

Príloha I

**Vedecké závery a odôvodnenie pozastavenia povolenia na uvedenie na trh
predložené Európskou agentúrou pre lieky**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia kyseliny nikotínovej a laropirantu

Kyselina nikotínová a laropirant (povolené v EÚ ako lieky Tredaptive, Trevaclyn a Pelzont) sú indikované na liečbu dyslipidémie, najmä u dospelých pacientov s kombinovanou zmiešanou dyslipidémiou a u dospelých pacientov s primárnou hypercholesterolémiou v kombinácii s inhibítormi HMG-CoA reductázy (statínmi), keď účinok monoterapie inhibítorom HMG-CoA reductázy na znižovanie cholesterolu nie je dostatočný. Ako monoterapiu ich možno použiť len u pacientov, u ktorých sa inhibítory HMG-CoA reductázy považujú za nevhodné alebo netolerované. Liek je povolený ako tablety s riadeným uvoľňovaním obsahujúce 1 000 mg kyseliny nikotínovej a 20 mg laropirantu.

Ako súčasť činností dohľadu nad liekmi, ktoré sú zaradené do prijatého plánu riadenia rizík, držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil s tým, že predloží správu o randomizovanej klinickej štúdii (HPS2-THRIVE¹) navrhutej na preskúmanie prírastkového prínosu kyseliny nikotínovej a laropirantu oproti placebo ako prídavnej liečby k simvastatínu 40 mg bez ezetimibu alebo s ním. Štúdiu HPS2-THRIVE uskutočnilo servisné oddelenie pre klinické skúšania na Univerzite v Oxforde a financoval ju držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Predbežné výsledky tejto štúdie boli sprístupnené na konci decembra 2012, keď ich držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na preskúmanie. Dostupné dôkazy, ktoré písomne a počas ústneho vysvetlenia poskytol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, preskúmal Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC).

Doteraz dostupné údaje o laropirante a kyseline nikotínovej pochádzali z deviatich štúdií, v ktorých bolo lieku vystavených celkovo 5 782 pacientov. Štúdie neboli navrhnuté tak, aby posudzovali účinky na srdce, ale konštatovalo sa, že v skupine s kyselinou nikotínovou a laropirantom sa v porovnaní s placebom častejšie vyskytovali závažné poruchy srdca. Identifikované riziká, ktoré zahŕňali myopatiu, glukózovú intoleranciu a abnormálnu funkciu pečene, sa zohľadnili v informáciách o lieku a v pláne riadenia rizík. Dôležité chýbajúce informácie, napríklad v súvislosti s účinkami dlhodobého vystavenia, krvácaním a trombotickými kardiovaskulárnymi udalosťami, sa mali podľa očakávania objasniť v rámci bežného dohľadu nad liekmi a prostredníctvom monitorovania pacientov v klinických skúšaniach, najmä v štúdii HPS2-THRIVE.

Štúdia HPS2-THRIVE bola veľmi rozsiahlym randomizovaným skúšaním zahŕňajúcim 25 673 pacientov považovaných za mimoriadne rizikových z hľadiska výskytu kardiovaskulárných udalostí. V priebehu mediánového obdobia kontrolného sledovania 3,9 roka nedosiahla liečba kyselinou nikotínovou a laropirantom v porovnaní s placebom svoj primárny koncový bod. Výbor PRAC teda usúdil, že výsledky preukázali, že kyselina nikotínová a laropirant nevykazujú žiadnu ďalšiu účinnosť z hľadiska kardiovaskulárných výsledkov, keď sa používajú ako prídavná liečba k statínom.

Pokiaľ ide o pozorované riziká, vyskytli sa aj významné nové nepriaznivé signály týkajúce sa bezpečnosti. Zistil sa štatisticky významný nárast výskytu nesmrteľných závažných nežiaducich udalostí v skupine s kyselinou nikotínovou a laropirantom (skúmaný liek) v porovnaní so skupinou s placebom. Tento nárast bol spôsobený rozdielmi pozorovanými v triedach orgánových systémov: Poruchy krvi a lymfatického systému, Poruchy gastrointestinálneho traktu, Infekcie a nákazy, Poruchy metabolizmu a výživy, Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva, Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína a Poruchy kože a podkožného tkaniva, v ktorých dosiahlo lepšie výsledky placebo. Na základe známeho bezpečnostného profilu lieku sa očakávali určité nežiaduce udalosti, napríklad zvýšenie hladiny transamináz, myopatia, niektoré kožné a gastrointestinálne udalosti a narušená tolerancia glukózy. Obavy však vyvolal nový neočakávaný vysoký výskyt krvácania a infekcií v skupine so skúmaným liekom v porovnaní so skupinou s placebom. Riziko porúch krvi

¹ HPS2-THRIVE: Štúdia týkajúca sa ochrany srdca 2 – Liečba HDL (lipoproteín s vysokou hustotou) na zníženie výskytu vaskulárných udalostí.

a lymfatického systému bolo vyššie v skupine so skúmaným liekom v porovnaní so skupinou s placebom.

Hoci populácia skúmaná v štúdií HPS2-THRIVE nebola vybraná na základe vysokej hladiny cholesterolu LDL, výsledky bezpečnosti pozorované u 25 673 pacientov sa považovali za relevantné pre momentálne schválenú indikáciu, pretože neexistujú žiadne dôkazy, ktoré by nasvedčovali tomu, že pacienti, u ktorých je v súčasnosti indikovaná liečba kyselinou nikotínovou a laropiprantom, budú chránení pred nežiaducimi udalosťami pozorovanými v štúdií HPS2-THRIVE. Neúspech štúdie HPS2-THRIVE z hľadiska dosiahnutia primárnych koncových bodov účinnosti navyše vyvolal vážne obavy v súvislosti s účinnosťou kyseliny nikotínovej a laropiprantu v indikovanej populácii pacientov, pretože sa očakáva prekrytie medzi touto populáciou a skúmanou populáciou.

Výbor PRAC dospel k záveru, že údaje zo štúdie HPS2-THRIVE potvrdili predtým známy bezpečnostný profil kyseliny nikotínovej a laropiprantu a okrem toho odhalili nové bezpečnostné obavy. Vzhľadom na chýbajúcu klinicky relevantnú účinnosť a negatívny bezpečnostný profil (vrátane nových identifikovaných závažných bezpečnostných obáv) spojené s používaním kyseliny nikotínovej a laropiprantu výbor PRAC usúdil, že pomer prínosu a rizika sa posunul smerom k negatívnej hodnote. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navyše neidentifikoval ani nenavrhol žiadne doplnkové opatrenia na minimalizovanie rizík, ktoré by minimalizovali nové identifikované bezpečnostné obavy.

Výbor PRAC vydal odporúčanie výboru CHMP 10. januára 2013.

Celkový záver

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti sa výbor CHMP domnieva, že pomer prínosu a rizika kyseliny nikotínovej a laropiprantu nie je priaznivý pre schválenú indikáciu, a odporúča pozastaviť povolenie na uvedenie liekov obsahujúcich laropiprant a kyselinu nikotínovú na trh.

Na to, aby sa pozastavenie zrušilo, musí držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytnúť presvedčivé údaje s cieľom identifikovať populáciu pacientov, v ktorej možno preukázať účinnosť kyseliny nikotínovej a laropiprantu a v ktorej prínos jasne prevyšuje riziká, a to aj s ohľadom na nové riziká identifikované v štúdií HPS2-THRIVE.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- Výbor CHMP zvážil oznámenie podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 týkajúce sa kyseliny nikotínovej a laropiprantu (povolených v EÚ ako lieky Tredaptive, Trevaclyn a Pelzont) iniciované Európskou Komisiou.
- Výbor CHMP posúdil všetky dostupné údaje týkajúce sa laropiprantu a kyseliny nikotínovej vrátane nových predbežných údajov zo štúdie HPS2-THRIVE, ktoré neboli k dispozícii v čase pôvodného povolenia na uvedenie na trh, odpovedí držiteľa povolenia na uvedenie na trh, posúdenia výboru PRAC a diskusií vo výbore CHMP.
- Výbor CHMP usúdil, že neúspech štúdie HPS2-THRIVE z hľadiska dosiahnutia primárnych koncových bodov účinnosti vyvoláva závažné obavy v súvislosti s účinnosťou laropiprantu a kyseliny nikotínovej.
- Výbor CHMP dospel k záveru, že štatisticky významný nárast výskytu závažných nežiaducich udalostí pozorovaný v skupine s kyselinou nikotínovou a laropiprantom v porovnaní so skupinou s placebom v štúdií HPS2-THRIVE vyvoláva vážne obavy.
- Výbor CHMP konštatoval, že v tejto chvíli nie je možné odporučiť žiadne ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík.

- Výbor CHMP preto usúdil, že na základe súčasných údajov nie je možné identifikovať populáciu pacientov s jednoznačným priaznivým pomerom prínosu a rizika kyseliny nikotínovej a laropirantu,

výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika kyseliny nikotínovej a laropirantu je negatívne ovplyvnený výsledkami štúdie HPS2-THRIVE a už sa naďalej nepovažuje za priaznivý.

Na základe ustanovení článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 výbor CHMP odporúča pozastaviť povolenia na uvedenie kyseliny nikotínovej a laropirantu na trh (pozri prílohu A).

Na to, aby sa pozastavenie zrušilo, musí držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytnúť presvedčivé údaje s cieľom identifikovať populáciu pacientov, v ktorej možno preukázať účinnosť kyseliny nikotínovej a laropirantu a v ktorej prínos jasne prevyšuje riziká, a to aj s ohľadom na nové riziká identifikované v štúdii HPS2-THRIVE (pozri prílohu II).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Príloha II

Podmienky pre zrušenie pozastavenia

Podmienky pre zrušenie pozastavenia

S cieľom dosiahnuť zrušenie pozastavenia držiteľ povolenia na uvedenie kyseliny nikotínovej a laropirantu na trh poskytne nasledujúce údaje:

presvedčivé údaje s cieľom identifikovať populáciu pacientov, v ktorej možno preukázať účinnosť kyseliny nikotínovej a laropirantu a v ktorej prínos jasne prevyšuje riziká, a to aj s ohľadom na nové riziká identifikované v štúdii HPS2-THRIVE.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie