

I. melléklet

**Tudományos következtetések és az Európai Gyógyszerügynökség által
kiadott forgalomba hozatali engedély felfüggesztésének indoklása**

Tudományos következtetések

A nikotinsav/laropirant tudományos értékelésének általános összefoglalása

Az Európai Unióban Tredaptive, Trevaclyn és Pelzont néven engedélyezett nikotinsav/laropirant a diszlipidémia kezelésére, különösen a kombinált vegyes diszlipidémiában szenvedő felnőtt betegek és az elsődleges hiperkoleszterinémiában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott HMG-CoA reduktáz inhibitorokkal (sztatinokkal) kombinációban, amennyiben a HMG-CoA reduktáz inhibitor monoterápia koleszterincsökkentő hatása nem kielégítő. Monoterápiában kizárólag olyan betegeknél alkalmazható, akiknél a HMG-CoA reduktáz inhibitorok alkalmazása nem célszerű, illetve akik nem tolerálják a HMG-CoA reduktáz inhibitorokat. A készítmény 1000 mg nikotinsavat és 20 mg laropirantot tartalmazó módosított hatóanyag-leadású tabletták formájában engedélyezett.

Az elfogadott kockázatkezelési tervben szereplő farmakovigilancia tevékenységek részeként a forgalomba hozatali engedély jogosultja beleegyezett a 40 mg szimvasztatin mellett kiegészítésként, ezetimibbel együtt vagy ezetimib nélkül, alkalmazott nikotinsav/laropirant kombinációnak a placebohoz viszonyított további előnyét vizsgáló randomizált klinikai vizsgálat (HPS2-THRIVE¹) eredményeinek jelentésébe. A HPS2-THRIVE vizsgálatot az oxfordi egyetem klinikai vizsgálati szolgáltatási egysége (Clinical Trial Service Unit, University of Oxford) végezte és a forgalomba hozatali engedély jogosultja finanszírozta. A forgalomba hozatali engedély jogosultja 2012 decemberének végén felülvizsgálat céljából benyújtotta a vizsgálat elérhetővé vált előzetes eredményeit. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban és szóbeli magyarázatok formájában rendelkezésre bocsátott elérhető bizonyítékokat a farmakovigilancia kockázatértékelési bizottság (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) vizsgálta felül.

A laropirant/nikotinsav kombinációra vonatkozó korábbi elérhető adatok közé tartozott kilenc vizsgálat, melyek keretében összesen 5782 beteg kapta a gyógyszert. A vizsgálatokat nem a kardiális hatások felmérésére tervezték, de megállapították, hogy a placebohoz képest a nikotinsav/laropirant csoportban gyakrabban fordultak elő súlyos szívbetegségek. Az azonosított kockázatokat (beleértve a miopátiát, a glükózintoleranciát és a rendszeres májfunkciót) a terméktájékoztató és a kockázatkezelési terv is tükrözte. A hiányzó fontos információk (például a hosszú távú expozíció hatásai, a vérzés és a thrombotikus szív- és érrendszeri események) tisztázását a rendszeres farmakovigilanciától, és a klinikai vizsgálatokban, különösképpen a HPS2-THRIVE vizsgálatban részt vevő betegek követése útján nyert adatoktól várták.

A nagyméretű randomizált HPS2-THRIVE vizsgálatban 25 673 olyan beteg vett részt, akiknél vélhetően nagy volt a szív- és érrendszeri események kockázata. A 3,9 éves medián utánkövetési időszak alatt a placebohoz hasonlított nikotinsav/laropirant kezelés nem érte el az elsődleges végpontját. Ezért a PRAC véleménye szerint az eredmények azt mutatják, hogy a szív- és érrendszeri kimenetelt tekintve a sztatinok mellett kiegészítő kezelésként alkalmazott nikotinsav/laropirant nem nyújt további hatásosságot.

A megfigyelt kockázatokat illetően erős új kedvezőtlen biztonsági jelzések is felmerültek. A placebocsoporthoz viszonyítva a nikotinsav/laropirant (vizsgálati) csoportban jelentősen megnövekedett a nem halálos kimenetelű nemkívánatos események előfordulási gyakorisága. A növekedés a vérképzőszervi és nyirokrendszeri, emésztőszervi, fertőző, anyagcsere- és táplálkozási, csont- és izomrendszeri, légzőrendszeri és bőrbetegségek és tünetek szervrendszer-kategóriákba tartozó különbségekből eredt, melyek egytől egyig a placebo előnyét jelezték. A készítmény ismert biztonságossági profilja alapján egyes nemkívánatos események, például a transzaminázok emelkedése, a miopátia, egyes bőr- és emésztőszervi események, valamint a glükózintolerancia várhatóak voltak.

¹ HPS2-THRIVE: 2. vizsgálat a szív védelmére – A HDL (nagysűrűségű lipoprotein) kezelése az érrendszeri események előfordulási gyakoriságának csökkentése céljából).

Aggudalomra adott okot azonban az a tény, hogy újdonságként és váratlanul, a vizsgálati csoportban magasabb volt a vérzések és fertőzések előfordulási gyakorisága a placebocsoporthoz képest. A placebocsoportban magasabb volt a vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek kockázata. Bár a HPS2-THRIVE vizsgálatban tanulmányozott populációt nem a magas LDL-koleszterinszint alapján választották ki, a 25 673 betegnél megfigyelt biztonságossági eredmények relevánsnak tekinthetők a jelenleg engedélyezett javallat szempontjából, mivel nincs bizonyíték arra, hogy azok a betegek, akiknek jelenleg nikotinsav/laropirant kezelést javasolnak, védelmet élveznének a HPS2-THRIVE vizsgálatban megfigyelt nemkívánatos eseményekkel szemben. Továbbá, komoly aggályokat vetett fel a javasolt betegpopulációban alkalmazott nikotinsav/laropirant hatásosságára vonatkozóan az a tény, hogy a HPS2-THRIVE vizsgálat nem teljesítette az elsődleges hatásossági végpontokat, mivel a javasolt és a vizsgálati populációk várhatóan átfedik egymást.

A PRAC azt a következtetést vonta le, hogy a HPS2-THRIVE vizsgálat megerősítette a nikotinsav/laropirant korábbi ismert biztonságossági profilját, és emellett új biztonságossági aggályokat vetett fel. Figyelembe véve a klinikailag releváns hatásosság hiányát és a nikotinsav/laropirant alkalmazásához kapcsolódó negatív biztonságossági profil (beleértve az újonnan azonosított komoly biztonságossági aggályokat) a PRAC úgy vélte, hogy az előny-kockázat profil negatív irányba tolódott el. Továbbá, a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem azonosított és nem javasolt további kockázatsökkentő intézkedéseket az újonnan azonosított biztonságossági aggályok csökkentésére.

A PRAC 2013. január 10-én adta ki javaslatát a CHMP számára.

Általános következtetések

A fent leírtakat figyelembe véve a CHMP úgy ítéli meg, hogy a nikotinsav/laropirant előny-kockázat profilja az engedélyezett javallatban nem kedvező, és a nikotinsav/laropirant tartalmú készítmények forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolja.

A felfüggesztés feloldása érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a HPS2-THRIVE vizsgálat által azonosított új kockázatokat figyelembe véve meggyőző adatokat kell benyújtania azon betegpopuláció azonosításához, amelynek esetében bizonyítható a nikotinsav/laropirant hatásossága, és akik számára az előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel

- A CHMP megfontolta az Európai Bizottság által a 726/2004/EK rendelet 20. cikke értelmében (az Európai Unióban a Tredaptive, Trevaclyn és Pelzont néven engedélyezett) nikotinsav/laropirant kombinációval kapcsolatban kezdeményezett bejelentést,
- A CHMP figyelembe vette a nikotinsav/laropirant kombinációról rendelkezésre álló összes adatot, beleértve a HPS2-THRIVE vizsgálatból folyamatosan gyűlő előzetes adatokat, amelyek az eredeti forgalomba hozatali engedély kiadásának idején még nem voltak elérhetőek, továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott válaszokat, a PRAC által végzett értékelést és a CHMP-n belül folytatott tudományos vitát,
- A CHMP véleménye szerint komoly aggályokat vetett fel a nikotinsav/laropirant hatásosságára vonatkozóan az a tény, hogy a HPS2-THRIVE vizsgálat nem teljesítette az elsődleges hatásossági végpontokat,
- A CHMP megállapítása szerint komoly aggályokat vetett fel az a tény, hogy a HPS2-THRIVE vizsgálat placebocsoportjához képest a nikotinsav/laropirant csoportban jelentősen megnövekedett a megfigyelt súlyos nemkívánatos események előfordulási gyakorisága,

- A CHMP kiemelte, hogy jelenleg nem javasolhatók további kockázatcsökkentő intézkedések,
- A CHMP ezért úgy ítélte meg, hogy a jelenlegi adatok alapján nem azonosítható olyan betegpopuláció, melynél a nikotinsav/laropirant előny-kockázat profilja egyértelműen pozitív.

Ezért a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a HPS2-THRIVE vizsgálat adatai hátrányosan érintik a nikotinsav/laropirant előny-kockázat profilját, amely többé nem tekinthető kedvezőnek.

A 726/2004/EK rendelet 20. cikkének rendelkezései alapján a CHMP a nikotinsav/laropirant forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését javasolja (lásd A melléklet).

A felfüggesztés feloldásához a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a HPS2-THRIVE vizsgálat által azonosított új kockázatokat figyelembe véve meggyőző adatokat kell benyújtania azon betegpopuláció azonosításához, amelynek esetében bizonyítható a nikotinsav/laropirant hatásossága, és akik számára az előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszünt

II. melléklet

A felfüggesztés feloldására vonatkozó feltételek

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A felfüggesztés feloldására vonatkozó feltételek

A felfüggesztés feloldása érdekében a nikotinsav/laropiprantra vonatkozó forgalomba hozatali engedély jogosultjának a következőket kell benyújtania:

Meggyőző adatokat azon betegpopuláció azonosításához, amelynek esetében bizonyítható a nikotinsav/laropiprant hatásossága, és akik számára az előnyök egyértelműen meghaladják a kockázatokat, a HPS2-THRIVE vizsgálat által azonosított új kockázatokat figyelembe véve.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt