

Liite I

**Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
myyntiluvan peruuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee nikotiinihapon ja laropirantin yhdistelmää

Nikotiinihapon ja laropirantin yhdistelmä (hyväksytty EU:ssa kauppanimillä Tredaptive, Trevaclyn ja Pelzont) on tarkoitettu dyslipidemian hoitoon erityisesti kombinoitunutta sekamuotoista dyslipidemiaa sairastaville aikuisille sekä primaarista hyperkolesterolemiaa sairastaville aikuisille yhdistelmähoitona HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) kanssa silloin, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjän kolesterolipitoisuutta pienentävä vaikutus yksilääkehoitona ei ole riittävä. Sitä voidaan käyttää yksilääkehoitona ainoastaan niillä potilailla, joille HMG-CoA-reduktaasin estäjiä ei pidetä tarkoituksenmukaisina tai joille ne eivät sovi. Lääkevalmiste on hyväksytty depottablettina, joka sisältää 1 000 mg nikotiinihappoa ja 20 mg laropiranttia.

Osana hyväksyttyyn riskinhallintasuunnitelmaan kuuluvia lääketurvatoimia myyntiluvan haltija toimitti raportin satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta (HPS2-THRIVE¹), jonka tarkoituksena oli arvioida, mitä lisähyötyä nikotiinihaposta ja laropirantista koituu lumelääkkeeseen verrattuna, kun sitä lisätään 40 mg:n simvastatiiniannokseen etsetimibin kanssa tai ilman sitä. HPS2-THRIVE-tutkimuksen toteutti Oxfordin yliopiston kliinisen tutkimuksen yksikkö, ja sen rahoitti myyntiluvan haltija. Alustavat tulokset tästä tutkimuksesta tulivat saataville vuoden 2012 joulukuun lopussa, jolloin myyntiluvan haltija toimitti ne arvioitavaksi. Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) arvioi saatavissa olevan näytön, jota myyntiluvan haltija toimitti kirjallisesti ja antoi suullisessa selvityksessä.

Aiemmin saatavissa olleet tiedot laropirantista ja nikotiinihaposta olivat peräisin yhdeksästä tutkimuksesta, joissa yhteensä 5 782 potilasta altistettiin lääkkeelle. Tutkimuksissa ei arvioitu sydämeen kohdistuvia vaikutuksia, mutta niissä kuitenkin todettiin, että nikotiinihapo-laropiranttiryhmässä ilmeni vakavia sydänhäiriöitä enemmän kuin lumelääkeryhmässä. Havaittuja riskejä, joita olivat myopatia, glukoosi-intoleranssi ja epänormaali maksan toiminta, käsiteltiin tuotetiedoissa ja riskinhallintasuunnitelmassa. Tärkeitä puuttuvia tietoja, kuten pitkäaikaisen altistumisen vaikutuksia, verenvuotoja ja verisuonitukoksiin liittyviä kardiovaskulaarisia tapahtumia, oli määrä selvittää tavanomaisten lääketurvatoimien avulla sekä seuraamalla kliinisiin tutkimuksiin osallistuvia potilaita varsinkin HPS2-THRIVE-tutkimuksessa.

HPS2-THRIVE-tutkimus oli erittäin laaja satunnaistettu tutkimus: siihen osallistui 25 673 potilasta, joilla katsottiin olevan suuri kardiovaskulaaristen tapahtumien riski. Seurannan mediaanikesto oli 3,9 vuotta, eikä lumelääkkeeseen verrattun nikotiinihapo-laropiranttihoidon ensisijaista päätetapahtumaa saavutettu tänä aikana. Näin ollen lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea katsoi tulosten osoittavan, ettei nikotiinihapon ja laropirantin yhdistelmä lisää hoidon tehoa kardiovaskulaarisen lopputuloksen suhteen lisähoitona statiniilääkityksen kanssa.

Havaittujen riskien osalta ilmeni myös uusia epäsuotuisia turvallisuussignaaleja, jotka olivat voimakkaita. Muiden kuin hengenvaarallisten vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi nikotiinihapo-laropiranttiryhmässä (tutkimuslääkeryhmässä) verrattuna lumelääkeryhmään. Tämä johtui siitä, että lumelääkkeen kannalta suotuisia eroja havaittiin seuraavissa elinjärjestelmissä: veri ja imukudos, ruoansulatuselimistö, infektiot, metabolia, luusto, lihakset ja sidekudos, hengityselimet sekä iho ja ihonalainen kudos. Valmisteen tunnetun turvallisuusprofiilin perusteella tiettyjä haittatapahtumia osattiin odottaa, esimerkiksi transaminaasipitoisuuden suurenemista, myopatiaa, joitakin ihoon ja ruoansulatuselimistöön kohdistuvia tapahtumia sekä heikentynyttä glukoosinsietoa. Verenvuotojen ja infektioiden ilmaantuvuuden odottamaton lisääntyminen tutkimuslääkeryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna

¹HPS2-THRIVE: sydämen suojaamista käsittelevä tutkimus 2 – HDL-kolesterolin hoito verisuoniperäisten tapahtumien ilmaantumisen vähentämiseksi.

antoi kuitenkin aiheutta huoleen. Veri- ja imukudoshäiriöiden riski oli suurempi tutkimuslääkeryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna.

Vaikka tutkimukseen HPS2-THRIVE osallistuneita potilaita ei valittu tutkimukseen korkeiden LDL-kolesteroliarvojen perusteella, 25 673 potilaan havaittuja turvallisuustuloksia pidettiin merkityksellisinä nykyisen hyväksytyn käyttöaiheen kannalta, koska ei ole siihen viittaavaa näyttöä, että potilaat, joita nikotiinihappo-laropiranttilääkityksen käyttöaihe tällä hetkellä koskee, olisivat suojassa HPS2-THRIVE-tutkimuksessa havaituilta haittatapahtumilta. Lisäksi se, ettei HPS2-THRIVE-tutkimuksessa pystytty saavuttamaan tehon ensisijaisia päätetapahtumia, herätti vakavia huolenaiheita nikotiinihapon ja laropirantin tehosta käyttöaiheen mukaisessa potilasjoukossa, koska siinä ja tutkimuspopulaatiossa oletetaan olevan päällekkäisyyttä.

Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea totesi, että HPS2-THRIVE-tutkimuksesta saadut tiedot vahvistivat nikotiinihapon ja laropirantin aiemmin tunnetun turvallisuusprofiilin ja paljastivat uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Nikotiinihapon ja laropirantin käyttöön liittyvän kliinisesti merkittävän tehon puuttumisen ja kielteisen turvallisuusprofiilin (mukaan luettuina hiljattain havaitut vakavat turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet) vuoksi lääketurvatoiminnan riskinarviointiryhmä katsoi, että hyöty-riskisuhde on muuttunut kielteiseksi. Myyntiluvan haltija ei myöskään määrittänyt tai ehdottanut uusia riskinminimointitoimia hiljattain havaittujen turvallisuuteen liittyvien huolenaiheiden minimoimiseksi.

Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea antoi lääkevalmistekomitealle asiaa koskevan suosituksen 10. tammikuuta 2013.

Johtopäätökset

Kaiken edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, ettei nikotiinihapon ja laropirantin hyöty-riskisuhde ole suotuisa hyväksytyssä käyttöaiheessa, ja suosittelee, että laropiranttia ja nikotiinihappoa sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupa peruutetaan.

Jotta peruutus voitaisiin kumota, myyntiluvan haltijan on toimitettava vakuuttavia tietoja, joiden avulla voidaan määrittää sellainen potilasjoukko, jossa nikotiinihapon ja laropirantin voidaan osoittaa tehoavan ja jossa hyöty on selvästi riskiä suurempi, kun otetaan huomioon äskettäin HPS2-THRIVE-tutkimuksessa havaitut uudet riskit.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea käsitteli asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen Euroopan komission tekemän ilmoituksen, joka koski nikotiinihapon ja laropirantin yhdistelmää (hyväksytty EU:ssa kauppanimillä Tredaptive, Trevaclyn ja Pelzont).
- Lääkevalmistekomitea otti huomioon kaikki laropirantista ja nikotiinihaposta saatavissa olevat tiedot, mukaan luettuina HPS2-THRIVE-tutkimuksesta saadut alustavat tiedot (jotka eivät olleet saatavilla alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen hetkellä), myyntiluvan haltijan vastaukset, lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean toteuttaman arvioinnin sekä komiteassa käydyt keskustelut.
- Lääkevalmistekomitea katsoi sen, että tehon ensisijaisten päätetapahtumien saavuttaminen epäonnistui HPS2-THRIVE-tutkimuksessa, herättävän vakavia huolenaiheita laropirantin ja nikotiinihapon tehosta.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että HPS2-THRIVE-tutkimuksen nikotiinihappo-laropiranttiryhmässä havaittu vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuuden tilastollisesti merkitsevä lisääntyminen lumelääkeryhmään verrattuna herättää vakavia huolenaiheita.

- Lääkevalmistekomitea totesi, ettei tällä hetkellä voitu suositella uusia riskinminimointitoimia.
- Siksi lääkevalmistekomitea totesi, ettei nykyisten tietojen perusteella voida määrittää sellaista potilasjoukkoa, jossa nikotiinihapon ja laropirantin hyöty-riskisuhde on selvästi suotuisa.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että tutkimuksen HPS2-THRIVE tulokset vaikuttavat kielteisesti nikotiinihapon ja laropirantin hyöty-riskisuhteeseen, jota ei voida pitää enää suotuisana.

Asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan säännösten mukaisesti lääkevalmistekomitea suosittelee, että nikotiinihapon ja laropirantin myyntiluvat peruutetaan (katso liite A).

Jotta peruutus voitaisiin kumota, myyntiluvan haltijan on toimitettava vakuuttavia tietoja, joiden avulla voidaan määrittää sellainen potilasjoukko, jossa nikotiinihapon ja laropirantin teho voidaan osoittaa ja jossa hyöty on selvästi riskejä suurempi, kun otetaan huomioon äskettäin HPS2-THRIVE-tutkimuksessa havaitut uudet riskit (katso liite II).

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Liite II

Peruutuksen kumoamisen ehdot

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Peruutuksen kumoamisen ehdot

Jotta peruutus voitaisiin kumota, nikotiinihappoa ja laropiranttia sisältävien valmisteiden myyntiluvan haltijan on toimitettava seuraavat tiedot:

Vakuuttavat tiedot, joiden avulla voidaan määrittää sellainen potilasjoukko, jossa nikotiinihapon ja laropirantin voidaan osoittaa tehoavan ja jossa hyöty on selvästi riskejä suurempi, kun otetaan huomioon äskettäin HPS2-THRIVE-tutkimuksessa havaitut uudet riskit.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa