

I priedas

**Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas
sustabdyti rinkodaros leidimo galiojimą**

Vaistinis preparatas neregistruotas

Mokslinės išvados

Nikotino rūgšties ir laropirpranto derinio mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Nikotino rūgšties ir laropirpranto derinys (ES įregistruotas Tredaptive, Trevaclyn ir Pelzont pavadinimais) skirtas gydyti dislipidemiją, ypač kombinuota mišria dislipidemija sergantiems suaugusiems pacientams ir suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuota pirminė hipercholesterolemija, kartu skiriant 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzimo AHMG-KoA (angl. *3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A*, HMG-CoA) reduktazės inhibitorius (statinus), kai siekiant sumažinti cholesterolio kiekį, AHMG-KoA reduktazės inhibitorių monoterapija nepakankamai veiksminga. Šio veikliųjų medžiagų derinio monoterapiją galima skirti tik tiems pacientams, kuriems HMG-CoA reduktazės inhibitoriai netinka arba kurie jų netoleruoja. Įregistruota šio vaisto forma yra modifikuoto atpalaidavimo tabletės, kurių sudėtyje yra 1 000 mg nikotino rūgšties ir 20 mg laropirpranto.

Kaip patvirtintame rizikos valdymo plane numatyta farmakologinio budrumo priemonę rinkodaros leidimo turėtojas sutiko pateikti atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo (HPS2-THRIVE¹) ataskaitą; šiame tyrime siekta įvertinti didesnę nei placebo nikotino rūgšties ir laropirpranto derinio naudą, kai jis vartojamas kaip papildoma gydymo priemonė kartu su 40 mg simvastatino ir su ezetimibu arba be jo. Tyrimą HPS2-THRIVE atliko Oksfordo universiteto Klinikinių tyrimų paslaugų skyrius, o finansavo – rinkodaros leidimo turėtojas. Preliminarūs šio tyrimo rezultatai paaiškėjo rinkodaros leidimo turėtojas juos pateikė 2012 m. gruodžio pabaigoje. Rinkodaros leidimo turėtojas rasti ir žodžiu pateiktus įrodymus peržiūrėjo Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC).

Anksčiau turėti duomenys apie laropirpranto ir nikotino rūgšties derinį buvo surinkti devyniuose tyrimuose, kuriuose šį preparatą vartojo iš viso 5 782 pacientai. Šiais tyrimais nebuvo numatyta vertinti laropirpranto ir nikotino rūgšties derinio poveikio širdžiai, bet atkreiptas dėmesys į tai, kad nikotino rūgšties ir laropirpranto derinio grupėje rimti širdies sutrikimai pasireiškė dažniau, nei placebo grupėje. Informacija apie nustatytus pavojus, įskaitant miopatiją, gliukozės netoleravimą ir kepenų funkcijos anomalijas, buvo įtraukta į preparatų informacinius dokumentus ir rizikos valdymo planą. Svarbią trūkstamą informaciją, kaip antai informaciją apie ilgalaikio vartojimo poveikį, kraujavimą ir trombozinius širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinius buvo tikimasi išsiaiškinti kasdienio farmakologinio budrumo priemonėmis ir stebint klinikiniuose tyrimuose, visų pirma tyrime HPS2-THRIVE, dalyvaujančius pacientus.

Tyrimas HPS2-THRIVE – tai labai didelis atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 25 673 pacientai, kuriems, tyrėjų nuomone, buvo iškilusi labai didelė širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių rizika. Per vidutiniškai 3,9 metų trukmės tolesnio stebėjimo laikotarpį, gydymo nikotino rūgšties ir laropirpranto deriniu rezultatai nepasiekė pirminio kritinio atskaitos taško (palyginti su placebo). Todėl PRAC laikėsi nuomonės, jog rezultatai patvirtina, kad kartu su statiniais kaip papildoma gydymo priemonė vartojamas nikotino rūgšties ir laropirpranto derinys neturi papildomo naudingo poveikio širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų gydymo rezultatams.

Kalbant apie nustatytą riziką, atliekant minėtą tyrimą taip pat pastebėta svarbių naujų su saugumu susijusių nepalankių požymių. Palyginti su placebo grupe, nikotino rūgšties ir laropirpranto derinio (tiriamojo vaisto) grupėje nustatyta statistiškai reikšmingai daugiau nemirtinų nepageidaujamų reiškinių atvejų. Šių tokių nepageidaujamų reiškinių atvejų skaičiaus skirtumą lėmė nustatyti įvairių organų sistemų klasių sutrikimų, t. y. kraujo ir limfinės bei virškinimo sistemų, infekcijų, taip pat metabolizmo, skeleto ir raumenų bei kvėpavimo sistemų ir odos sutrikimų atvejų skaičiaus skirtumai; visi jie buvo palankūs placeboi. Kai kurie nepageidaujami reiškiniai, pvz., transaminazių kiekio padidėjimas, miopatija, kai kurie odos ir virškinimo trakto reiškiniai ir gliukozės toleravimo sutrikimai, buvo iš anksto

¹ HPS2-THRIVE: 2 širdies profilaktikos tyrimas – gydymas nuo didelio tankio lipoproteinų siekiant sumažinti kraujagyslių sutrikimų skaičių.

numatyti, atsižvelgiant į žinomas preparato saugumo charakteristikas. Tačiau rūpestį sukėlė tai, kad tiriamojo vaisto grupėje netikėtai nustatytas didesnis, nei placebo grupėje, kraujavimo ir infekcijų atvejų skaičius; tokių rezultatų anksčiau neužregistruota. Tiriamojo vaisto grupėje kraujo ir limfinės sistemos sutrikimų rizika buvo didesnė, nei placebo grupėje.

Nors tyrimo HPS2-THRIVE metu tirta pacientų populiacija pasirinkta ne pagal padidėjusį mažo lipidų tankio cholesterolio kiekį, nuspręsta, kad su saugumu susiję 25 673 pacientų tyrimo rezultatai svarbūs šiuo metu patvirtintai indikacijai, nes nėra jokių įrodymų, kurie leistų teigti, jog dabartinėje nikotino rūgšties ir laropiranto derinio indikacijoje nurodyti pacientai yra apsaugoti nuo tyrimo HPS2-THRIVE metu nustatytų nepageidaujamų reiškinių. Be to, tyrimo HPS2-THRIVE rezultatams neatitikus pirminių veiksmingumo kritinių atskaitos taškų, iškilo rimtų abejonių dėl nikotino rūgšties ir laropiranto derinio veiksmingumo gydant indikacijoje nurodytą pacientų populiaciją, nes buvo numatyta, kad dabartinėje indikacijoje nurodyta ir tyrimo HPS2-THRIVE metu tirta populiacija iš dalies sutaps.

PRAC priėjo prie išvados, kad tyrimo HPS2-THRIVE duomenys patvirtino anksčiau žinotas nikotino rūgšties ir laropiranto derinio saugumo charakteristikas ir papildomai atskleidė naują rūpestį keliančių klausimų. Atsižvelgdamas į tai, kad nikotino rūgšties ir laropiranto derinio veiksmingumas nėra kliniškai svarbus ir kad su jo vartojimu susijusios saugumo charakteristikos (įskaitant nustatytus naujus rimtą rūpestį keliančius saugumo klausimus) yra neigiamos, PRAC nusprendė, kad šio preparato naudos ir rizikos santykis tapo neigiamas. Be to, rinkodaros leidimo turėtojas nepastatė ir nepasiūlė jokių papildomų rizikos mažinimo priemonių, kuriomis būtų galima sumažinti nustatytus naujus pavojus pacientų saugumui.

2013 m. sausio 10 d. PRAC pateikė rekomendaciją CHMP.

Bendroji išvada

Atsižvelgdamas į visa tai, kas nurodyta pirmiau, CHMP laikosi nuomonės, kad pagal patvirtintą indikaciją vartojamo nikotino rūgšties ir laropiranto derinio naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas ir rekomenduoja sustabdyti preparatą, kurių sudėtyje yra laropiranto ir nikotino rūgšties, rinkodaros leidimo galiojimą.

Kad sustabdytas rinkodaros leidimo galiojimas būtų atnaujintas, rinkodaros leidimo turėtojas turi pateikti įtikinamus duomenis, pagal kuriuos būtų galima nustatyti pacientų populiaciją, kuriai nikotino rūgšties ir laropiranto derinio veiksmingumas būtų įrodytas ir kuriai šio preparato nauda yra neabejotinai didesnė už jo keliamą riziką, atsižvelgiant į naujus atlikus tyrimą HPS2-THRIVE nustatytus pavojus.

CHMP nuomonės pagrindas

Kadangi

- CHMP apsvairstė Europos Komisijos inicijuotą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą pranešimą dėl nikotino rūgšties ir laropiranto derinio (ES įregistruoto Tredaptive, Trevaclyn ir Pelzont pavadinimais);
- CHMP apsvairstė visus turimus duomenis apie laropiranto ir nikotino rūgšties derinį, įskaitant aiškėjančius preliminarius tyrimo HPS2-THRIVE duomenis, kurių tuomet, kai buvo išduodamas pirmas šio preparato rinkodaros leidimas, dar nebuvo, taip pat rinkodaros leidimo turėtojo atsakymus, PRAC atliktą vertinimą ir CHMP įvykusias diskusijas;
- CHMP laikėsi nuomonės, jog tai, kad tyrimo HPS2-THRIVE rezultatai neatitiko pirminių veiksmingumo kritinių atskaitos taškų, kelia rimtų abejonių dėl laropiranto ir nikotino rūgšties derinio veiksmingumo;

- CHMP priėjo prie išvados, kad statistiškai reikšmingai didesnis, nei tyrimo HPS2-THRIVE placebo grupėje, nikotino rūgšties ir laropiranto derinio grupėje nustatytų rimtų nepageidaujamų reiškinių atvejų skaičius kelia didelį susirūpinimą;
- CHMP atkreipė dėmesį, kad šiuo metu negalima rekomenduoti jokių papildomų rizikos mažinimo priemonių;
- todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad pagal dabartinius duomenis nustatyti pacientų populiaciją, kuriai nikotino ir laropiranto derinio naudos ir rizikos santykis būtų neabejotinai teigiamas, neįmanoma.

Dėl šių priežasčių CHMP priėjo prie išvados, kad tyrimo HPS2-THRIVE rezultatai neigiamai paveikė nikotino rūgšties ir laropiranto derinio naudos ir rizikos santykį, todėl laikomasi nuomonės, kad jis nebėra teigiamas.

Vadovaudamasis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnio nuostatomis, CHMP rekomenduoja sustabdyti nikotino rūgšties ir laropiranto derinio rinkodaros leidimų galiojimą (žr. A priedą).

Kad sustabdytas rinkodaros leidimų galiojimas būtų atnaujintas, nikotino rūgšties ir laropiranto derinio rinkodaros leidimo turėtojas turi pateikti įtikinamus duomenis, pagal kuriuos būtų galima nustatyti pacientų populiaciją, kuriai nikotino rūgšties ir laropiranto derinio veiksmingumas būtų įrodytas ir kuriai šio preparato nauda yra neabejotinai didesnė už jo keliamą riziką, atsižvelgiant į naujus atlikus tyrimą HPS2-THRIVE nustatytus pavojus (žr. II priedą).

Vaistinis preparatas nebeįregistruotas

II priedas

Sustabdyto rinkodaros leidimo galiojimo atnaujinimo sąlygos

Vaistinis preparatas neboregistruotas

Sustabdyto rinkodaros leidimo galiojimo atnaujinimo sąlygos

Kad sustabdytas rinkodaros leidimų galiojimas būtų atnaujintas, nikotino rūgšties ir laropiranto derinio rinkodaros leidimo turėtojas privalo pateikti:

įtikinamus duomenis, pagal kuriuos būtų galima nustatyti pacientų populiaciją, kuriai nikotino rūgšties ir laropiranto derinio veiksmingumas būtų įrodytas ir kuriai šio preparato nauda yra neabejotinai didesnė už jo keliamą riziką, atsižvelgiant į naujus atlikus tyrimą HPS2-THRIVE nustatytus pavojus.

Vaistinis preparatas neberegistruotas