

## **Liite II**

### **Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle**

CMDh (tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (ihmislääkevalmisteet) arvioi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRACin) suosituksen (päivätty 7. marraskuuta 2013), joka koskee rasva-aineenvaihdunnan häiriöihin tarkoitettuja nikotiinihappoa muistuttavia aineita (asipimoksi).

### **PRACin suositus**

Euroopan lääkevirasto sai 19. joulukuuta 2012 tiedon laajan satunnaistetun kliinisen tutkimuksen (Heart Protection Study 2 – Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events – HPS2-THRIVE) alustavista tuloksista. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida hitaasti vapautuvasta nikotiinihaposta/laropirantista koituvaa lisähyötyä lumelääkkeeseen verrattuna yli 25 673:lla suuren riskin potilaalla. HPS2-THRIVE-tutkimuksen alustavat tulokset osoittivat, ettei tutkimuksen ensisijaista päätetapahtumaa (suurten vaskulaaristen tapahtumien, kuten sydänkohtauksen ja halvauksen, riskin pienentäminen) saavutettu ja että muiden kuin kuolemaan johtavien mutta vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus nikotiinihaposta/laropiranttiryhmissä lisääntyi tilastollisesti merkitsevästi lumelääkeryhmään verrattuna. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) tutki kaikki saatavilla olevat tiedot, jotta edellä mainitut huolenaiheet ja niiden vaikutus keskitetysti hyväksyttyjen yhdistelmävalmisteiden Tredaptive, Trevaclyn ja Pelzont hyöty-riskisuhteeseen voitiin arvioida. Arvioinnin perusteella PRAC suositteli, että näiden valmisteiden myyntiluvat peruutetaan väliaikaisesti. Näiden menettelyjen perusteella PRAC katsoi, että yhdistelmävalmisteita koskevilla huolenaiheilla saattaa olla merkitystä myös vain yhtä lääkeainetta sisältäville valmisteille. Siksi Tanskan lääkevirasto aloitti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen arvioinnin, jotta HPS2-THRIVE-tutkimuksesta saatujen tietojen vaikutus näiden valmisteiden hyöty-riskisuhteeseen voitiin arvioida ja jotta PRAC saattoi antaa suosituksensa siitä, säilytetäänkö näiden lääkevalmisteiden myyntiluvat vai tuleeko niitä muuttaa, tuleeko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan ja tuleeko lääkevalmisteen toimittaminen estää. Käsiteltyään luettelon EU:ssa myynnissä olevista valmisteista, jotka sisältävät nikotiinihappoa tai sitä muistuttavia aineita, PRAC totesi, että asipimoksi on ainoa suuriannoksen rasva-aineenvaihduntahäiriöiden hoitoon tarkoitettu aine, jolla on vielä myyntilupa EU:ssa, joten menettelyn laajuus rajoitettiin sen vuoksi asipimoksia sisältäviin valmisteisiin.

PRAC katsoi, että tietoja asipimoksin kliinisestä kehittämisestä oli hyvin vähän, ja totesi, ettei sellaisia tutkimuksia ollut tehty, joista olisi saatu kliinisiä tuloksia. Tästä huolimatta PRAC katsoi, että asipimoksin teho on osoitettu veren rasvapitoisuuden vähentämisessä potilailla, jotka sairastivat tiettyjä hyperlipoproteinemian muotoja. Saatavilla olevien tietojen perusteella asipimoksin katsottiin olevan tehokas hypertriglyseridemiaa (Fredriksonin tyypin IV hyperlipoproteinemia) sairastavien potilaiden triglyseridipitoisuuksien pienentämisessä ja merkittävästi parempi kuin lumelääke hyperkolesterolemiaa ja hypertriglyseridemiaa (Fredriksonin tyypin IIb hyperlipoproteinemia) sairastavilla potilailla. Asipimoksin todettiin olevan erityisen hyödyllinen potilaille, jotka joko eivät siedä statiineja tai joiden osalta pelkällä statiinilääkityksellä ei saavuteta hoidon tavoitetta eli haluttuja triglyseridiarvoja. Siksi asipimoksia voidaan käyttää vaihtoehto- tai lisähoitona näiden potilaiden triglyseridipitoisuuksien pienentämiseksi. Lisäksi PRAC päätti, ettei asipimoksia tule käyttää HDL-kolesterolipitoisuuden kasvattamiseen tai kardiovaskulaaristen tapahtumien ehkäisyyn. Tämä on linjassa hiljattain saatujen tietojen kanssa, sillä niiden mukaan HDL-kolesterolin pitoisuuden lisäämisen ja kardiovaskulaarisen sairauden riskin vähentämisen välistä yhteyttä on aihetta epäillä.

Tämä otettiin huomioon valmistetiedoissa, jotta terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille voitiin tiedottaa asiasta tarkoituksenmukaisesti.

Asipimoksin turvallisuutta koskevat tiedot, mukaan luettuina HPS2-THRIVE-tutkimuksesta saadut tiedot nikotiinihaposta, osoittivat, että asipimoksin turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin. Useimmat määritetyt haittatapahtumat sisältyvät jo asipimoksin valmistetietoihin, ja PRAC katsoi, ettei saatujen tietojen perusteella voitu määrittää sellaisia uusia turvallisuutta koskevia tietoja, jotka vaikuttaisivat asipimoksin hyöty-riskisuhteeseen. Poikkeuksena on mahdollinen lihastoksisuuden riski, joka otettiin huomioon lisäämällä valmistetietoihin sitä koskeva varoitus.

PRAC otti huomioon myös näkemykset, joita eurooppalaiset asiantuntijat esittivät ad hoc -asiantuntijakokouksessa. Niiden mukaan asipimoksilla on sijansa lipidipitoisuuden pienentämiseen tähtäävässä hoidossa tarkoin määritetyissä tilanteissa ja käyttöaiheissa, joihin kuuluu esimerkiksi vaikea hypertriglyseridemia, mutta vasta toisena tai kolmantena lääkevaihtoehtona. Lisäksi PRAC totesi, että asiantuntijoiden mukaan tällä hetkellä saatavat tiedot eivät juuri vaikuttaneet asipimoksin turvallisuusprofiiliin.

Arvioituaan kaikki saatavilla olevat tiedot, joihin sisältyivät myös asipimoksia koskevat tutkimukset ja julkaisut ja tiedot sitä muistuttavasta aineesta, nikotiinihaposta, sekä tutkimukset AIM-HIGH ja HPS2-THRIVE, PRAC katsoi, että asipimoksin teho tiettyjen tarkoin määriteltyjen rasva-aineenvaihduntahäiriöiden hoidossa on osoitettu ja että asipimoksi on edelleen hoitovaihtoehto sellaisten rasva-aineenvaihduntahäiriöiden hoidossa, joille tyypillistä on triglyseridien kohonneet plasmapitoisuudet (Fredriksonin tyypin IV hyperlipoproteinemias) tai sekä kohonnut triglyseridi- että kolesterolipitoisuus (Fredriksonin tyypin IIb hyperlipoproteinemias). Saatavilla olevien tietojen, valmisteen nykyisen käytön ja asiantuntijoiden neuvojen perusteella PRAC kuitenkin totesi, että asipimoksia tulee käyttää ainoastaan triglyseridipitoisuuksien pienentämisessä niillä potilailla, jotka joko eivät siedä statiineja tai fibraatteja tai joiden hoitotavoitteita ei saavuteta pelkästään statiini- tai fibraattihoidolla. Tämän vuoksi asipimoksia tulee käyttää vaihtoehto- tai lisähoitona näiden potilaiden triglyseridipitoisuuksien pienentämisessä. Näin ollen PRAC muutti käyttöaihetta tältä osin.

### **Johtopäätökset**

PRAC päätti, että asipimoksia sisältävien valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa normaaleissa käyttöolosuhteissa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

### **PRACin suosituksen perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC toteutti Tanskan aloittaman direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka perustui nikotiinihappoa ja sitä muistuttavia aineita koskeviin lääketurvallisuustietoihin, ja päätti rajata menettelyn laajuuden valmisteisiin, jotka sisältävät asipimoksia, sillä se on ainoa suuriannoksinen nikotiinihapon kaltainen aine, joka on hyväksytty rasva-aineenvaihduntahäiriöiden hoitoon EU:ssa.
- PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot, mukaan luettuina asipimoksia koskevat tutkimukset ja julkaisut, myyntiluvan haltijan vastaukset sekä oleelliset tiedot nikotiinihaposta, mukaan luettuina tutkimukset AIM-HIGH ja HPS2-THRIVE.
- PRAC katsoi, että asipimoksi on tehokas triglyseridipitoisuuksien pienentämisessä potilailla, joilla on hypertriglyseridemia (Fredriksonin tyypin IV hyperlipoproteinemias) sekä hyperkolesterolemias ja

hypertriglyseridemia (Fredriksonin tyypin IIb hyperlipoproteinemia), mutta saatavilla olevan näytön ja asipimoksin käyttöä koskevan tämänhetkisen lääketieteellisen tiedon perusteella sitä tulee käyttää vasta toisena tai kolmantena hoitovaihtoehtona potilailla, joiden hoitovaste muille lääkkeille, kuten statiineille tai fibraateille, ei ole ollut riittävä.

- PRAC totesi, että saatavilla olevissa turvallisuustiedoissa oli tunnistettu mahdollinen lihastoksisuuden riski, jota koskeva varoitus lisättiin valmistetietoihin.

PRAC päätti, että liitteessä I määritettyjen asipimoksia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset. Harkittuaan asiaa PRAC suositteli, että asipimoksia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia muutetaan.

CMDh muodosti kantansa asipimoksia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtojen muuttamisesta arvioituaan PRACin 7. marraskuuta 2013 päivätyn suosituksen, joka on laadittu direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan nojalla. Valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden oleelliset kohdat on esitetty liitteessä III.