

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen
Arzneimittel-Agentur für die Aussetzung der Genehmigung für das
Inverkehrbringen**

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Nikotinsäure / Laropiprant

Nikotinsäure/Laropiprant (in der EU als Tredaptive, Trevaclyn und Pelzont zugelassen) werden für die Behandlung von Dyslipidämie, insbesondere bei erwachsenen Patienten mit kombinierter (gemischter) Dyslipidämie und bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie in Kombination mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) angewendet, wenn die cholesterinsenkende Wirkung einer Monotherapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern unzureichend ist. Als Monotherapie darf das Arzneimittel nur bei Patienten angewendet werden, für die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer als ungeeignet oder unverträglich erachtet werden. Das Arzneimittel ist als Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung zugelassen, die 1000 mg Nikotinsäure und 20 mg Laropiprant enthält.

Im Einklang mit den im verabschiedeten Risikomanagementplan enthaltenen Pharmakovigilanz-Maßnahmen willigte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ein, einen Bericht über eine randomisierte klinische Studie (HPS2-THRIVE¹) zu liefern, in dem der zunehmende Nutzen von Nikotinsäure/Laropiprant versus Placebo als Zusatztherapie zu Simvastatin 40 mg, mit oder ohne Ezetimib, bewertet werden sollte. Die HPS2-THRIVE-Studie wurde von der Abteilung für klinische Studien (Clinical Trial Service Unit) an der Universität von Oxford durchgeführt und vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen finanziert. Vorläufige Ergebnisse dieser Studie wurden nach ihrer Bereitstellung vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Ende Dezember 2012 zur Überprüfung vorgelegt. Das verfügbare Beweismaterial, das vom Inhaber der Genehmigung schriftlich und im Rahmen einer Anhörung vorgelegt wurde, wurde vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) geprüft.

Zuvor verfügbare Daten zu Laropiprant/Nikotinsäure umfassten neun Studien, in denen das Arzneimittel an insgesamt 5 782 Patienten verabreicht wurde. Obwohl die Studien nicht für die Bewertung von kardialen Wirkungen ausgelegt waren, wurde festgestellt, dass in der mit Nikotinsäure/Laropiprant behandelten Gruppe schwere Herzstörungen öfter auftraten als unter Placebo. Die festgestellten Risiken, zu denen Myopathie, Glukoseintoleranz und Leberfunktionsstörung zählen, wurden in den Produktinformationen angeführt und im Risikomanagementplan berücksichtigt. Über wichtige fehlende Informationen, wie etwa zu Wirkungen einer langfristigen Exposition und kardiovaskulären Blutungs- und Thromboseereignissen, sollte durch routinemäßige Pharmakovigilanz und Überwachung von Patienten im Rahmen von klinischen Prüfungen, insbesondere der HPS2-THRIVE-Studie Klarheit geschaffen werden.

Bei der HPS2-THRIVE-Studie handelte es sich um eine äußerst umfangreiche randomisierte klinische Prüfung, an der 25 673 Patienten teilnahmen, die als hoch gefährdet für kardiovaskuläre Ereignisse eingestuft wurden. Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 3,9 Jahren wurde der primäre Endpunkt für die Behandlung mit Nikotinsäure/Laropiprant im Vergleich zu Placebo nicht erreicht. Der PRAC vertrat daher die Auffassung, dass die Ergebnisse zeigen, dass Nikotinsäure/Laropiprant als Zusatztherapie zu Statinen im Hinblick auf das kardiovaskuläre Ergebnis keine zusätzliche Wirksamkeit besitzt.

Im Hinblick auf die beobachteten Risiken lagen zudem überzeugende neue ungünstige Sicherheitssignale vor. Es zeigte sich im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Zunahme der Häufigkeit nicht tödlicher, schwerer unerwünschter Ereignisse in der Gruppe, die mit Nikotinsäure/Laropiprant (Studienpräparat) behandelt wurde. Diese Zunahme beruhte auf Unterschieden, die in den Systemorganklassen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems,

¹ HPS2-THRIVE: Studie 2 über den Herzschutz – Behandlung von HDL (Lipoprotein hoher Dichte) zur Senkung der Häufigkeit vaskulärer Ereignisse.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen, Stoffwechselstörungen, Skelettmuskulaturerkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege und der Haut beobachtet wurden und alle zugunsten von Placebo ausfielen. Auf der Grundlage des bekannten Sicherheitsprofils des Arzneimittels wurden einige unerwünschte Ereignisse, wie etwa erhöhte Transaminasen, Myopathie, einige Haut- und gastrointestinale Ereignisse und eingeschränkte Glukosetoleranz, erwartet. Allerdings war die neue unerwartete erhöhte Inzidenz von Blutungen und Infektionen in der mit dem Studienpräparat behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe besorgniserregend. In der mit dem Studienpräparat behandelten Gruppe war das Risiko für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems im Vergleich zur Placebo-Gruppe höher.

In der mit dem Studienpräparat behandelten Gruppe wurde im Vergleich zur Placebo-Gruppe zudem eine Tendenz zu einer erhöhten Gesamtmortalität (sowohl vaskulär als auch nicht vaskulär) festgestellt.

Obwohl die in der HPS2-THRIVE-Studie untersuchte Population nicht aufgrund erhöhter LDL-Cholesterinspiegel ausgewählt wurde, betrachtete man die an den 25 673 Patienten beobachteten Sicherheitsergebnisse als relevant für das gegenwärtig genehmigte Anwendungsgebiet, da keine Beweise vorliegen, die nahelegen, dass Patienten, für die gegenwärtig eine Behandlung mit Nikotinsäure/Laropirant angezeigt ist, vor den in der HPS2-THRIVE-Studie beobachteten unerwünschten Ereignissen geschützt sein würden. Darüber hinaus war der Fehlschlag der HPS2-THRIVE-Studie bei der Erreichung der primären Wirksamkeitsendpunkte ernsthafte Bedenken in Bezug auf die Wirksamkeit von Nikotinsäure/Laropirant bei der angezeigten Patientenpopulation auf, da zwischen dieser und der Studienpopulation eine Überlappung zu erwarten ist.

Der PRAC schlussfolgerte, dass die Daten aus der HPS2-THRIVE-Studie das zuvor bekannte Sicherheitsprofil von Nikotinsäure/Laropirant bestätigten und außerdem neue Sicherheitsbedenken erkennen ließen. In Anbetracht der fehlenden klinisch relevanten Wirksamkeit und des negativen Sicherheitsprofils (einschließlich der neu erkannten ernsthaften Sicherheitsbedenken) im Zusammenhang mit der Anwendung von Nikotinsäure/Laropirant war der PRAC der Ansicht, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ verschoben hat. Darüber hinaus wurden von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung ermittelt oder vorgeschlagen, um die neu erkannten Sicherheitsbedenken zu minimieren.

Der PRAC gab am 10. Januar 2018 eine Empfehlung an den CHMP heraus.

Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung all der oben erwähnten Punkte ist der CHMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nikotinsäure/Laropirant in dem genehmigten Anwendungsgebiet nicht günstig ist, und empfiehlt die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Laropirant und Nikotinsäure enthalten.

Um die Aussetzung aufzuheben, müsste der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überzeugende Daten zur Bestimmung einer Patientenpopulation vorlegen, bei der die Wirksamkeit von Nikotinsäure/Laropirant nachgewiesen werden kann und bei der der Nutzen eindeutig die Risiken überwiegt, unter Berücksichtigung der in der HPS2-THRIVE-Studie neu ermittelten Risiken.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP berücksichtigte die Bekanntmachung des Verfahrens, das gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 von der Europäischen Kommission für Nikotinsäure/Laropirant (in der EU als Tredaptive, Trevaclyn und Pelzont zugelassen) eingeleitet wurde.

- Der CHMP berücksichtigte die gesamten Daten, die zu Laropiprant/Nikotinsäure zur Verfügung stehen, einschließlich der neuen vorläufigen Daten aus der HPS2-THRIVE-Studie, die zum Zeitpunkt der Erteilung der ursprünglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht verfügbar waren. Er berücksichtigte zudem die Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, die Bewertung des PRAC und die Erörterungen im CHMP.
- Der CHMP war der Ansicht, dass der Fehlschlag der HPS2-THRIVE-Studie bei der Erreichung der primären Wirksamkeitsendpunkte schwerwiegende Bedenken im Hinblick auf die Wirksamkeit von Laropiprant/Nikotinsäure aufwirft.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die statistisch signifikante Zunahme der Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse, die in der HPS2-THRIVE-Studie bei der mit Nikotinsäure/Laropiprant behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet wurde, ernsthafte Bedenken aufwirft.
- Der CHMP stellte fest, dass zu diesem Zeitpunkt keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung empfohlen werden können.
- Der CHMP vertrat deshalb die Auffassung, dass auf der Grundlage der gegenwärtig vorliegenden Daten keine Patientenpopulation bestimmt werden kann, bei der Nikotinsäure/Laropiprant eindeutig ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist –

gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Nikotinsäure/Laropiprant negativ von den Ergebnissen der HPS2-THRIVE-Studie beeinflusst wird und nicht mehr als günstig erachtet wird.

In Anlehnung an die Bestimmungen in Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 empfiehlt der CHMP die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Nikotinsäure/Laropiprant (siehe Anhang A).

Um die Aussetzung aufzuheben, müsste der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen überzeugende Daten zur Bestimmung einer Patientenpopulation vorlegen, bei der die Wirksamkeit von Nikotinsäure/Laropiprant nachgewiesen werden kann und bei der der Nutzen eindeutig die Risiken überwiegt, unter Berücksichtigung der in der HPS2-THRIVE-Studie neu ermittelten Risiken (siehe Anhang II).

Anhang II

Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung

Zur Aufhebung der Aussetzung muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Nikotinsäure/Laropirant Folgendes vorlegen:

Überzeugende Daten zur Bestimmung einer Patientenpopulation, bei der die Wirksamkeit von Nikotinsäure/Laropirant nachgewiesen werden kann und bei der der Nutzen eindeutig die Risiken überwiegt, unter Berücksichtigung der in der HPS2-THRIVE-Studie neu ermittelten Risiken.

Arzneimittel nicht länger zugelassen