

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő változtatások indoklása**

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása

A CMDh megvizsgálta a lipid anyagcsere-zavarok kezelésében javallott, a nikotinsavval rokon anyagokra (acipimox) vonatkozó alábbi, 2013. november 7-i PRAC ajánlást.

PRAC ajánlás

2012. december 19-én felhívták az Európai Gyógyszerügynökség figyelmét egy nagy randomizált klinikai vizsgálatból (*Heart Protection Study 2 - Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events - HPS2-THRIVE*) származó előzetes eredményekre, amely vizsgálatban a prolongált hatású nikotinsav (ERN)/laropiprant (LRPT) többlet előnyét tanulmányozták placebóval szemben több mint 25 673 magas kockázatú betegnél. A HPS2-THRIVE vizsgálat előzetes eredményei azt mutatták, hogy a vizsgálat nem érte el a primer végpontját (a súlyos vaszkuláris események, például szívinfarktus és stroke kockázatának csökkentése), valamint statisztikailag szignifikáns növekedést tapasztaltak a nem halálos, de súlyos szövődmények gyakoriságában a nikotinsav/laropiprant csoportban a placebo csoporthoz képest. A farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság (PRAC) áttekintette a rendelkezésre álló összes adatot annak érdekében, hogy megvizsgálja a fenti biztonságossági aggályokat és azok hatását a központilag engedélyezett kombinációs készítmények, a Tredaptive, a Travaclyn és a Pelzont előny-kockázat profiljára. A felülvizsgálat eredményeképpen a PRAC javasolta a készítmények forgalomba hozatali engedélyeinek felfüggesztését. Ezen eljárások befejezését követően a PRAC azon a véleményen volt, hogy a kombinációs készítményekkel kapcsolatos aggályok relevánsak lehetnek az egykomponensű készítmények esetében is, ezért a dán egészségügyi és gyógyszerhatóság a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti felülvizsgálatot kezdeményezett a HPS2-THRIVE adatoknak az említett készítmények előny-kockázat profiljára gyakorolt hatásának vizsgálata, valamint ajánlás elfogadása érdekében arra vonatkozóan, hogy a forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e, és a gyógyszer forgalmazását megtiltsák-e. A nikotinsavat vagy azzal rokon vegyületet tartalmazó uniós készítmények listáját áttekintve a PRAC megállapította, hogy az acipimox az egyetlen nagy dózisú, a lipid anyagcsere-zavarokban javallott hatóanyag, amely még engedélyezett az EU-ban, ezért az eljárás hatályát az acipimox tartalmú készítményekre korlátozta.

A PRAC úgy vélte, hogy az acipimoxra vonatkozó klinikai fejlesztési adatok igen korlátozottak voltak, és megállapította, hogy nem végeztek klinikai kimenetel-vizsgálatokat. Ugyanakkor a PRAC úgy ítélte meg, hogy bizonyos típusú hiperlipoproteinémiában szenvedő betegek esetében igazolt az acipimox hatékonysága a vérzsírszintek csökkentésében. A rendelkezésre álló adatok alapján az acipimoxot hatékonynak tekintették a trigliceridszint csökkentésében hipertrigliceridémiában (Fredrickson IV. típusú hiperlipoproteinémia), továbbá szignifikánsan felülmúlta a placebót hiperkoleszterinémiában és hipertrigliceridémiában (Fredrickson IIb. típusú hiperlipoproteinémia) szenvedő betegek esetében. Megállapították, hogy az acipimox különösen hasznos azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják a sztatinokat vagy sztatin kezeléssel önmagában nem érhető el náluk a triglicerid célszint, és ezért az acipimox alternatív vagy kiegészítő kezelésként alkalmazható a trigliceridszint csökkentésére ezeknél a betegeknél. A PRAC egyetértett azzal is, hogy a magas HDL-koleszterin szintek és a szív-érrendszeri betegségek kockázatának csökkentése közötti összefüggés vonatkozásában kétségeket felvető újabb adatokkal összhangban az acipimox ne legyen indikált növekvő HDL-koleszterin esetében vagy kardiovaszkuláris prevenció céljára. Az egészségügyi szolgáltatók és a betegek megfelelő tájékoztatása érdekében ez szerepelt a terméktájékoztatóban.

Az acipimox vonatkozásában rendelkezésre álló biztonságossági adatok, ideértve a HPS2-THRIVE vizsgálatból származó, a nikotinsavval kapcsolatos adatokat is, azt mutatták, hogy az acipimox biztonságossági profilja jól meghatározott. A legtöbb azonosított szövődmény már szerepel az acipimox terméktájékoztatójában, és a PRAC úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok nem utalnak újabb biztonságossági információra, amely befolyásolná az acipimox előny-kockázat profilját, kivéve az izomtoxicitás lehetséges kockázatát, amelyre vonatkozóan egy figyelmeztetéssel egészítették ki a terméktájékoztatót.

A PRAC figyelembe vette egy ad hoc szakértői ülés keretében megkérdezett európai szakértők véleményét is, amely szerint jól meghatározott körülmények és indikációk esetén, például súlyos hipertrigliceridémiában, az acipimoxnak van szerepe a lipidcsökkentő kezelésben, de csupán második vagy harmadik vonalbeli szerként. Továbbá a PRAC megállapította, hogy a szakértők szerint a rendelkezésre álló újabb adatok nem befolyásolták lényegesen az acipimox biztonságossági profilját.

A rendelkezésre álló összes adat áttekintését követően, ideértve az acipimoxra vonatkozó vizsgálatokat és publikációkat, valamint a rokon vegyülettel, a nikotinsavval kapcsolatos adatokat, beleértve az AIM-HIGH és a HPS2-THRIVE vizsgálatokat, a PRAC megállapította, hogy bizonyos jól meghatározott lipid anyagcsere-zavarokban igazolt az acipimox hatékonysága, és ezért az acipimox alternatív kezelés marad a magas plazma triglicerid szinttel (Fredrickson IV. típusú hiperlipoproteinémia) vagy triglicerid és koleszterin szintekkel (Fredrickson IIb. típusú hiperlipoproteinémia) járó lipid anyagcsere-zavarokban. Ugyanakkor figyelembe véve a rendelkezésre álló adatokat és a készítmény jelenlegi alkalmazását, valamint a szakértői javaslat alapján a PRAC azon a véleményen volt, hogy az a trigliceridszint csökkentésére csak azoknál a betegeknél alkalmazzák, akik nem tolerálják a sztatinokat vagy fibrátokat, illetve akiknél a sztatin vagy fibrát kezeléssel önmagában nem érhető el a triglicerid célszint, és ezért az acipimoxot alternatív vagy kiegészítő kezelésként kell alkalmazni a trigliceridszint csökkentésére ezeknél a betegeknél. Ezért a PRAC ennek megfelelően felülvizsgálta az indikációkat.

Átfogó következtetés

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az acipimox tartalmú készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad normál alkalmazási körülmények között, a terméktájékoztató megállapodás szerinti módosításai mellett.

A PRAC ajánlás indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a nikotinsavra és rokon vegyületekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint Dánia által indított, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást, és úgy döntött, hogy az eljárás hatályát az acipimox tartalmú termékekre szűkíti, amely az egyetlen nagy dózísú, a nikotinsavval rokon, a lipid anyagcsere-zavarokban indikált hatóanyag, amely engedélyezett az EU-ban;
- A PRAC áttekintette a rendelkezésre álló adatok összességét, beleértve az acipimoxra vonatkozó vizsgálatokat és publikációkat, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának válaszait, valamint a nikotinsavval kapcsolatos releváns adatokat, beleértve az AIM-HIGH és a HPS2-THRIVE vizsgálatokat;
- A PRAC úgy vélte, hogy az acipimox hatékony a trigliceridszint csökkentésében hipertrigliceridémiában (Fredrickson IV. típusú hiperlipoproteinémia), valamint

hiperkoleszterinémiában és hipertrigliceridémiában (Fredrickson IIb. típusú hiperlipoproteinémia) szenvedő betegek esetében, de az acipimox alkalmazására vonatkozóan rendelkezésre álló bizonyítékok alapján, beleértve a korszerű orvosi szaktudást, csupán második vagy harmadik vonalbeli szerként azoknál a betegeknél, akik nem reagáltak megfelelően más kezelésekre, például sztatin vagy fibrát terápiára;

- A PRAC úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló biztonságossági adatok izomtoxicitás lehetséges kockázatát vetik fel, amelyre vonatkozóan egy figyelmeztetéssel egészítették ki a terméktájékoztatót.

Következésképpen a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az I. mellékletben felsorolt, acipimox tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett. Ezért a kérdés vizsgálatát követően a PRAC az acipimox tartalmú gyógyszerek vonatkozásában javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását.

A CMDh a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján megvizsgálta a PRAC 2013. november 7-i ajánlását, és kialakította álláspontját az acipimox forgalomba hozatali engedélyei feltételeinek módosításáról, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a III. melléklet tartalmazza.