Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przedstawione przez Europejską Agencję Leków

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej kwasu nikotynowego/laropiprantu

Kwas nikotynowy/laropiprant (zatwierdzony na terenie UE pod nazwami Tredaptive, Trevaclyn oraz Pelzont) jest wskazany do stosowania w leczeniu dyslipidemii, zwłaszcza u osób dorosłych z dyslipidemią mieszaną oraz u osób dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną, w skojarzeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statynami), w przypadku gdy efekt obniżenia poziomu cholesterolu przez monoterapię inhibitorami reduktazy HMG-CoA jest niewystarczający. Preparat może być stosowany w monoterapii wyłącznie u pacjentów, u których inhibitory reduktazy HMG-CoA uznano za niewłaściwe lub nietolerowane. Produkt zatwierdzono do stosowania w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, zawierających 1000 mg kwasu nikotynowego i 20 mg laropiprantu.

W ramach czynności związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii objętych planem zarządzania ryzykiem podmiot odpowiedzialny zgodził się na złożenie sprawozdania dotyczącego randomizowanego badania klinicznego (HPS2-THRIVE[1]), mającego na celu ocenę w porównaniu z placebo przyrostowej korzyści ze stosowania kwasu nikotynowego/laropiprantu jako dodatku do leczenia symwastatyną 40 mg w skojarzeniu lub bez skojarzenia z ezetymibem. Badanie HPS2-THRIVE zostało przeprowadzone przez jednostkę prowadzącą badania kliniczne (Clinical Trial Service Unit) Uniwersytetu w Oksfordzie i sfinansowane przez podmiot odpowiedzialny. Wyniki wstępne tego badania zostały udostępnione i przesłane przez podmiot odpowiedzialny do oceny pod koniec grudnia 2012 r. Dostępne dane przedłożone przez podmiot odpowiedzialny na piśmie i podczas wyjaśnień ustnych zostały ocenione przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).

Dostępne wcześniej dane dotyczące laropiprantu/kwasu nikotynowego obejmowały dziewięć badań, w których ekspozycji na lek poddano łączną liczbę 5782 pacjentów. Badania te nie miały na celu oceny wpływu leku na czynność serca, ale zauważono, że w grupie pacjentów otrzymujących laropiprant/kwas nikotynowy poważne zaburzenia czynności serca występowały częściej niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Zidentyfikowane zagrożenia zostały zawarte w informacji o produkcie oraz w planie zarządzania ryzykiem i obejmowały miopatię, nietolerancję glukozy oraz nieprawidłową czynność wątroby. Oczekiwano, że ważne brakujące informacje dotyczące np. skutków długotrwałej ekspozycji na lek, krwawień i zdarzeń sercowo-naczyniowych o charakterze zakrzepowym zostaną wyjaśnione w drodze rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i poprzez monitorowanie pacjentów w badaniach klinicznych, zwłaszcza w badaniu HPS2-THRIVE.

Badanie HSP2-THRIVE było bardzo dużym badaniem randomizowanym, do którego zakwalifikowano 25 673 pacjentów uznanych za obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. W trakcie okresu kontrolnego, którego mediana długości wynosiła 3,9 roku, porównane z placebo leczenie za pomocą kwasu nikotynowego/laropiprantu nie osiągnęło pierwszorzędowego punktu końcowego. W związku z tym PRAC uznał, że zgodnie z uzyskanymi wynikami kwas nikotynowy/laropiprant jako dodatek do terapii statynami nie wykazuje żadnej dodatkowej skuteczności względem sercowo-naczyniowych wyników leczenia.

W odniesieniu do zaobserwowanych zagrożeń pojawiły się również nowe, mocne sygnały dotyczące działania niekorzystnego dla bezpieczeństwa stosowania leku. W grupie pacjentów przyjmujących kwas nikotynowy/laropiprant wystąpił statystycznie istotny wzrost częstości występowania zdarzeń niepożądanych niezakończonych zgonem w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo. Wzrost ten był spowodowany zaobserwowanymi różnicami w zakresie zaburzeń ze strony układu krwionośnego, limfatycznego, pokarmowego, zakażeń, metabolizmu, układu mięśniowo-szkieletowego,

[1] HPS2-THRIVE: Heart Protection Study 2 (badanie 2 dotyczące ochrony czynności serca)– Leczenie poziomu HDL (lipoproteina wysokiej gęstości) w celu zmniejszenia częstości występowania zdarzeń naczyniowych.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

oddechowego i skóry, w przypadku których wynik porównania był zawsze korzystny dla placebo. Na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa stosowania produktu oczekiwano wystąpienia pewnych zdarzeń niepożądanych, takich jak podwyższone stężenie transaminaz, miopatia, zdarzenia związane ze skórą i układem pokarmowym, a także upośledzona tolerancja glukozy. Jednak powodem do obaw stało się nieoczekiwane częstsze występowanie krwawienia i zakażeń w grupie pacjentów przyjmujących badany lek w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo. Ryzyko wystąpienia zaburzeń związanych z układem krwionośnym i limfatycznym było wyższe w grupie pacjentów przyjmujących badany lek niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Choć populacji uczestniczącej w badaniu HPS2-THRIVE nie wybrano w oparciu o wysokie stężenie cholesterolu LDL, wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku uzyskane u 25 673 pacjentów uznano za istotne dla obecnie zatwierdzonego wskazania, gdyż nie ma dowodów świadczących o tym, by pacjenci ze wskazaniami do leczenia kwasem nikotynowym/laropiprantem byli chronieni przed wystąpieniem zdarzeń niepożądanych obserwowanych w badaniu HPS2-THRIVE. Dodatkowo nieosiągnięcie przez badanie HPS2-THRIVE pierwszorzędowych punktów końcowych wzbudziło poważne obawy dotyczące skuteczności kwasu nikotynowego/laropiprantu w leczeniu populacji pacjentów ze wskazaniami do stosowania leku, gdyż oczekiwane jest nałożenie się tego wyniku z badanymi populacjami.

PRAC stwierdził, że dane z badania HPS2-THRIVE potwierdziły znany wcześniej profil bezpieczeństwa stosowania kwasu nikotynowego/laropiprantu i dodatkowo wywołały nowe obawy związane z bezpieczeństwem stosowania leku. Z uwagi na brak klinicznie istotnego poziomu skuteczności i niekorzystny profil bezpieczeństwa stosowania kwasu nikotynowego/laropiprantu (obejmujący nowo zidentyfikowane poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania) PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku stał się niekorzystny. Ponadto żadne dodatkowe działania służące zminimalizowaniu ryzyka nie zostały zidentyfikowane ani zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny w celu rozwiania nowo wykrytych obaw związanych z bezpieczeństwem stosowania leku.

PRAC wydał zalecenie dla CHMP w dniu 10 stycznia 2013 r.

Wniosek ogólny

Biorąc pod uwagę powyższe fakty, CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania kwasu nikotynowego/laropiprantu nie jest korzystny w przypadku zatwierdzonego wskazania, i zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów zawierających laropiprant/kwas nikotynowy.

W celu zniesienia zawieszenia podmiot odpowiedzialny musiałby przedłożyć przekonujące dane pozwalające na identyfikację grupy pacjentów, w której mogłaby zostać wykazana skuteczność kwasu nikotynowego/laropiprantu i w której korzyści ze stosowania leku wyraźnie przewyższałyby ryzyko po uwzględnieniu nowych zagrożeń zidentyfikowanych w badaniu HPS2-THRIVE.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Zważywszy, że

- CHMP rozważył procedurę zgodną z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, wszczętą przez Komisję Europejską, dla kwasu nikotynowego/laropiprantu (zatwierdzonego na terenie UE pod nazwami Tredaptive, Trevaclyn oraz Pelzont).
- CHMP rozważył całość dostępnych danych dotyczących laropiprantu/kwasu nikotynowego, w tym nowo uzyskane dane wstępne z badania HPS2-THRIVE, które nie były dostępne podczas przyznania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego, ocenę dokonaną przez PRAC oraz wewnętrzne dyskusje Komitetu.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

- CHMP uznał, że nieosiągnięcie przez badanie HPS2-THRIVE pierwszorzędowych punktów końcowych wzbudziło poważne obawy dotyczące skuteczności laropiprantu/kwasu nikotynowego.
- CHMP stwierdził, że statystycznie istotny wzrost częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, zaobserwowany w grupie pacjentów przyjmujących kwas nikotynowy/laropiprant w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo w badaniu HPS2-THRIVE, wzbudza poważne obawy.
- CHMP zauważył, że w tej chwili nie można zalecić żadnych dodatkowych działań służących zminimalizowaniu ryzyka.
- W związku z tym CHMP uznał, że na podstawie obecnych danych nie można zidentyfikować grupy pacjentów, u których stosunek korzyści do ryzyka stosowania kwasu nikotynowego/laropiprantu byłby korzystny.

Stąd CHMP stwierdził, że wyniki badania HPS2-THRIVE negatywnie wpłynęły na stosunek korzyści do ryzyka stosowania kwasu nikotynowego/laropiprantu i nie jest on już uznawany za korzystny.

Zgodnie z postanowieniami art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 CHMP zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla kwasu nikotynowego/laropiprantu (patrz aneks A).

W celu zniesienia zawieszenia podmiot odpowiedzialny musiałby przedłożyć przekonujące dane pozwalające na identyfikację grupy pacjentów, w której mogłaby zostać wykazana skuteczność kwasu nikotynowego/laropiprantu i w której korzyści ze stosowania leku wyraźnie przewyższałyby ryzyko po uwzględnieniu nowych zagrożeń zidentyfikowanych w badaniu HPS2-THRIVE (patrz aneks II).

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Aneks II

Warunki zniesienia zawieszenia

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Warunki zniesienia zawieszenia

W celu zniesienia zawieszenia podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatów kwasu nikotynowego/laropiprantu powinien przedłożyć:

Przekonujące dane pozwalające na identyfikację grupy pacjentów, w której mogłaby zostać wykazana skuteczność kwasu nikotynowego/laropiprantu i w której korzyści ze stosowania leku wyraźnie przewyższałyby ryzyko po uwzględnieniu nowych zagrożeń zidentyfikowanych w badaniu HPS2-THRIVE.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu