgslægemidlet, end i placebogruppen, gav imidlertid anledning til betænkelighed. Risikoen for blod- og lymfesygdomme var større i den gruppe, der fik forsøgslægemidlet, end i placebogruppen.

¹ HPS2-THRIVE: Hjertebeskyttelsesundersøgelse 2 – Behandling af HDL (højdensitetslipoprotein) for at minimere forekomsten af vaskulære hændelser.

Skønt den undersøgte population i HPS2-THRIVE ECHA ikke var udvalgt på grundlag af højt LDL-kolesterolstal, blev de iagttagne sikkerhedsresultater hos de 25 673 patienter anset for relevante for den aktuelt godkendte indikation, da der ikke er evidens for, at de patienter, som nikotinsyre/laropiprant aktuelt er indiceret til, vil være beskyttet mod de bivirkninger, der ses i HPS2-THRIVE-undersøgelsen. HPS2-THRIVE-undersøgelsens manglende succes med at opfylde de primære endepunkter for virkning rejser desuden alvorlige betænkeligheder vedrørende virkningen af nikotinsyre/laropiprant til den indicerede patientpopulation, da der må forventes overlapning mellem denne og de undersøgte populationer.

PRAC konkluderede, at data fra HPS2-THRIVE-undersøgelsen har bekræftet den allerede kendte sikkerhedsprofil af nikotinsyre/laropiprant og desuden afsløret nye sikkerhedsmæssige betænkeligheder. I betragtning af den manglende klinisk relevante virkning og den negative sikkerhedsprofil (herunder de nylige konstaterede alvorlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder), der er forbundet med anvendelse af nikotinsyre/laropiprant, fandt PRAC benefit/risk-forholdet forrykket i negativ retning. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har desuden ikke fundet eller foreslået yderligere risikominimeringsforanstaltninger med henblik på de nyligt konstaterede sikkerhedsmæssige betænkeligheder. Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning fremsatte en anbefaling til CHMP den 10. januar 2013.

Samlet konklusion

På baggrund af alt det ovenfor anførte fandt CHMP, at benefit/risk-forholdet for nikotinsyre/laropiprant ikke er positivt til den ansøgte indikation, og anbefaler suspendering af markedsføringstilladelsen for produkter indeholdende laropiprant/nikotinsyre.

For at opnå ophævelse af suspenderingen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge overbevisende data, der godtgør virkningen af nikotinsyre/laropiprant og godtgør, at fordelene klart overstiger risiciene, herunder de nye risici, der er konstateret i HPS2-THRIVE-undersøgelsen.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP behandlede den procedure, som var indledt af Europa-Kommissionen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, for nikotinsyre/laropiprant (i EU godkendt under navnene Tredaptive, Trevaclyn og Pelzont),
- CHMP tog hensyn til samtlige foreliggende data vedrørende laropiprant/nikotinsyre, herunder de nye foreløbige data fra HPS2-THRIVE-undersøgelsen, der ikke forelå på tidspunktet for den oprindelige godkendelse, besvarelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, vurderingen foretaget af Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning samt drøftelserne i CHMP,
- CHMP fandt, at den manglende opfyldelse af de primære endepunkter for virkning i HPS2-THRIVE-undersøgelsen rejser alvorlige betænkeligheder vedrørende virkningen af laropiprant/nikotinsyre,
- CHMP konkluderede, at den statistisk signifikant højere forekomst af alvorlige bivirkninger hos gruppen på nikotinsyre/laropiprant end hos placebogruppen i HPS2-THRIVE-undersøgelsen giver anledning til alvorlige betænkeligheder,
- CHMP bemærkede, at der på nuværende tidspunkt ikke kunne anbefales yderligere risikominimeringsforanstaltninger,
- CHMP fandt derfor, at der på grundlag af de foreliggende data ikke kan udpeges en patientpopulation, hos hvilken nikotinsyre/laropiprant har et klart gunstigt benefit/risk-forhold,

konkluderede CHMP, at resultaterne af HPS2-THRIVE-undersøgelsen betyder, at benefit/risk-forholdet for nikotinsyre/laropirant er forskubbet i negativ retning og ikke længere kan anses for gunstigt.

I henhold til bestemmelserne i artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 anbefaler CHMP suspendering af markedsføringstilladelsen for nikotinsyre/laropirant (se bilag A).

For at opnå ophævelse af suspenderingen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlægge overbevisende data, der udpeger en patientpopulation, hos hvilken virkningen af nikotinsyre/laropirant kan godtgøres, og hos hvilken fordelene klart overstiger risiciene under hensyntagen til de nye risici, der konstateret i HPS2-THRIVE-undersøgelsen (se bilag II).

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Bilag II

Betingelser for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelsen

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg

Betingelser for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelsen

For at suspenderingen kan ophæves, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen for nikotinsyre/laropiprant forelægge følgende:

Overbevisende data, der udpeger en patientpopulation, hos hvilken virkningen af nikotinsyre/laropiprant kan godtgøres, således at fordelene klart overstiger risiciene under hensyntagen til de nye risici, der er konstateret i HPS2-THRIVE-undersøgelsen.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg