

Παράρτημα Ι Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) έλαβε υπόψη την ακόλουθη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που διατυπώθηκε στις 7 Νοεμβρίου 2013 σε ό,τι αφορά τις ουσίες που σχετίζονται με το νικοτινικό οξύ (ασπιμόξη) και ενδείκνυνται για τη θεραπεία λιπιδικών διαταραχών.

Σύσταση της PRAC

Στις 19 Δεκεμβρίου 2012, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ενημερώθηκε σχετικά με τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μια μεγάλης τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης (Heart Protection Study 2- Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events - HPS2-THRIVE) σχεδιασμένης για την αξιολόγηση του αυξητικού οφέλους της εκτεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικού οξέος (ERN) συνδυασμένου με λαροπιπραντίνη (LRPT) έναντι εικονικού φαρμάκου, στην οποία μετείχαν πάνω από 25.673 ασθενείς υψηλού κινδύνου. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης HPS2-THRIVE έδειξαν ότι η μελέτη δεν πληροί το πρωτεύον τελικό της σημείο (μείωση του κινδύνου μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων, όπως καρδιακή προσβολή και εγκεφαλικό) και κατέδειξαν στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης μη θανατηφόρων αλλά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στην ομάδα που έλαβε νικοτινικό οξύ/λαροπιπραντίνη έναντι της ομάδας εικονικού φαρμάκου. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) ανέλαβε την εξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων με σκοπό την αξιολόγηση των προαναφερθεισών ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια, καθώς και των επιπτώσεών τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων συνδυασμού Tredaptive, Trevaclyn και Pelzont, τα οποία έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω κεντρικής διαδικασίας. Κατόπιν της εξέτασης, η PRAC εισηγήθηκε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων. Μετά τη διατύπωση των πορισμάτων επί των εν λόγω διαδικασιών, η PRAC εξέφρασε τη γνώμη ότι οι ανησυχίες σχετικά με τα προϊόντα συνδυασμού ενδέχεται να αφορούν και τα προϊόντα που περιέχουν μία μόνο δραστική ουσία, ο δε ρυθμιστικός οργανισμός υγείας και φαρμάκων της Δανίας κίνησε διαδικασία επανεξέτασης δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για την αξιολόγηση του αντίκτυπου των δεδομένων της μελέτης HPS2-THRIVE στη σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω προϊόντων και για τη διατύπωση γνώμης σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν, καθώς και για το εάν πρέπει να απαγορευτεί η διάθεση του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος. Κατόπιν της εξέτασης του καταλόγου των φαρμακευτικών προϊόντων που κυκλοφορούν στην ΕΕ και περιέχουν νικοτινικό οξύ ή συναφείς ουσίες, η PRAC επεσήμανε ότι η ασπιμόξη είναι η μοναδική ουσία σε υψηλές δόσεις που ενδείκνυται για λιπιδικές διαταραχές και εξακολουθεί να είναι εγκεκριμένη στην ΕΕ. Ως εκ τούτου, το πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αφορούσε μόνο τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ασπιμόξη.

Η PRAC έκρινε ότι τα δεδομένα κλινικής ανάπτυξης της ασπιμόξης ήταν πολύ περιορισμένα και επεσήμανε ότι δεν διενεργήθηκε καμία μελέτη κλινικής έκβασης. Παρόλα αυτά, η PRAC έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα της ασπιμόξης στη μείωση των λιπιδίων στο αίμα έχει καταδειχθεί σε ασθενείς με ορισμένες μορφές υπερλιποπρωτεϊναιμίας. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, η ασπιμόξη κρίθηκε αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία (υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IV κατά Fredrickson), ήταν δε σημαντικά ανώτερη από το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία (υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IIb κατά Fredrickson). Επισημάνθηκε ότι η ασπιμόξη χρησιμοποιείται ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν δυσανεξία στις στατίνες ή δεν επιτυγχάνουν τους στόχους της θεραπείας των

τριγλυκεριδίων με τη μονοθεραπεία με στατίνες και, ως εκ τούτου, μπορεί να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική ή πρόσθετη θεραπεία για τη μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων στους εν λόγω ασθενείς. Επίσης, η PRAC συμφώνησε ότι η ασιπιμόξη δεν πρέπει να ενδείκνυται σε περιπτώσεις αυξημένης HDL χοληστερόλης ή για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων, σύμφωνα με τα πρόσφατα δεδομένα τα οποία θέτουν υπό αμφισβήτηση τον συσχετισμό μεταξύ αύξησης των επιπέδων HDL χοληστερόλης και μείωσης του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Το γεγονός αυτό αντανάκλαται στις πληροφορίες του προϊόντος προκειμένου να ενημερωθούν δεόντως οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης και οι ασθενείς.

Τα διαθέσιμα δεδομένα από τη μελέτη HPS2-THRIVE σχετικά με την ασφάλεια της ασιπιμόξης, περιλαμβανομένων των δεδομένων σχετικά με το νικοτινικό οξύ, έδειξαν ότι η εικόνα ασφάλειας της ασιπιμόξης είναι επαρκώς χαρακτηρισμένη. Τα περισσότερα από τις προσδιορισθέντα ανεπιθύμητα συμβάντα περιλαμβάνονται ήδη στις πληροφορίες προϊόντος της ασιπιμόξης και η PRAC έκρινε ότι από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν προκύπτουν νέες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια οι οποίες να έχουν αντίκτυπο στη σχέση οφέλους-κινδύνου της ασιπιμόξης, με εξαίρεση τον δυνητικό κίνδυνο τοξικότητας στους μύς, ο οποίος διευθετήθηκε με την προσθήκη προειδοποίησης στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η PRAC εξέτασε επίσης τις απόψεις των ευρωπαίων εμπειρογνομόνων που διατυπώθηκαν στη συνεδρίαση της ad hoc ομάδας εμπειρογνομόνων, σύμφωνα με τις οποίες η ασιπιμόξη είναι αποτελεσματική στη μείωση των λιπιδίων εντός καθορισμένου περιβάλλοντος και ενδείξεων, όπως η θεραπεία της σοβαρής υπερτριγλυκεριδαιμίας, αλλά μόνο ως θεραπεία δεύτερης ή τρίτης γραμμής. Η PRAC επεσήμανε επίσης ότι, σύμφωνα με τους εμπειρογνώμονες, τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα δεν έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην εικόνα ασφάλειας της ασιπιμόξης.

Μετά από την εξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων, περιλαμβανομένων των μελετών και των δημοσιεύσεων σχετικά με την ασιπιμόξη, των δεδομένων για τη σχετική ουσία, ήτοι το νικοτινικό οξύ, καθώς και των μελετών AIM-HIGH και HPS2-THRIVE, η PRAC έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα της ασιπιμόξης στη θεραπεία συγκεκριμένων επαρκώς προσδιορισθεισών λιπιδικών διαταραχών έχει καταδειχθεί. Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ασιπιμόξη συνεχίζει να θεωρείται μια θεραπευτική επιλογή για τη διαχείριση λιπιδικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα (υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IV κατά Fredrickson) ή από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης (υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IIb κατά Fredrickson). Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα, την τρέχουσα χρήση του προϊόντος και τις συμβουλές των εμπειρογνομόνων, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι η ασιπιμόξη πρέπει να χορηγείται μόνο για τη μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν δυσανεξία στις στατίνες ή στις φιβράτες, ή σε ασθενείς οι οποίοι δεν επιτυγχάνουν τους στόχους της θεραπείας των τριγλυκεριδίων με τη μονοθεραπεία με στατίνες ή φιβράτες και, ως εκ τούτου, μπορεί να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική ή πρόσθετη θεραπεία για τη μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων στους εν λόγω ασθενείς. Κατά συνέπεια, η PRAC αναθεώρησε την ένδειξη συναφώς.

Γενικό συμπέρασμα

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ασιπιμόξη παραμένει θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, λαμβάνοντας υπόψη τις συμφωνηθείσες αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος.

Λόγοι για τη διατύπωση συστάσεων από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, η οποία κινήθηκε από τη Δανία λόγω των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νικοτινικό οξύ και συναφείς ουσίες, αποφάσισε δε να περιορίσει το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας στα προϊόντα που περιέχουν ασιπιμόξη, τη μοναδική εγκεκριμένη στην ΕΕ ουσία που σχετίζεται με το νικοτινικό οξύ, χορηγείται σε υψηλές δόσεις και ενδείκνυται για τη θεραπεία λιπιδικών διαταραχών
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, περιλαμβανομένων των μελετών και δημοσιεύσεων σχετικά με την ασιπιμόξη, τις απαντήσεις του KAK, καθώς και τα συναφή για το νικοτινικό οξύ δεδομένα, περιλαμβανομένων των μελετών AIM-HIGH και HPS2-THRIVE
- Η PRAC έκρινε ότι η ασιπιμόξη είναι αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία (υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IV κατά Fredrickson), καθώς και σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία (υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου IIb κατά Fredrickson) αλλά, σύμφωνα με τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία, περιλαμβανομένης της τρέχουσας ιατρικής γνώσης σχετικά με τη χρήση της ασιπιμόξης, μόνο ως θεραπεία δευτέρης ή τρίτης γραμμής σε ασθενείς που δεν αποκρίνονται επαρκώς σε άλλες θεραπείες όπως στατίνες ή φιβράτες
- Η PRAC έκρινε ότι από τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια προκύπτει δυνητικός κίνδυνος τοξικότητας στους μύς, για τον οποίο προστέθηκε προειδοποίηση στις πληροφορίες του προϊόντος.

Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ασιπιμόξη και τα οποία παρατίθενται στο παράρτημα I παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος. Ως εκ τούτου, μετά από την εξέταση του ζητήματος, η PRAC εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ασιπιμόξη.

Λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που διατυπώθηκαν στις 7 Νοεμβρίου 2013 δυνάμει του άρθρου 107ια της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh αποφάσισε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας της ασιπιμόξης, για την οποία οι αντίστοιχοι παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III.