

I lisa

**Euroopa ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja müügilubade
peatamise alused**

Ravimil on müügiluba lõppenud

Teaduslikud järeldused

Nikotiinhappe /laropiprandi teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Nikotiinhappe/laropiprant (Euroopa Liidus heaks kiidetud nimetuste all Tredaptive, Trevaclyn ja Pelzont) on näidustatud düslipideemia raviks, eelkõige kombineeritud segatüüpi düslipideemiaga täiskasvanud patsientidel ja primaarse hüperkolesteroleemiaga täiskasvanud patsientidel, kombinatsioonis HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega (statiinidega), kui HMG-CoA reduktaasi inhibiitori monoterapia on vere kolesteroolisisalduse vähendamisel ebapiisav. Nikotiinhapet/laropipranti võib monoterapijana kasutada üksnes patsientidel, kellel ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega peetakse ebasobivaks või kes neid ei talu. Nikotiinhappe/laropiprant on heaks kiidetud modifitseeritud vabanemisega tablettidena, mis sisaldavad 1000 mg nikotiinhapet ja 20 mg laropipranti.

Osana riskijuhtimiskavas kokku lepitud ravimiohutuse järelevalve toimingutest kohustus müügiloa hoidja esitama randomiseeritud kliinilise uuringu (HPS2-THRIVE¹) tulemused, mille eesmärk oli hinnata platseeboga võrreldes nikotiinhappe/laropiprandi lisaku kasutamisel 40 mg simvastatiini täiendava ravina (koos esetimiibiga või ilma). HPS2-THRIVE uuringu viis läbi Oxfordi Ülikooli kliiniliste uuringute üksus (Clinical Trial Service Unit) ja seda rahastas müügiloa hoidja. Uuringu esialgsed tulemused esitas müügiloa hoidja ülevaatamiseks 2012. aasta detsembris. Müügiloa hoidja kirjalikes ja suulistes selgitustes viidatud tõendusmaterjalid vaatas läbi ravimiohutuse järelevalve riskihindamise komitee.

Varasemad olemasolevad andmed nikotiinhappe/laropiprandi kohta hõlmavad 9 uuringut, milles kokku kasutas ravimit 5782 patsienti. Need uuringud ei olnud kavandatud hindama ravimi toimeid südamele, kuid leiti, et rasked südamehäired esinesid nikotiinhappe/laropiprandirühmas sagedamini kui platseeborühmas. Kindlakstehtud riskid kajastusid ravimiteabes ja riskijuhtimiskavas ning need olid müopaatia, glükoositalumatus ja maksatalitluse häired. Olulisi puuduvaid andmeid, nagu ravimi pikaaegse kasutamise toimed, verejooksud ja trombotilised kardiovaskulaarsed juhud, loodeti saada rutiinsete ravimiohutuse järelevalve toimingute ning kliinilistes uuringutes (eelkõige HPS2-THRIVE uuringus) osalenud patsientide jälgimise abil.

HPS2-THRIVE uuring oli väga ulatuslik randomiseeritud uuring, millesse kaasati 25 673 suure kardiovaskulaarsete juhtude riskiga patsienti. 3,9-aastase mediaanpikkusega jälgimisperioodi vältel ei saavutanud ravi nikotiinhappe/laropiprandiga võrreldes platseeboga uuringu esmast tulemusnäitajat. Seetõttu otsustas ravimiohutuse järelevalve riskihindamise komitee, et täiendava ravi korral lisaks statiinidele ei näidanud uuringu tulemused nikotiinhappe/laropiprandi lisaefektiivsust kardiovaskulaarsete ravitulemite osas.

Uuringus täheldatud riskide osas saadi uusi olulisi ebasoodsaid ohutussignaale. Nikotiinhappe-/laropiprandirühmas (uuringuravim) esines platseeborühmaga võrreldes statistiliselt oluline mittefataalsete tõsiste kõrvalnähtude esinemissageduse suurenemine. Suurenemine tulenes eelkõige erinevustest kõrvalnähtude osas sellistes organsüsteemi klassides nagu veri ja lümfisüsteem, seedetrakt, infektsioonid, ainevahetus, lihas-skeletisüsteem, hingamisteed ja nahk, kus kõrvalnähtude esinemissagedus oli platseeborühmas väiksem. Nikotiinhappe/laropiprandi teadaolevat ohutusprofiili arvestades oli mõnede nimetatud kõrvalnähtude esinemine oodatav, näiteks transaminaaside sisalduse suurenemine, müopaatia, mõned naha ja seedetraktiga seotud toimed ning glükoositaluvuse halvenemine. Samas oli murettekitav verejooksude ja infektsioonide ootamatult suur esinemissagedus uuringuravimirühmas võrreldes platseeborühmaga. Vere ja lümfisüsteemi häirete risk oli uuringuravimi rühmas suurem kui platseeborühmas.

¹ HPS2-THRIVE: südame kaitse uuring 2 – HDL-kolesterooli (suure tihedusega lipoproteiin) sisaldust mõjutav ravi, et vähendada vaskulaarsete juhtude esinemissagedust.

Kuigi HPS2-THRIVE uuringu populatsioon ei olnud välja valitud vere suure LDL-kolesterooli sisalduse alusel, võib uuringus osalenud 25 673 patsiendil saadud ohutustulemusi pidada asjakohasteks ka ravimi heakskiidetud näidustusel, sest puuduvad tõendid selle kohta, et patsiendid, kellel ravi nikotiinhappe/laropiprandiga on praegu näidustatud, oleksid kaitstud HPS2-THRIVE uuringus täheldatud kõrvalnähtude eest. Peale selle tõstatas esmase efektiivsuse tulemusnäitaja mittesaavutamine HPS2-THRIVE uuringus tõsiseid küsimusi nikotiinhappe/laropiprandi efektiivsuse kohta patsientide populatsioonis, kellel ravim on praegu näidustatud, sest võib eeldada selle kattumist antud uuringu populatsiooniga.

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamise komitee otsustas, et HPS2-THRIVE uuringu andmed kinnitasid nikotiinhappe/laropiprandi varasemast teadaolevat ohutusprofiili ja tõstatas veel uusi ohutusprobleeme. Arvestades kliiniliselt olulise efektiivsuse puudumist ja nikotiinhappe/laropiprandi kasutamisega seotud negatiivset ohutusprofiili (sealhulgas uusi kindlakstehtud tõsiseid ohutusprobleeme), leidis ravimiohutuse järelevalve riskihindamise komitee, et ravimi kasulikkuse ja riski tasakaal on nihkunud negatiivsele poolele. Peale selle ei olnud müügiloa hoidja kindlaks teinud ega välja pakkunud täiendavaid riskijuhtimise meetmeid, et uusi kindlakstehtud ohutusprobleeme minimeerida.

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamise komitee võttis oma soovitusel inimravimite komiteele vastu 10. jaanuaril 2013.

Üldkokkuvõte

Kõike ülaltoodut arvesse võttes leidis inimravimite komitee, et nikotiinhappe/laropiprandi kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole heakskiidetud näidustusel positiivne, ning soovitas peatada nikotiinhapet/laropiprandi sisaldavate ravimite müügiloa.

Müügiloa peatamise tühistamiseks peab müügiloa hoidja esitama veenvad andmed patsientide populatsiooni kohta, kellel nikotiinhappe/laropiprandi efektiivsus on tõendatud ja kellel ravimi kasulikkus kaalub selgelt üles võimalikud riskid. Võttes arvesse ka uusi riske, mis tehti kindlaks HPS2-THRIVE uuringus.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Võttes arvesse et,

- inimravimite komitee arutas teatist määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohaselt nikotiinhappe/laropiprandi (Euroopa Liidus heaks kiidetud nimetuste all Tredaptive, Trevaclyn ja Pelzont) küsimuses, mille oli algatanud Euroopa Komisjon;
- inimravimite komitee võttis arvesse kõiki nikotiinhappe/laropiprandi kohta olemasolevaid andmeid, sealhulgas HPS2-THRIVE uuringu esialgseid andmeid, mis ei olnud kättesaadavad esmase müügiloa väljaandmise ajal, müügiloa hoidja vastuseid, ravimiohutuse järelevalve riskihindamise komitee hinnangut ja inimravimite komitees aset leidnud arutelusid;
- inimravimite komitee leidis, et esmase efektiivsuse tulemusnäitaja mittesaavutamine HPS2-THRIVE uuringus tõstatas tõsiseid küsimusi nikotiinhappe/laropiprandi efektiivsuse kohta;
- inimravimite komitee arvates tõstatab HPS2-THRIVE uuringus nikotiinhappe-/laropiprandirühma ja platseeborühma võrdlemisel täheldatud statistiliselt oluline tõsiste kõrvalnähtude esinemissageduse suurenemine tõsiseid ohutusküsimusi;
- inimravimite komitee märkis, et antud ajahetkel ei ole enam võimalik välja pakkuda täiendavaid riskijuhtimise meetmeid;

- seetõttu otsustas inimravimite komitee, et olemasolevate andmete alusel ei ole võimalik kindlaks määrata patsientide populatsiooni, kellel nikotiinhappe/laropirandi kasulikkuse ja riski tasakaal oleks selgelt positiivne.

Ülaltoodut arvesse võttes otsustas inimravimite komitee, et HPS2-THRIVE uuringu tulemused mõjutavad ebasoodsas suunas nikotiinhappe/laropirandi kasulikkuse ja riski tasakaalu ning seda ei saa enam pidada positiivseks.

Määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 sätete kohaselt soovib inimravimite komitee peatada nikotiinhapet/laropiranti sisaldavate ravimite müügiload (vt lisa A).

Müügiloa peatamise tühistamiseks peab müügiloa hoidja esitama veenvad andmed patsientide populatsiooni kohta, kellel nikotiinhappe/laropirandi efektiivsus on tõendatud ja kellel ravimi kasulikkus kaalub selgelt üles võimalikud riskid, võttes arvesse ka uusi riske, mis tehti kindlaks HPS2-THRIVE uuringus (vt II lisa).

Ravimil on müügiluba lõppenud

II lisa

Müügiloa peatamise tühistamise tingimused

Ravimil on müügiluba lõppenud

Müügiloa peatamise tühistamise tingimused

Müügiloa peatamise tühistamiseks peab nikotiinhappe/laropiprandi müügiloa hoidja esitama järgmised andmed:

veenvad andmed patsientide populatsiooni kohta, kellel nikotiinhappe/laropiprandi efektiivsus on tõendatud ja kellel ravimi kasulikkus kaalub selgelt üles võimalikud riskid, võttes arvesse ka uusi riske, mis tehti kindlaks HPS2-THRIVE uuringus.

Ravimil on müügiluba lõppenud