

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru suspendarea autorizației de punere pe piață prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru acid nicotinic/laropirant

Acidul nicotinic/laropirant (autorizat în Uniunea Europeană sub denumirile de Tredaptive, Trevaclyn și Pelzont) este indicat pentru tratamentul dislipidemiei, în special la pacienții adulți cu dislipidemie mixtă combinată și la pacienții adulți cu hipercolesterolemie primară în asociere cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine), în situațiile în care efectul hipocolesterolemiant al monoterapiei cu inhibitor de HMG-CoA reductază este inadecvat. Acesta poate fi utilizat ca monoterapie doar la pacienții la care inhibitorii de HMG-CoA reductază sunt considerați inadecvați sau nu pot fi tolerați. Produsul este autorizat sub formă de comprimate cu eliberare modificată, care conțin 1000 mg de acid nicotinic și 20 mg de laropirant.

Ca parte a activităților de farmacovigilență cuprinse în planul de gestionare a riscurilor adoptat, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) a fost de acord să raporteze datele dintr-un studiu clinic randomizat (HPS2-THRIVE¹) conceput pentru a evalua beneficiul incremental al acidului nicotinic/laropirantului față de placebo ca medicament adjuvant la simvastatină 40 mg, în asociere sau nu cu ezetimib. Studiul HPS2-THRIVE a fost efectuat de Clinical Trial Service Unit din cadrul Universității Oxford și a fost finanțat de DAPP. Rezultatele preliminare ale acestui studiu au devenit disponibile și au fost prezentate de DAPP pentru a fi revizuite la sfârșitul lunii decembrie 2012. Dovezile disponibile furnizate de DAPP în scris și explicate verbal au fost revizuite de Comitetul consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC).

Datele disponibile anterior privind laropirantul/acidul nicotinic au cuprins nouă studii în care un total de 5 782 de pacienți au fost expuși la medicament. Studiile nu erau concepute pentru a evalua efectele asupra cordului, însă s-a observat că tulburările cardiace grave apăreau mai frecvent la grupul tratat cu acid nicotinic/laropirant față de placebo. Riscurile identificate au fost reflectate în Informațiile referitoare la produs și în planul de gestionare a riscurilor și au cuprins miopatia, intoleranța la glucoză și disfuncția hepatică. S-a preconizat clarificarea unor informații importante care lipseau, precum efectele expunerii pe termen lung, hemoragia și evenimentele cardiovasculare trombotice, prin farmacovigilența de rutină și prin supravegherea pacienților din studiile clinice, în special din studiul HPS2-THRIVE.

Studiul HPS2-THRIVE a fost un studiu randomizat foarte extins, care a cuprins 25 673 de pacienți considerați a fi supuși unui risc ridicat de evenimente cardiovasculare. În perioada medie de urmărire de 3,9 ani, tratamentul cu acid nicotinic/laropirant comparat cu placebo nu și-a îndeplinit criteriul final primar. Prin urmare, PRAC a considerat că rezultatele demonstrează că acidul nicotinic/laropirantul nu prezintă eficacitate suplimentară din punctul de vedere al rezultatelor privind evenimentele cardiovasculare dacă este utilizat ca tratament adjuvant în asociere cu statinele.

În ceea ce privește riscurile observate, s-au înregistrat, de asemenea, semnale noi, nefavorabile și cu impact mare privind siguranța. S-a observat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a incidenței evenimentelor adverse grave, nefatale, la grupul tratat cu acid nicotinic/laropirant (medicamentul analizat în studiu), în comparație cu grupul placebo. Această creștere a fost evidențiată prin diferențele observate în clasificarea pe aparate, sisteme și organe, privind tulburările hematologice și limfatice, tulburările gastrointestinale, infecțiile, tulburările metabolice, musculo-scheletice, respiratorii și afecțiunile cutanate, toate acestea fiind în favoarea grupului care a primit placebo. Pe baza profilului de siguranță cunoscut al produsului, au fost preconizate unele evenimente adverse, precum creșterea valorilor transaminazelor, miopatie, unele afecțiuni cutanate și tulburări gastrointestinale, precum și alterarea toleranței la glucoză. Totuși, noua incidență neașteptată mai

¹ HPS2-THRIVE: Studiu pentru protecția cordului 2 – Tratamentul HDL (lipoproteină cu densitate mare) pentru reducerea incidenței evenimentelor vasculare.

ridicată a sângerării și a infecțiilor, observată la grupul căruia i s-a administrat medicamentul de studiu în comparație cu grupul placebo, a fost îngrijorătoare. Riscul tulburărilor hematologice și limfatice a fost mai mare în grupul căruia i s-a administrat medicamentul de studiu, în comparație cu grupul placebo.

Deși populația studiată în HPS2-THRIVE nu a fost selectată pe baza nivelurilor ridicate de colesterol LDL, s-a considerat că rezultatele de siguranță observate la cei 25 673 de pacienți au fost relevante pentru indicația aprobată actuală, pentru că nu există nicio dovadă care să sugereze că pacienții cărora li se indică în prezent tratamentul cu acid nicotinic/loropirant vor fi protejați împotriva evenimentelor adverse observate în studiul HPS2-THRIVE. În plus, faptul că studiul HPS2-THRIVE nu a îndeplinit criteriile finale primare de eficacitate a ridicat motive serioase de îngrijorare privind eficacitatea acidului nicotinic/loropirantului la populația de pacienți indicată, deoarece se așteaptă o suprapunere între aceasta și populațiile din studiu.

PRAC a concluzionat că datele din studiul HPS2-THRIVE au confirmat profilul de siguranță cunoscut anterior al acidului nicotinic/loropirantului și, în plus, au condus la noi motive de îngrijorare privind siguranța. Având în vedere lipsa eficacității relevante din punct de vedere clinic și profilul de siguranță negativ (inclusiv motivele serioase de îngrijorare privind siguranța, identificate recent), asociate cu utilizarea acidului nicotinic/loropirantului, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc s-a deplasat în sens negativ. Mai mult, deținătorul autorizației de punere pe piață nu a identificat sau nu a propus măsuri suplimentare de reducere la minim a riscurilor, pentru reducerea la minim a motivelor de îngrijorare identificate recent privind siguranța.

PRAC a emis o recomandare către CHMP la 10 ianuarie 2013:

Concluzie generală

Având în vedere cele de mai sus, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru acidul nicotinic/loropirant nu este favorabil în indicația aprobată și recomandă suspendarea autorizației de punere pe piață pentru produsele care conțin loropirant/acid nicotinic.

Pentru ca suspendarea să fie ridicată, DAPP ar trebui să furnizeze date convingătoare pentru a identifica o populație de pacienți în cazul căreia eficacitatea acidului nicotinic/loropirantului să poată fi demonstrată și la care beneficiile să fie clar mai mari decât riscurile asociate, ținând cont de noile riscuri identificate de studiul HPS2-THRIVE.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- CHMP a analizat notificarea inițiată de Comisia Europeană în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru acid nicotinic/loropirant (aprobat în Uniunea Europeană sub denumirile de Tredaptive, Trevaclyn și Pelzont),
- CHMP a analizat totalitatea datelor disponibile pentru loropirant/acid nicotinic, inclusiv datele preliminare provenite din studiul HPS2-THRIVE, care nu erau disponibile în momentul acordării autorizației de punere pe piață inițiale, răspunsurile DAPP, evaluarea PRAC și dezbaterile din cadrul CHMP,
- CHMP a considerat că neîndeplinirea de către studiul HPS2-THRIVE a criteriilor finale primare pentru eficacitate ridică motive serioase de îngrijorare privind eficacitatea loropirantului/acidului nicotinic,
- CHMP a concluzionat că creșterea semnificativă din punct de vedere statistic a incidenței evenimentelor adverse grave observate la grupul căruia i s-a administrat acid nicotinic/loropirant în comparație cu grupul placebo în studiul HPS2-THRIVE ridică motive serioase de îngrijorare,

- CHMP a făcut observația că, în acest moment, nu pot fi recomandate măsuri suplimentare de reducere la minim a riscurilor,
- Prin urmare, CHMP a considerat că nu se poate identifica o populație de pacienți pentru care acidul nicotinic/laropirantul să prezinte un raport beneficiu-risc clar favorabil pe baza datelor actuale.

Prin urmare, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al acidului nicotinic/laropirantului este modificat în mod negativ de rezultatele din studiul HPS2-THRIVE și nu mai este considerat favorabil.

În baza dispozițiilor de la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, CHMP recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru acidul nicotinic/laropirant (vezi Anexa A).

Pentru ca suspendarea să fie ridicată, DAPP ar trebui să furnizeze date convingătoare pentru a identifica o populație de pacienți în cazul căreia eficacitatea acidului nicotinic/laropirantului să poată fi demonstrată și la care beneficiile să fie clar mai mari decât riscurile asociate, ținând cont de noile riscuri identificate de studiul HPS2-THRIVE (vezi Anexa II).

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Anexa II

Condiții pentru ridicarea suspendării

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Condiții pentru ridicarea suspendării

Pentru ca suspendarea să fie ridicată, deținătorul autorizației de punere pe piață pentru acid nicotinic/laropiprant trebuie să furnizeze următoarele:

Date convingătoare pentru a identifica o populație de pacienți în cazul căreia eficacitatea acidului nicotinic/laropiprantului să poată fi demonstrată și la care beneficiile să fie clar mai mari decât riscurile asociate, ținând cont de noile riscuri identificate de studiul HPS2-THRIVE.

Produsul medicinal nu mai este autorizat