

Bijlage I

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor schorsing van de
handelsvergunning, opgesteld door het Europees geneesmiddelenbureau**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van nicotinezuur/laropirant

Nicotinezuur/laropirant (in de EU goedgekeurd als Tredaptive, Trevaclyn en Pelzont) is aangewezen voor de behandeling van dyslipidemie, met name bij volwassen patiënten met gecombineerde gemengde dyslipidemie en bij volwassen patiënten met primaire hypercholesterolemie in combinatie met HMG-CoA-reductaseremmers (statines), als het cholesterolverlagende effect van monotherapie met een HMG-CoA-reductaseremmer onvoldoende is. Het kan alleen als monotherapie worden gebruikt bij patiënten bij wie HMG-CoA-reductaseremmers ongeschikt worden geacht of niet worden verdragen. Het middel is goedgekeurd als tablet met gereguleerde afgifte die 1000 mg nicotinezuur en 20 mg laropirant bevat.

Als onderdeel van de activiteiten op het gebied van de geneesmiddelenbewaking die zijn opgenomen in het goedgekeurde risicobeheersplan, stemde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ermee in verslag te doen van een gerandomiseerd klinisch onderzoek (HPS2-THRIVE¹) ontwikkeld om het incrementele voordeel van nicotinezuur/laropirant ten opzichte van placebo in combinatie met simvastatine 40 mg, met of zonder ezetimibe, te beoordelen. Het HPS2-THRIVE-onderzoek werd uitgevoerd door de Clinical Trial Service Unit van de universiteit van Oxford en gefinancierd door de vergunninghouder. De voorlopige resultaten van dit onderzoek kwamen eind december 2012 beschikbaar en zijn toen door de vergunninghouder ingediend ter beoordeling. Het beschikbare bewijs dat door de vergunninghouder schriftelijk en in een mondelinge toelichting werd verstrekt, werd door het Raadgevend Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) beoordeeld.

Eerder beschikbaar gekomen gegevens over laropirant/nicotinezuur omvatten onder andere negen onderzoeken waarbij in totaal 5782 patiënten aan het geneesmiddel werden blootgesteld. De onderzoeken waren niet ontwikkeld om het cardiale effect te beoordelen, maar er werd op gewezen dat vaker ernstige cardiale aandoeningen optraden bij de groep die nicotinezuur/laropirant kreeg toegediend dan bij de placebogroep. De vastgestelde risico's, waaronder myopathie, glucose-intolerantie en een abnormale leverfunctie, werden vermeld in de productinformatie en het risicobeheersplan. Wat betreft het ontbreken van belangrijke informatie, onder andere over het effect van langdurige blootstelling, bloedingen en trombotische cardiovasculaire voorvallen, was de verwachting dat de standaard geneesmiddelenbewaking en controle van patiënten in klinische proeven, met name het HPS2-THRIVE-onderzoek, duidelijkheid zouden verschaffen.

Het HPS2-THRIVE-onderzoek was een zeer uitgebreide gerandomiseerde proef, waaraan 25 673 patiënten deelnamen die geacht werden een hoog risico op cardiovasculaire voorvallen te lopen. Gedurende de mediane follow-up van 3,9 jaar bereikte de behandeling met nicotinezuur/laropirant ten opzichte van placebo niet het primaire eindpunt. Het PRAC was derhalve van mening dat de resultaten erop wijzen dat nicotinezuur/laropirant in combinatie met statines geen aanvullende werkzaamheid heeft in termen van cardiovasculaire uitkomst.

Wat de waargenomen risico's betreft was er ook sprake van sterke nieuwe ongunstige signalen met betrekking tot de veiligheid. Er was een statistisch significante toename van de incidentie van niet-fatale ernstige bijwerkingen in de groep die nicotinezuur/laropirant (studiegenesmiddel) toegediend kreeg ten opzichte van de placebogroep. Deze toename werd veroorzaakt door verschillen die werden waargenomen in de systeemorgaanklasse bloed- en lymfestelsel, gastro-intestinaal, infecties, metabolisme, musculoskeletaal, respiratoir en huid, alle ten gunste van placebo. Op basis van het bekende veiligheidsprofiel van het middel werden enkele bijwerkingen verwacht, zoals

¹ HPS2-THRIVE: Hartbeschermingsstudie 2 - Behandeling van HDL (high-densitylipoproteïne) om de incidentie van vasculaire voorvallen te verminderen.

transaminaseverhogingen, myopathie, enkele huid- en gastro-intestinale bijwerkingen en verminderde glucosetolerantie. De nieuwe, onverwacht hogere incidentie van bloedingen en infecties in de groep die het studiegeneesmiddel toegediend kreeg ten opzichte van de placebogroep was zorgwekkend. Het risico op bloed- en lymfestelselaandoeningen was hoger in de groep die het studiegeneesmiddel toegediend kreeg dan in de placebogroep.

Hoewel de populatie die werd bestudeerd in HPS2-THRIVE niet werd geselecteerd op basis van een hoge LDL-cholesterolspiegel, werden de veiligheidsresultaten die bij de 25 673 patiënten werden waargenomen, geacht relevant te zijn voor de huidige goedgekeurde indicatie, aangezien niet is aangetoond dat patiënten die momenteel geïndiceerd zijn voor de behandeling met nicotinezuur/laropirant, beschermd zouden zijn tegen de bijwerkingen die werden waargenomen in het HPS2-THRIVE-onderzoek. Doordat in het HPS2-THRIVE-onderzoek de primaire effectiviteitseindpunten niet werden bereikt, rezen er ernstige zorgen wat betreft de werkzaamheid van nicotinezuur/laropirant in de geïndiceerde patiëntenpopulatie, aangezien er een overlap tussen deze populatie en de onderzoekspopulaties wordt verwacht.

Het PRAC concludeerde dat gegevens van het HPS2-THRIVE-onderzoek het reeds bekende veiligheidsprofiel van nicotinezuur/laropirant bevestigden en daarnaast nieuwe veiligheidsrisico's aan het licht brachten. Gezien het ontbreken van een klinisch relevante werkzaamheid en het negatieve veiligheidsprofiel (waaronder de pas vastgestelde ernstige veiligheidsrisico's) in verband met het gebruik van nicotinezuur/laropirant, was het PRAC van oordeel dat de baten-risicoverhouding nu negatief is. Verder werden er geen aanvullende risicobeperkende maatregelen door de vergunninghouder vastgesteld of voorgesteld om de nieuwe veiligheidsrisico's tot een minimum te beperken.

Het PRAC deed op 10 januari 2013 een aanbeveling aan het CHMP.

Algehele conclusie

Na gewezen te hebben op al het voorgaande, is het CHMP van oordeel dat de baten-risicoverhouding voor nicotinezuur/laropirant in de goedgekeurde indicatie niet gunstig is en beveelt het aan de handelsvergunning voor de middelen die laropirant/nicotinezuur bevatten, te schorsen.

Om de schorsing ongedaan te maken dient de vergunninghouder overtuigende gegevens te overleggen om een patiëntenpopulatie aan te wijzen bij wie de werkzaamheid van nicotinezuur/laropirant kan worden aangetoond en bij wie het voordeel duidelijk opweegt tegen de risico's, rekening houdend met de nieuwe risico's die op basis van het HPS2-THRIVE-onderzoek werden vastgesteld.

Redenen voor weigering

Overwegende dat

- het CHMP de kennisgeving krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor nicotinezuur/laropirant (in de EU goedgekeurd als Tredaptive, Trevaclyn en Pelzont) die door de Europese Commissie in gang werd gezet, heeft beoordeeld;
- het CHMP het geheel aan beschikbare gegevens voor laropirant/nicotinezuur, met inbegrip van de nieuwe voorlopige gegevens van het HPS2-THRIVE-onderzoek, die ten tijde van de oorspronkelijke handelsvergunning niet beschikbaar waren, de antwoorden van de vergunninghouder, de beoordeling door het PRAC en de discussies binnen het CHMP, heeft beoordeeld;
- het CHMP van oordeel was dat er ernstige zorgen waren gerezen wat betreft de werkzaamheid van nicotinezuur/laropirant doordat in het HPS2-THRIVE-onderzoek de primaire effectiviteitseindpunten niet werden bereikt;
- het CHMP concludeerde dat de statistisch significante toename van de incidentie van ernstige bijwerkingen die werd waargenomen in de groep die nicotinezuur/laropirant toegediend kreeg ten opzichte van de placebogroep van het HPS2-THRIVE-onderzoek een reden voor ernstige bezorgdheid was;
- het CHMP opmerkte dat er op dit moment geen aanvullende risicobeperkende maatregelen konden worden aanbevolen;
- het CHMP derhalve van oordeel was dat op basis van de huidige gegevens geen patiëntenpopulatie kan worden vastgesteld bij wie nicotinezuur/laropirant een duidelijke gunstige baten-risicoverhouding heeft;

concludeerde het CHMP derhalve dat de baten-risicoverhouding van nicotinezuur/laropirant ongunstig wordt beïnvloed door de resultaten van het HPS2-THRIVE-onderzoek en niet meer als gunstig wordt beschouwd.

In overeenstemming met het bepaalde in artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 adviseert het CHMP om de handelsvergunningen voor nicotinezuur/laropirant te schorsen (zie bijlage A).

Om de schorsing ongedaan te maken dient de vergunninghouder overtuigende gegevens te overleggen om een patiëntenpopulatie aan te wijzen bij wie de werkzaamheid van nicotinezuur/laropirant kan worden aangetoond en bij wie het voordeel duidelijk opweegt tegen de risico's, rekening houdend met de nieuwe risico's die op basis van het HPS2-THRIVE-onderzoek werden vastgesteld (zie bijlage II).

Bijlage II

Voorwaarden voor opheffing van de schorsing

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Voorwaarden voor opheffing van de schorsing

Om de schorsing ongedaan te maken dient de vergunninghouder van nicotinezuur/laropirant het volgende te overleggen:

overtuigende gegevens om een patiëntenpopulatie aan te wijzen bij wie de werkzaamheid van nicotinezuur/laropirant kan worden aangetoond en bij wie het voordeel duidelijk opweegt tegen de risico's, rekening houdend met de nieuwe risico's die op basis van het HPS2-THRIVE-onderzoek werden vastgesteld.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd