

Bilaga I

**EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till tillfälligt upphävande av
godkännandet för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av nikotinsyra/laropirant

Nikotinsyra/laropirant (godkänt inom EU som Tredaptive, Trevaclyn och Pelzont) är indicerat för behandling av dyslipidemi, särskilt hos vuxna patienter med kombinerad blandad dyslipidemi och hos vuxna patienter med primär hyperkolesterolemi i kombination med HMG-CoA reduktashämmare (statiner), när den kolesterolsänkande effekten av HMG-CoA reduktashämmare-monoterapi är otillräcklig. Det kan användas som monoterapi bara hos patienter hos vilka HMG-CoA reduktashämmare anses olämpligt eller inte tolereras. Produkten är godkänd som tabletter med modifierad frisättning innehållande 1000 mg nikotinsyra och 20 mg laropirant.

Som del av farmakovigilansaktiviteterna i den antagna riskhanteringsplanen gick innehavaren av godkännande för försäljning med på att rapportera om en randomiserad klinisk studie (HPS2-THRIVE⁽¹⁾) som var utformad för att bedöma den stegvist ökande nyttan av nikotinsyra/laropirant mot placebo som tillägg till simvastatin 40 mg, med eller utan esetimib. Studien HPS2-THRIVE utfördes av Clinical Trial Service Unit vid Oxfords universitet och finansierades av innehavaren av godkännande för försäljning. Preliminära resultat av denna studie gjordes tillgängliga och lämnades in av innehavaren av godkännande för försäljning för granskning i slutet av december 2012. De tillgängliga uppgifter som innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in skriftligen och vid en muntlig förklaring granskades av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

Tidigare tillgängliga uppgifter om laropirant/nikotinsyra omfattade nio studier i vilka totalt 5 782 patienter exponerades för läkemedlet. Studierna var inte utformade för att utvärdera hjärteffekter men det konstaterades att allvarliga hjärtfunktionsrubbingar var vanligare i gruppen nikotinsyra/laropirant jämfört med placebo. De identifierade riskerna återspeglades i produktinformationen och riskhanteringsplanen och omfattade myopati, glukosintolerans och onormal leverfunktion. Viktig information som saknades, såsom effekter av långvarig exponering, blödning och trombotiska kardiovaskulära händelser, förväntades klargöras genom rutinmässig säkerhetsövervakning och genom övervakning av patienter under kliniska prövningar, särskilt HPS2-THRIVE-studien.

HPS2-THRIVE-studien var en mycket stor randomiserad prövning, i vilken ingick 25 673 patienter som antogs löpa hög risk för kardiovaskulära händelser. Under de 3,9 åren av medianuppföljning uppnådde inte behandling med nikotinsyra/laropirant jämfört med placebo sitt primära effektmått. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann därför att resultaten visar att nikotinsyra/laropirant inte har någon kompletterande effekt vad gäller kardiovaskulära resultat som tilläggsbehandling till statiner.

Vad gäller de observerade riskerna fanns det också kraftiga nya ogynnsamma säkerhetssignaler. Det fanns en statistiskt signifikant ökning av incidensen av icke-fatala allvarliga oönskade händelser i gruppen nikotinsyra/laropirant (studieläkemedlet) jämfört med placebogruppen. Denna ökning drevs av observerade skillnader i systemorganklasserna blodet och lymfsystemet, magtarmkanalen, infektioner, metabolism, muskuloskeletala systemet, andningsvägar och hud, som samtliga gynnade placebo. Baserat på produktens kända säkerhetsprofil förväntades vissa oönskade händelser, såsom förhöjda transaminaser, myopati, vissa hud- och magtarmrelaterade händelser samt nedsatt glukostolerans. Men den nya oförväntade högre incidensen av blödning och infektioner i studieläkemedelsgruppen jämfört med placebogruppen var oroande. Risker för blod- och lymfstörningar var större i studieläkemedelsgruppen jämfört med placebogruppen.

(1) HPS2-THRIVE: studie 2 av hjärtskydd – behandling av HDL (lipoproteiner med hög täthet) för att minska incidensen av vaskulära händelser.

Även om den studerade populationen i HPS2-THRIVE inte valdes ut baserat på höga halter av LDL-kolesterol, ansågs de iakttagna säkerhetsresultaten från de 25 673 patienterna vara relevanta för den aktuella godkända indikationen eftersom det saknas uppgifter som tyder på att patienter som just nu är indicerade för behandling med nikotinsyra/laropirant skulle skyddas mot de oönskade händelser som ses i HPS2-THRIVE-studien. HPS2-THRIVE-studiens misslyckande att uppfylla de primära effektmåten väckte dessutom allvarliga farhågor vad gäller effekten av nikotinsyra/laropirant i den indicerade patientpopulationen, eftersom det förväntas överlappning mellan denna och studiepopulationerna.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att uppgifter från HPS2-THRIVE-studien har bekräftat den tidigare kända säkerhetsprofilen för nikotinsyra/laropirant och dessutom avslöjade nya säkerhetsproblem. Med tanke på avsaknaden av kliniskt relevant effekt och den negativa säkerhetsprofilen (däribland de nyligen identifierade allvarliga säkerhetsproblemen) som är förknippade med användningen av nikotinsyra/laropirant fann kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att nytta-riskförhållandet har växlat mot en negativ balans. Innehavaren av godkännande för försäljning varken identifierade eller föreslog ytterligare riskminimeringsåtgärder för att minimera de nyligen identifierade säkerhetsproblemen.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel utfärdade en rekommendation till CHMP den 10 januari 2013.

Huvudsakliga slutsatser

Efter att ha noterat allt ovanstående finner CHMP att nytta-riskförhållandet för nikotinsyra/laropirant inte är gynnsamt vid den godkända indikationen och rekommenderar att godkännandet för försäljning av produkterna innehållande laropirant/nikotinsyra tillfälligt upphävs.

För att det tillfälliga upphävandet ska återkallas måste innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla övertygande data som identifierar en patientpopulation hos vilken effekten av nikotinsyra/laropirant kan påvisas, och hos vilken nyttan är tydligt större än risken, även med tanke på de nya risker som fastställts i HPS2-THRIVE-studien.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- CHMP har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för nikotinsyra/laropirant (godkänt inom EU som Tredaptive, Trevaclyn och Pelzont) som inletts av Europeiska kommissionen.
- CHMP övervägde de tillgängliga samlade uppgifterna för laropirant/nikotinsyra, däribland de tillkommande preliminära uppgifterna från HPS2-THRIVE-studien, som inte fanns vid tiden för det ursprungliga godkännandet för försäljning, svaren från innehavaren av godkännandet för försäljning, bedömningen av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel samt diskussionerna inom CHMP,
- CHMP fann att HPS2-THRIVE-studiens misslyckande att uppfylla de primära effektmåten väcker allvarliga farhågor vad gäller effekten av laropirant/nikotinsyra,
- CHMP fann att den statistiskt signifikanta ökningen av incidensen av allvarliga oönskade händelser som sågs i gruppen nikotinsyra/laropirant jämfört med placebogruppen i HPS2-THRIVE-studien väcker allvarliga farhågor,
- CHMP noterade att inga ytterligare riskminimeringsåtgärder kunde rekommenderas vid denna tidpunkt,

- CHMP fann därför att ingen patientpopulation hos vilken effekten av nikotinsyra/laropirant har ett tydligt gynnsamt nytta-riskförhållande kan identifieras utifrån de aktuella uppgifterna.

CHMP fann därför att nytta-riskförhållandet av nikotinsyra/laropirant påverkas negativt av HPS2-THRIVE-studiens resultat och inte längre anses gynnsamt.

Enligt bestämmelserna enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, rekommenderar CHMP att godkännandena för försäljning av nikotinsyra/laropirant tillfälligt upphävs (se bilaga A).

För att det tillfälliga upphävandet ska återkallas måste innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla övertygande data som identifierar en patientpopulation hos vilken effekten av nikotinsyra/laropirant kan påvisas, och hos vilken nyttan är tydligt större än risken, även med tanke på de nya risker som fastställts i HPS2-THRIVE-studien (se bilaga II).

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bilaga II

Villkor för att återkalla det tillfälliga upphävandet

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Villkor för att återkalla det tillfälliga upphävandet

För att det tillfälliga upphävandet ska återkallas måste innehavaren av godkännandet för försäljning för nikotinsyra/laropirant tillhandahålla följande:

Övertygande data som identifierar en patientpopulation hos vilken effekten av nikotinsyra/laropirant kan påvisas, och hos vilken nyttan är tydligt större än risken, även med tanke på de nya risker som fastställts i HPS2-THRIVE-studien.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning