

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του νικοτινικού οξέος/λαροπιπράντης

Το νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη (για το οποίο υπάρχει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ με τις επωνυμίες Tredaptive, Trevaclon και Pelzont) ενδείκνυται για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας, ιδίως σε ενήλικες ασθενείς που πάσχουν από συνδυασμένη μεικτή δυσλιπιδαιμία και σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, σε συνδυασμό με αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης (στατίνες), όταν η μονοθεραπεία με αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης αποδεικνύεται ανεπαρκής για τη μείωση της χοληστερόλης. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία μόνο σε περιπτώσεις που οι αναστολείς HMG-CoA ρεδουκτάσης κρίνονται ακατάλληλοι ή δεν είναι ανεκτοί από τους ασθενείς. Το προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε μορφή δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης τα οποία περιέχουν 100mg νικοτινικού οξέος και 20mg λaroπιπράντης.

Στο πλαίσιο των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης που περιλαμβάνονται στο εγκεκριμένο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) συμφώνησε να υποβάλει έκθεση σχετικά με μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (HPS2-THRIVE¹) η οποία σχεδιάστηκε με στόχο την αξιολόγηση του αυξητικού οφέλους του νικοτινικού οξέος/λαροπιπράντης έναντι εικονικού φαρμάκου ως συμπλήρωμα στη σιμβαστατίνη 40 mg, με ή χωρίς τη χορήγηση εξετιμίμπης. Η μελέτη HPS2-THRIVE διενεργήθηκε από τη μονάδα κλινικών δοκιμών (Clinical Trial Service Unit) του πανεπιστημίου της Οξφόρδης με χρηματοδότηση του ΚΑΚ. Ο ΚΑΚ υπέβαλε προς εξέταση τα διαθέσιμα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης στα τέλη Δεκεμβρίου του 2012. Οι διαθέσιμες αποδείξεις που υπέβαλε τόσο εγγράφως όσο και στο πλαίσιο προφορικής εξέτασης ελέγχθηκαν από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC).

Στα ήδη διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη λaroπιπράντη/νικοτινικό οξύ περιλαμβάνονται εννέα μελέτες στο πλαίσιο των οποίων έλαβαν το φάρμακο συνολικά 9.782 ασθενείς. Οι μελέτες δεν ήταν σχεδιασμένες κατά τρόπο ώστε να αξιολογούν τις καρδιακές επιδράσεις, επισημάνθηκε όμως ότι στην ομάδα νικοτινικού οξέος/λαροπιπράντης παρατηρήθηκαν σοβαρές καρδιακές διαταραχές με μεγαλύτερη συχνότητα απ' ό,τι με το εικονικό φάρμακο. Οι κίνδυνοι που προσδιορίστηκαν αντικατοπτρίστηκαν τόσο στις πληροφορίες του προϊόντος όσο και στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου, αφορούσαν δε μυοπάθεια, δυσανεξία στη γλυκόζη και μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Ορισμένες σημαντικές πληροφορίες (όπως οι επιδράσεις της μακροχρόνιας έκθεσης, αιμορραγία και θρομβοεμβολικά καρδιαγγειακά συμβλήματα) οι οποίες δεν ήταν ακόμη διαθέσιμες αναμενόταν να αποσαφηνιστούν μέσω τυπικών διαδικασιών φαρμακοεπαγρύπνησης και μέσω της παρακολούθησης των ασθενών που μετέχουν σε κλινικές μελέτες, ιδίως στη μελέτη HPS2-THRIVE.

Η μελέτη HPS2-THRIVE ήταν μια πολύ μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία μετείχαν 25.673 ασθενείς οι οποίοι θεωρείτο ότι διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Κατά τα 3,9 έτη της διάμεσης παρακολούθησης, η θεραπεία με νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη δεν ικανοποίησε το πρωτεύον τελικό σημείο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι το νικοτινικό οξύ/λαροπιπράντη, ως συμπληρωματική αγωγή στις στατίνες, δεν επιφέρει πρόσθετη αποτελεσματικότητα όσον αφορά την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Αναφορικά με τους κινδύνους που παρατηρήθηκαν, προέκυψαν επίσης νέα ισχυρά μη ευνοϊκά σήματα σχετικά με την ασφάλεια. Στατιστικά σημαντική αύξηση σημειώθηκε στη συχνότητα μη θανατηφόρων σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων στην ομάδα νικοτινικού οξέος/λαροπιπράντης (ομάδα μελέτης) σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η εν λόγω αύξηση οφείλεται στις διαφορές που διαπιστώθηκαν στις κατηγορίες οργανικού συστήματος αιμοποιητικό και λεμφικό, καθώς και

¹ HPS2-THRIVE: Μελέτη καρδιοπροστασίας 2 – Θεραπεία της HDL (λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας) για τη μείωση της συχνότητας αγγειακών συμβαμάτων.

γαστρεντερικό, στις λοιμώξεις, στον μεταβολισμό, στο μυοσκελετικό και αναπνευστικό σύστημα και στο δέρμα, όλες μάλιστα να υποδεικνύουν ευνοϊκότερα αποτελέσματα με το εικονικό φάρμακο. Βάσει της γνωστής εικόνας ασφαλείας του προϊόντος, ορισμένα ανεπιθύμητα συμβάντα όπως η αύξηση του επιπέδου τρανσαμινασών, η μυοπάθεια, τα δερματικά και γαστρεντερικά συμβάματα, καθώς και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, ήταν αναμενόμενα. Εντούτοις, η νέα απροσδόκητη αύξηση της συχνότητας των περιστατικών αιμορραγίας και των λοιμώξεων στην ομάδα του υπό μελέτη φαρμάκου σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήγειρε ανησυχίες. Ο κίνδυνος εμφάνισης διαταραχών του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα του υπό μελέτη φαρμάκου σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Παρά το γεγονός ότι ο πληθυσμός της μελέτης HPS2-THRIVE δεν επελέγη με κριτήριο τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης LDL, τα αποτελέσματα σχετικά με την ασφάλεια που παρατηρήθηκαν στους 25.643 ασθενείς θεωρήθηκαν συναφή προς την υφιστάμενη εγκεκριμένη ένδειξη, καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς που επί του παρόντος ενδείκνυνται για θεραπεία με νικοτινικό οξύ/λαροπιπραντίνη δεν κινδυνεύουν από τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν στη μελέτη HPS2-THRIVE. Επιπροσθέτως, η αδυναμία της μελέτης HPS2-THRIVE να ικανοποιήσει τα πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήγειρε σοβαρές ανησυχίες αναφορικά με την αποτελεσματικότητα του νικοτινικού οξέος/λαροπιπραντίνης στον ενδεικνυόμενο πληθυσμό ασθενών, καθώς αναμένεται αλληλοεπικάλυψη μεταξύ του εν λόγω πληθυσμού και του πληθυσμού της μελέτης.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία που προκύπτουν από τη μελέτη HPS2-THRIVE επιβεβαιώνουν την ήδη γνωστή εικόνα ασφαλείας του νικοτινικού οξέος/λαροπιπραντίνης και, επιπλέον, εγείρουν νέες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια. Λαμβάνοντας υπόψη αφενός την έλλειψη κλινικά συναφούς αποτελεσματικότητας και, αφετέρου, την αρνητική εικόνα ασφαλείας (περιλαμβανομένων των πρόσφατα διαπιστωθεισών ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια) που σχετίζονται με τη χρήση νικοτινικού οξέος/λαροπιπραντίνης, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου έχει μεταβληθεί και θεωρείται πλέον αρνητική. Επιπλέον, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν προσδιόρισε ούτε πρότεινε κάποιο επιπρόσθετο μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου για την ελαχιστοποίηση των πρόσφατα διαπιστωθεισών ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια.

Η PRAC εξέδωσε σύσταση προς την CHMP στις 10 Ιανουαρίου 2013.

Γενικό πόρισμα

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η CHMP θεωρεί ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για το νικοτινικό οξύ/λαροπιπραντίνη δεν είναι ευνοϊκή για την εγκεκριμένη ένδειξη και εισηγείται την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας των προϊόντων που περιέχουν λαροπιπραντίνη/νικοτινικό οξύ.

Για την άρση της αναστολής ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να παράσχει πειστικά δεδομένα τα οποία, λαμβάνοντας υπόψη τους νέους κινδύνους που προσδιορίστηκαν στη μελέτη HPS2-THRIVE, να καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του νικοτινικού οξέος/λαροπιπραντίνης σε κάποιον πληθυσμό ασθενών στον οποίο το όφελος να υπερτερεί σαφώς των κινδύνων.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι

- Η CHMP έλαβε υπόψη την κοινοποίηση δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το νικοτινικό οξύ/λαροπιπραντίνη (που έχει εγκριθεί στην ΕΕ με τις επωνυμίες Tredaptive, Trevaclyn και Pelzont) που εκκίνησε η Ευρωπαϊκή Επιτροπή
- Η CHMP έλαβε υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων για τη λαροπιπραντίνη/νικοτινικό οξύ, περιλαμβανομένων των προκαταρκτικών δεδομένων που προέκυψαν από τη μελέτη HPS2-THRIVE και τα οποία δεν ήταν διαθέσιμα κατά τον χρόνο χορήγησης της αρχικής άδειας

κυκλοφορίας, τις απαντήσεις του ΚΑΚ, την αξιολόγηση της PRAC και τις συζητήσεις στους κόλπους της CHMP

- Η CHMP έλαβε υπόψη το γεγονός ότι η αδυναμία της μελέτης HPS2-THRIVE να ικανοποιήσει τα πρωτεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας εγείρει σοβαρές ανησυχίες αναφορικά με την αποτελεσματικότητα της λαροπιπραντίνης/νικοτινικού οξέος
- Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η στατιστικά σημαντική αύξηση της συχνότητας σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων που παρατηρήθηκε στην ομάδα νικοτινικού οξέος/λαροπιπραντίνης έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου στη μελέτη HPS2-THRIVE εγείρει σοβαρές ανησυχίες
- Η CHMP επεσήμανε ότι προς το παρόν δεν έχουν υποβληθεί προτάσεις για επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης των κινδύνων
- Ως εκ τούτου, η Επιτροπή έκρινε ότι, βάσει των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων, δεν μπορεί να προσδιοριστεί κάποιος πληθυσμός ασθενών στον οποίο η σχέση οφέλους/κινδύνου του νικοτινικού οξέος/λαροπιπραντίνης να είναι σαφώς θετική.

Ως εκ τούτου, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του νικοτινικού οξέος/λαροπιπραντίνης επηρεάζεται δυσμενώς από τα αποτελέσματα της μελέτης HPS2-THRIVE και δεν θεωρείται πλέον ευνοϊκή.

Σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η CHMP εισηγείται την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για το νικοτινικό οξύ/λαροπιπραντίνη (βλ. Παράρτημα Α).

Για την άρση της αναστολής ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να παράσχει πειστικά δεδομένα που να προσδιορίζουν κάποιον πληθυσμό ασθενών στον οποίο, λαμβάνοντας υπόψη τους νέους κινδύνους που προσδιορίστηκαν στη μελέτη HPS2-THRIVE, να αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητα του νικοτινικού οξέος/λαροπιπραντίνης, το δε όφελος να υπερτερεί σαφώς των κινδύνων (βλ. Παράρτημα ΙΙ).

Παράρτημα ΙΙ
Όροι για την άρση της αναστολής

Όροι για την άρση της αναστολής

Για την άρση της αναστολής ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας για το νικοτινικό οξύ/λαροπιπραντίνη πρέπει να παράσχει τα εξής:

Πειστικά δεδομένα που να προσδιορίζουν κάποιον πληθυσμό ασθενών στον οποίο, λαμβάνοντας υπόψη τους νέους κινδύνους που προσδιορίστηκαν στη μελέτη HPS2-THRIVE, να αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητα του νικοτινικού οξέος/λαροπιπραντίνης, το δε όφελος να υπερτερεί σαφώς των κινδύνων.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ