

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

De Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) heeft onderstaande aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van 7 november 2013 met betrekking tot nicotinezuur (acipimox) geïndiceerd voor de behandeling van lipidestoornissen overwogen.

Aanbeveling van het PRAC

Op 19 december 2012 werd het Europees Geneesmiddelenbureau in kennis gesteld van voorlopige resultaten van een groot gerandomiseerd klinisch onderzoek (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events - HPS2-THRIVE) dat is opgezet om het incrementele voordeel te beoordelen van nicotinezuur met verlengde afgifte (ERN)/laropirant (LRPT) versus placebo bij 25.673 patiënten met een hoog risico. Uit de voorlopige resultaten van het HPS2-THRIVE-onderzoek bleek dat bij het onderzoek het primaire eindpunt (verlaging van het risico op grote vasculaire problemen zoals een hartaanval of beroerte) niet werd bereikt en dat sprake was van een statistisch significante toename in de incidentie van niet-fatale maar ernstige ongewenste bijwerkingen in de nicotinezuur/laropirant-groep vergeleken met de placebogroep. Door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) werd een onderzoek van alle beschikbare gegevens ingesteld ter beoordeling van de bovengenoemde veiligheidsbedenkingen en de invloed hiervan op de baten/risicoverhouding van de centraal goedgekeurde combinatieproducten Tredaptive, Trevaclyn en Pelzont. Als gevolg van dit onderzoek heeft het PRAC schorsing van de handelsvergunningen voor deze producten aanbevolen. Na afloop van deze procedures was het PRAC van mening dat de bedenkingen ten aanzien van de combinatieproducten ook relevant kunnen zijn voor de uit een enkel bestanddeel bestaande producten (monocomponenten). Daarom werd door de Deense gezondheids- en geneesmiddelenautoriteit krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EC een onderzoek geïnitieerd om de invloed van de HPS2-THRIVE-gegevens op de baten/risicoverhouding van deze producten te beoordelen en om te adviseren of de handelsvergunningen hiervan dienen te worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken en of de levering van het geneesmiddel dient te worden verboden. Na bestudering van de lijst van EU-producten die nicotinezuur of verwante stoffen bevatten, constateerde het PRAC dat acipimox de enige hooggedoseerde, bij lipidestoornissen geïndiceerde stof is die in de EU nog is goedgekeurd en daarom werd de reikwijdte van de procedure beperkt tot acipimox-bevattende producten.

Het PRAC was van mening dat de gegevens met betrekking tot de klinische ontwikkeling van acipimox zeer beperkt waren en constateerde dat er geen onderzoeken naar klinische uitkomsten waren uitgevoerd. Niettemin was het PRAC van mening dat de werkzaamheid van acipimox voor het verlagen van bloedlipiden bij patiënten met sommige vormen van hyperlipoproteïnemie is aangetoond. Op basis van de beschikbare gegevens werd acipimox werkzaam geacht voor het verlagen van de triglycerideconcentratie bij patiënten met hypertriglyceridemie (Fredrickson type IV hyperlipoproteïnemie) en significant superieur aan placebo bij patiënten met hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie (Fredrickson type IIb hyperlipoproteïnemie). Er werd geconstateerd dat acipimox met name bruikbaar was bij patiënten die geen statines verdragen of met uitsluitend statinetherapie de triglyceridedoelen niet bereiken en daarom kan worden gebruikt als alternatieve of bijkomende behandeling om de triglycerideconcentratie bij deze patiënten te verlagen. In lijn met de recente gegevens die twijfels hebben doen rijzen over het verband tussen verhoging van de HDL-C-

concentratie en verlaging van het risico op cardiovasculaire ziekte was het PRAC het er ook over eens dat acipimox niet mag worden geïndiceerd voor verhoging van HDL-C of voor cardiovasculaire preventie. Dit kwam tot uiting in de productinformatie om patiënten en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg adequaat te informeren.

Uit de voor acipimox beschikbare veiligheidsgegevens, met inbegrip van gegevens over nicotinezuur verkregen via HPS2-THRIVE, bleek dat het veiligheidsprofiel van acipimox goed gekarakteriseerd is. De meeste ongewenste effecten die zijn vastgesteld zijn al weergegeven in de productinformatie over acipimox en het PRAC was van mening dat de beschikbare gegevens geen nieuwe veiligheidsinformatie aan het licht hebben gebracht die van invloed is op de baten/risicoverhouding van acipimox, met uitzondering van een potentieel risico op spiertoxiciteit, dat aan de orde werd gesteld door een waarschuwing aan de productinformatie toe te voegen.

Het PRAC hield ook rekening met de meningen van de Europese deskundigen die bij een specifieke bijeenkomst werden geraadpleegd, volgens welke acipimox als lipideverlagende therapie een rol heeft in/bij duidelijk omschreven settings en indicaties, zoals de behandeling van ernstige hypertriglyceridemie, maar alleen als tweede- of derdelijnsmiddel. Het PRAC constateerde tevens dat volgens de deskundigen de op dit moment beschikbare gegevens geen grote consequenties hebben voor het veiligheidsprofiel van acipimox.

Na bestudering van alle beschikbare gegevens, waaronder onderzoeken en publicaties m.b.t. acipimox alsmede gegevens over de verwante stof nicotinezuur, waaronder de onderzoeken AIM-HIGH en HPS2-THRIVE, was het PRAC van mening dat de werkzaamheid van acipimox bij de behandeling van bepaalde duidelijk omschreven lipidestoornissen is aangetoond en dat acipimox daarom een behandelingsalternatief blijft bij de behandeling van lipidestoornissen gekenmerkt door een verhoogde plasmaconcentratie van triglyceriden (Fredrickson type IV hyperlipoproteïnemie), of van zowel triglyceriden als cholesterol (Fredrickson type IIb hyperlipoproteïnemie). Rekening houdend met de beschikbare gegevens en het huidige gebruik van het product en op basis van het advies van deskundigen was het PRAC echter van mening dat acipimox alleen mag worden gebruikt om de triglycerideconcentratie te verlagen bij patiënten die geen statines of fibraten verdragen of die met uitsluitend statine- of fibraattherapie hun triglyceridedoelen niet bereiken en daarom dient te worden gebruikt als alternatieve of bijkomende behandeling om de triglycerideconcentratie bij deze patiënten te verlagen. Daarom werd de indicatie door het PRAC dienovereenkomstig gewijzigd.

Algehele conclusie

Het PRAC concludeerde dat de baten/risicoverhouding van acipimox-bevattende producten onder normale gebruiksomstandigheden gunstig blijft, mits de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden aangebracht.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat,

- het PRAC de door Denemarken geïnitieerde procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EC naar aanleiding van gegevens betreffende geneesmiddelbewaking met betrekking tot nicotinezuur en verwante stoffen in aanmerking heeft genomen en heeft besloten om de reikwijdte van de procedure te beperken tot producten die acipimox bevatten, de enige hooggedoseerde aan nicotinezuur verwante en bij lipidestoornissen geïndiceerde stof die in de EU is goedgekeurd;

- het PRAC het geheel aan beschikbare gegevens heeft bestudeerd, met inbegrip van onderzoeken en publicaties met betrekking tot acipimox, de antwoorden van de houder van de handelsvergunning alsmede relevante gegevens over nicotinezuur, met inbegrip van de onderzoeken AIM-HIGH en HPS2-THRIVE;
- het PRAC van mening was dat acipimox werkzaam is bij het verlagen van de triglycerideconcentratie bij patiënten met hypertriglyceridemie (Fredrickson type IV hyperlipoproteïnemie) en met hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie (Fredrickson type IIb hyperlipoproteïnemie), maar op basis van beschikbaar bewijs waaronder de huidige medische kennis over het gebruik van acipimox, uitsluitend als tweede- of derdelijnsmiddel bij patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op andere behandelingen zoals statine- of fibraatbehandeling;
- was het PRAC van mening dat de beschikbare veiligheidsgegevens een potentieel risico op spiertoxiciteit aan het licht brachten, waarvoor een waarschuwing aan de productinformatie werd toegevoegd.

Als gevolg hiervan concludeerde het PRAC dat de baten/risicoverhouding van de acipimox-bevattende geneesmiddelen die in bijlage I zijn aangegeven gunstig blijft, mits de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden aangebracht. Na beoordeling van de kwestie heeft het PRAC daarom geadviseerd om de vergunningen voor het in de handel brengen voor acipimox-bevattende geneesmiddelen te wijzigen.

De CMD(h) bereikte, na de aanbeveling van het PRAC overeenkomstig artikel 107k van Richtlijn 2001/83/EC van 7 november 2013 te hebben overwogen, een standpunt over de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van acipimox waarvoor de desbetreffende onderdelen van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III.