

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos para a suspensão da Autorização de
Introdução no Mercado apresentados pela Agência Europeia de
Medicamentos**

Medicamento já não autorizado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica de ácido nicotínico/laropirant

A associação ácido nicotínico/laropirant (autorizada na UE como Tredaptive, Trevaclyn e Pelzont) está indicada para o tratamento da dislipidemia, em particular nos doentes adultos com dislipidemia mista combinada e em doentes adultos com hipercolesterolemia primária em combinação com inibidores da redutase da HMG-CoA (estatinas), quando o efeito de redução do colesterol do inibidor da redutase da HMG-CoA em monoterapia é inadequado. Só poderá ser utilizada em monoterapia nos doentes em que os inibidores da redutase da HMG-CoA são considerados inadequados ou não são tolerados. O medicamento está autorizado sob a forma de comprimidos de libertação modificada contendo 1000 mg de ácido nicotínico e 20 mg de laropirant.

No âmbito das atividades de farmacovigilância incluídas no plano de gestão dos riscos adotado, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) concordou apresentar um estudo clínico aleatorizado (HPS2-THRIVE¹), concebido para avaliar o benefício incremental da associação ácido nicotínico/laropirant *versus* placebo como adjuvante de sinvastatina 40 mg, com ou sem ezetimiba. O estudo HPS2-THRIVE foi realizado pela Unidade de Serviço de Ensaio Clínicos na Universidade de Oxford e financiado pelo titular da AIM. Os resultados preliminares deste estudo foram disponibilizados e apresentados pelo titular da AIM para revisão no final de dezembro de 2012. As evidências disponíveis fornecidas por escrito pelo titular da AIM e no decorrer de uma explicação oral foram revistas pelo Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC).

Dados previamente disponíveis relativos à associação laropirant/ácido nicotínico incluíam nove estudos, com um total de 5782 doentes expostos ao medicamento. Os estudos não foram concebidos para avaliar os efeitos cardíacos, mas observou-se que as cardiopatias graves ocorreram com mais frequência no grupo ácido nicotínico/laropirant do que no grupo placebo. Os riscos identificados foram incluídos na informação do medicamento e no plano de gestão dos riscos e incluíram miopatia, intolerância à glicose e função hepática anómala. Esperava-se que informações importantes em falta, como os efeitos da exposição a longo prazo, hemorragia e acontecimentos cardiovasculares trombóticos, fossem esclarecidas através da farmacovigilância de rotina e através da monitorização dos doentes incluídos em ensaios clínicos, em particular no estudo HPS2-THRIVE.

O estudo HPS2-THRIVE consistiu num ensaio aleatorizado de muito grandes dimensões, que incluiu 25 673 doentes considerados como compondo uma população de alto risco para a ocorrência de acontecimentos cardiovasculares. Ao longo do seguimento mediano de 3,9 anos, o tratamento com a associação ácido nicotínico/laropirant em comparação com placebo não alcançou o seu parâmetro de avaliação final primário. Por conseguinte, o PRAC considerou que os resultados demonstram que a associação ácido nicotínico/laropirant não tem eficácia adicional em termos de resultado cardiovascular enquanto tratamento adjuvante das estatinas.

Relativamente aos riscos observados, obtiveram-se igualmente novos e fortes sinais de segurança desfavoráveis. Observou-se um aumento estatisticamente significativo da incidência de acontecimentos adversos graves não fatais no grupo ácido nicotínico/laropirant (medicamento do estudo) em comparação com o grupo do placebo. Este aumento teve origem nas diferenças observadas nas classes de sistemas de órgãos doenças do sangue e do sistema linfático, doenças gastrointestinais, infeções e infestações, doenças do metabolismo e da nutrição, afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos, doenças respiratórias, torácicas e do mediastino e afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, todas a favor do placebo. Com base no perfil de segurança conhecido do medicamento, eram de esperar alguns acontecimentos adversos, como aumentos das transaminases, miopatia,

¹ HPS2-THRIVE: Estudo de proteção do coração 2 – tratamento da HDL (lipoproteína de alta densidade) para reduzir a incidência de acontecimentos vasculares.

algumas reações cutâneas e gastrointestinais e tolerância deficiente à glicose. Contudo, a nova incidência mais elevada e inesperada das hemorragias e infeções no grupo do medicamento do estudo em comparação com o grupo de placebo constituiu uma preocupação. O risco de doenças do sangue e do sistema linfático foi maior no grupo do medicamento do estudo em comparação com o grupo do placebo.

Apesar de a população estudada no HPS2-THRIVE não ter sido selecionada com base nos níveis altos de colesterol LDL, os resultados de segurança observados nos 25 673 doentes foram considerados relevantes para a indicação atualmente aprovada, tendo em conta a inexistência de evidências que sugiram que os doentes atualmente indicados para o tratamento com ácido nicotínico/laropirant estariam protegidos dos acontecimentos adversos observados no estudo HPS2-THRIVE. Além disso, o facto de o estudo HPS2-THRIVE não ter cumprido os parâmetros de avaliação final primários de eficácia gerou preocupações graves relativamente à eficácia da associação ácido nicotínico/laropirant na população de doentes indicada, considerando a sobreposição esperada entre esta e as populações do estudo.

O PRAC concluiu que os dados do estudo HPS2-THRIVE confirmaram o perfil de segurança previamente conhecido da associação ácido nicotínico/laropirant, tendo adicionalmente revelado novas questões de segurança. Considerando a ausência de eficácia clinicamente relevante e o perfil de segurança negativo (incluindo as questões de segurança graves recentemente identificadas) associados à utilização de ácido nicotínico/laropirant, o PRAC considerou que a relação risco-benefício se convertera numa relação negativa. Além disso, o titular da AIM não identificou nem propôs medidas adicionais de minimização dos riscos com o propósito de minimizar as questões de segurança recentemente identificadas.

Em 10 de janeiro de 2013, o PRAC emitiu uma recomendação destinada ao CHMP.

Conclusão geral

Tendo em conta tudo o que foi previamente referido, o CHMP considera que a relação risco-benefício para a associação ácido nicotínico/laropirant não é favorável na indicação aprovada e recomenda a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo laropirant/ácido nicotínico.

Para a suspensão ser levantada, o titular da AIM deve fornecer dados convincentes que identifiquem uma população de doentes na qual seja possível demonstrar a eficácia de ácido nicotínico/laropirant e na qual os benefícios sejam claramente superiores aos riscos, tomando em linha de conta os novos riscos identificados pelo estudo HPS2-THRIVE.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- o CHMP teve em conta a notificação ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 para ácido nicotínico/laropirant (associação aprovada na UE como Tredaptive, Trevaclyn e Pelzont) pela Comissão Europeia;
- o CHMP considerou a totalidade dos dados disponíveis para a associação laropirant/ácido nicotínico, incluindo os dados preliminares emergentes do estudo HPS2-THRIVE, que não se encontrava disponível no momento da Autorização de Introdução no Mercado original, as respostas dadas pelo titular da AIM, a avaliação do PRAC e as discussões em sede do CHMP;
- o CHMP considerou que o facto de o estudo HPS2-THRIVE não cumprir os parâmetros de avaliação final primários de eficácia gerou preocupações graves relativamente à eficácia da associação laropirant/ácido nicotínico;
- o CHMP concluiu que o aumento estatisticamente significativo da incidência de acontecimentos adversos graves no grupo ácido nicotínico/laropirant em comparação com o grupo do placebo no estudo HPS2-THRIVE gera preocupações graves;
- o CHMP constatou não ser possível, para já, recomendar medidas adicionais de minimização dos riscos;
- por conseguinte, com base nos dados atuais, o CHMP considerou não ser possível identificar uma população de doentes na qual a associação ácido nicotínico/laropirant apresente uma relação risco-benefício claramente favorável.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício de ácido nicotínico/laropirant é afetada de forma adversa pelos resultados do estudo HPS2-THRIVE, tendo deixado de ser considerada favorável.

Nos termos das disposições do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o CHMP recomenda a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para a associação ácido nicotínico/laropirant (ver Anexo A).

Para a suspensão ser levantada, o titular da AIM deve fornecer dados convincentes que identifiquem uma população de doentes na qual seja possível demonstrar a eficácia de ácido nicotínico/laropirant e na qual os benefícios sejam claramente superiores aos riscos, tomando em linha de conta os novos riscos identificados pelo estudo HPS2-THRIVE (ver Anexo II).

Anexo II

Condições para o levantamento da suspensão

Medicamento já não autorizado

Condições para o levantamento da suspensão

Para o levantamento da suspensão, o titular da Autorização de Introdução no Mercado para ácido nicotínico/laropirant fornecerá o seguinte:

Dados convincentes que identifiquem uma população de doentes na qual seja possível demonstrar a eficácia de ácido nicotínico/laropirant e na qual os benefícios sejam claramente superiores aos riscos, tomando em linha de conta os novos riscos identificados pelo estudo HPS2-THRIVE.

Medicamento já não autorizado