

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la suspensión de la autorización de comercialización presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Medicamento con autorización anulada

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica del ácido nicotínico/laropirant

El ácido nicotínico/laropirant (autorizado en la UE con las denominaciones Tredaptive, Trevaclyn y Pelzont) está indicado para el tratamiento de la dislipidemia, en particular de la dislipidemia mixta combinada en adultos y de la hipercolesterolemia primaria en adultos en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), cuando el efecto hipocolesterolemizante de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en monoterapia es inadecuado. Puede emplearse en monoterapia solo en pacientes para los que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se consideran inadecuados o no son tolerados. El producto está autorizado en forma de comprimidos de liberación modificada que contienen 1.000 mg de ácido nicotínico y 20 mg de laropirant.

Como parte de las actividades de farmacovigilancia incluidas en el plan de gestión de riesgos, el titular de la autorización de comercialización (TAC) acordó presentar un informe sobre un estudio clínico aleatorizado (HPS2-THRIVE¹) diseñado para determinar el beneficio incremental del ácido nicotínico/laropirant frente a placebo como complemento a la simvastatina (40 mg), con o sin ezetimiba. El estudio HPS2-THRIVE se realizó en la Unidad de Servicio de Ensayos Clínicos de la Universidad de Oxford y fue financiado por el TAC. Este presentó los resultados preliminares del estudio para su revisión a finales de diciembre de 2012. Los datos disponibles que aportó el TAC por escrito y en una explicación oral fueron revisados por el Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC).

Los datos anteriores sobre laropirant/ácido nicotínico incluían nueve estudios en los que un total de 5.782 pacientes recibió el medicamento. Los estudios no estaban diseñados para evaluar los efectos cardíacos, pero se observó que se producían trastornos cardíacos graves con mayor frecuencia en el grupo del ácido nicotínico/laropirant que en el de placebo. Los riesgos identificados se reflejaron en la información sobre el producto y el plan de gestión de riesgos e incluían miopatía, intolerancia a la glucosa y función hepática anormal. Mediante la farmacovigilancia de rutina y mediante el control de los pacientes en ensayos clínicos, en particular el estudio HPS2-THRIVE, se esperaba aclarar información importante desconocida, como los efectos de la exposición a largo plazo, hemorragias y acontecimientos cardiovasculares trombóticos.

El estudio HPS2-THRIVE fue un ensayo aleatorizado muy amplio en el que participaron 25.673 pacientes considerados de alto riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares. En el seguimiento realizado durante una mediana de 3,9 años, el tratamiento con ácido nicotínico/laropirant comparado con placebo no alcanzó su objetivo principal. El PRAC, por tanto, consideró que los resultados demuestran que el ácido nicotínico/laropirant no consigue una mayor eficacia en términos de desenlace cardiovascular como tratamiento complementario a las estatinas.

Con respecto a los riesgos observados, también se encontraron nuevas señales sólidas desfavorables sobre la seguridad. Se produjo un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de acontecimientos adversos graves no mortales en el grupo de ácido nicotínico/laropirant (medicamento del estudio) con respecto al grupo de placebo. Este aumento se basaba en las diferencias observadas en los grupos SOC (Clasificación de órganos y sistemas) de trastornos de la sangre y el sistema linfático, gastrointestinales, infecciones, del metabolismo, musculoesqueléticos, respiratorios y de la piel que fueron favorables al placebo. Basándose en el perfil de seguridad conocido del producto, era de esperar que se produjeran algunos acontecimientos adversos, como un incremento de los niveles de las transaminasas, miopatía, algunos acontecimientos cutáneos y gastrointestinales, y menor tolerancia a la glucosa. Sin embargo, este nuevo incremento inesperado en la incidencia de

¹ HPS2-THRIVE: Estudio de cardioprotección 2 – Tratamiento de la HDL (lipoproteína de alta densidad) para reducir la incidencia de acontecimientos vasculares.

hemorragias e infecciones en el grupo del medicamento del estudio frente al placebo suscitó reservas. El riesgo de trastornos de la sangre y del sistema linfático fue mayor en el grupo del medicamento del estudio que en el grupo de placebo.

Aunque la población estudiada en el HPS2-THRIVE no se seleccionó por los niveles altos de colesterol LDL, los resultados de seguridad observados en los 25.673 pacientes se consideraron aplicables para la indicación actualmente aprobada, ya que no existen evidencias que indiquen que los pacientes para los que actualmente está indicado el tratamiento con ácido nicotínico/laropirant estén protegidos de los acontecimientos adversos observados en el estudio HPS2-THRIVE. Además, la incapacidad del estudio HPS2-THRIVE de alcanzar objetivos principales de eficacia planteaba reservas graves sobre la eficacia del ácido nicotínico/laropirant en la población de pacientes indicada, ya que es previsible que coincidan esta población y la del estudio.

El PRAC concluyó que los datos del estudio HPS2-THRIVE han confirmado el perfil de seguridad conocido del ácido nicotínico/laropirant y, además, han revelado nuevas reservas sobre la seguridad. Considerando la falta de eficacia clínica pertinente y el perfil de seguridad negativo (como las reservas graves de seguridad identificadas) asociadas al uso de ácido nicotínico/laropirant, el PRAC consideró que la relación riesgo/beneficio se ha transformado en negativa. Además, el titular de la autorización de comercialización no identificó ni propuso otras medidas de minimización de riesgos para reducir las reservas de seguridad recientemente identificadas.

El PRAC formuló una recomendación al CHMP el 10 de enero de 2019.

Conclusión general

Habiendo considerado todo lo anterior, el CHMP estima que la relación riesgo/beneficio para el ácido nicotínico/laropirant no es favorable en la indicación aprobada y recomienda suspender la autorización de comercialización de los productos que contienen laropirant/ácido nicotínico.

Para el levantamiento de la suspensión, el TAC deberá aportar datos convincentes que identifiquen una población de pacientes en la que pueda demostrarse la eficacia del ácido nicotínico/laropirant y en la que el beneficio supere claramente los riesgos, teniendo en cuenta los nuevos riesgos identificados por el estudio HPS2-THRIVE.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El CHMP consideró la notificación con arreglo al Artículo 20 del Reglamento (CE) N.º 726/2004 para el ácido nicotínico/laropirant (aprobado en la UE con la denominación Tredaptive, Trevaclyn y Pelzont) iniciada por la Comisión Europea,
- El CHMP consideró la totalidad de los datos disponibles para laropirant/ácido nicotínico, inclusive los recientes datos provisionales del estudio HPS2-THRIVE, que no estaban disponibles cuando se otorgó la primera autorización de comercialización, las respuestas del TAC, la evaluación del PRAC y el debate en el seno del CHMP,
- El CHMP consideró que la imposibilidad del estudio HPS2-THRIVE de alcanzar los objetivos principales de eficacia plantea reservas graves sobre la eficacia de laropirant/ácido nicotínico,
- El CHMP concluyó que el aumento estadísticamente significativo en la incidencia de acontecimientos adversos graves observado en el grupo de ácido nicotínico/laropirant frente al grupo de placebo del estudio HPS2-THRIVE plantea reservas graves,
- El CHMP indicó que, en este momento, no pueden recomendarse otras medidas de minimización de los riesgos,

- Por tanto, el CHMP consideró que no se puede identificar una población de pacientes en la que el ácido nicotínico/laropiprant presente una relación riesgo/beneficio favorable en base a los datos actuales.

Por ello, el CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio del ácido nicotínico/laropiprant se ve afectada negativamente por los resultados del estudio HPS2-THRIVE y considera que ya no es favorable.

Conforme a las disposiciones del Artículo 20 del Reglamento (CE) N.º 726/2004, el CHMP recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización para ácido nicotínico/laropiprant (ver Anexo A).

Para el levantamiento de la suspensión, el TAC deberá aportar datos convincentes que identifiquen una población de pacientes en la que pueda demostrarse la eficacia del ácido nicotínico/laropiprant y en la que el beneficio claramente supere los riesgos, teniendo en cuenta los nuevos riesgos identificados por el estudio HPS2-THRIVE (ver Anexo II).

Medicamento con autorización anulada

Anexo II

Condiciones para el levantamiento de la suspensión

Medicamento con autorización anulada

Condiciones para el levantamiento de la suspensión

Para el levantamiento de la suspensión, el titular de la autorización de comercialización del ácido nicotínico/laropiprant debe aportar la siguiente documentación:

datos convincentes que identifiquen una población de pacientes en la que pueda demostrarse la eficacia del ácido nicotínico/laropiprant y en la que el beneficio claramente supere los riesgos, teniendo en cuenta los nuevos riesgos identificados por el estudio HPS2-THRIVE.

Medicamento con autorización anulada