

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

CMDh rozważył poniższe zalecenie PRAC z dnia 7 listopada 2013 r. dotyczące substancji pochodnych kwasu nikotynowego (acipimoks), wskazanych do stosowania w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej.

Zalecenie PRAC

W dniu 19 grudnia 2012 r. Europejska Agencja Leków została poinformowana o wstępnych wynikach dużego randomizowanego badania klinicznego (o nazwie Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events — HPS2-THRIVE) mającego na celu ocenę przyrostowej korzyści ze stosowania kwasu nikotynowego o przedłużonym uwalnianiu (ERN) / laropirantu (LRPT) w porównaniu z placebo w grupie ponad 25 673 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Wstępne wyniki badania HPS2-THRIVE wykazały, że nie osiągnęło ono swojego pierwszorzędowego punktu końcowego (zmniejszenie ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca bądź udar mózgu) oraz wykazało statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania niezakończonych zgonem, ale ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących kwas nikotynowy/laropirant w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących placebo. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych w celu oceny powyższych obaw dotyczących bezpieczeństwa i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania dopuszczonych do obrotu w drodze procedury centralnej preparatów złożonych Tredaptive, Trevaclyn i Pelzont. W wyniku tego przeglądu PRAC zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów. W następstwie zakończenia tych procedur PRAC uznał, że wątpliwości dotyczące preparatów złożonych mogą również odnosić się do produktów jednoskładnikowych. W związku z tym duński organ ds. ochrony zdrowia i leków wszczął procedurę ponownej oceny zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, mającą na celu ocenę wpływu danych z badania HPS2-THRIVE na stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów oraz wydanie zalecenia dotyczącego utrzymania, zmiany, zawieszenia lub cofnięcia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu bądź ewentualnego zakazu dostarczania produktu leczniczego. Po dokonaniu przeglądu listy UE produktów zawierających kwas nikotynowy lub substancje pochodne PRAC zauważył, że jedyną substancją podawaną w wysokiej dawce nadal zatwierdzoną do stosowania w UE jest acipimoks, wskazany do stosowania w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej, i w związku z tym zakres procedury został ograniczony do produktów zawierających acipimoks.

PRAC uznał, że dane z fazy klinicznej opracowywania acipimoksu były bardzo ograniczone i zauważył, że nie przeprowadzono badań klinicznych skutków leczenia. Jednak PRAC uznał, że została wykazana skuteczność acipimoksu w zmniejszaniu stężenia lipidów we krwi pacjentów z niektórymi postaciami hiperlipoproteinemii. Na podstawie dostępnych danych uznano skuteczność acipimoksu w zmniejszaniu stężenia trójglicerydów u pacjentów z hiperlipoproteinemią (hiperlipoproteinemią typu IV wg klasyfikacji Fredricksona) oraz jego istotną przewagę nad placebo u pacjentów z hipercholesterolemią i hipertriglicydemią (hiperlipoproteinemią typu IIb wg klasyfikacji Fredricksona). Acipimoks okazał się szczególnie przydatny w przypadku pacjentów nietolerujących statyn i pacjentów, u których leczenie samymi statynami nie przyniosło oczekiwanych rezultatów w odniesieniu do stężenia trójglicerydów, w związku z czym może on być stosowany jako leczenie alternatywne lub wspomagające w celu zmniejszenia stężenia trójglicerydów u tych pacjentów. PRAC ustalił również, że acipimoks nie powinien być wskazany do stosowania w celu zwiększenia stężenia HDL-C w profilaktyce chorób układu krążenia zgodnie z najnowszymi danymi podważającymi związek pomiędzy zwiększonym

stężeniem HDL-C i zmniejszonym ryzykiem wystąpienia choroby układu krążenia. Zostało to odzwierciedlone w informacji o produkcie w celu należytego poinformowania personelu medycznego i pacjentów.

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania acipimoksu, w tym dane dotyczące kwasu nikotynowego uzyskane z badania HPS2-THRIVE, wykazały, że profil bezpieczeństwa stosowania tego leku został opisany w sposób wyczerpujący. Większość zidentyfikowanych zdarzeń niepożądanych zostało już zawartych w informacji o produkcie, a PRAC uznał, że dostępne dane nie wnoszą żadnych nowych informacji nt. bezpieczeństwa, które wpływałyby na stosunek korzyści do ryzyka stosowania acipimoksu, z wyjątkiem potencjalnego ryzyka toksyczności dla mięśni, co uwzględniono w informacji o produkcie poprzez dodanie ostrzeżenia.

PRAC wziął również pod uwagę zdanie europejskich ekspertów wyrażone podczas posiedzenia grupy doradczej, zgodnie z którym acipimoks ma zastosowanie w leczeniu zmniejszającym stężenie lipidów w dobrze zdefiniowanych warunkach i wskazaniach takich jak leczenie ciężkiej hipertriglicerydemii, ale tylko jako lek drugiego lub trzeciego rzutu. PRAC zauważył również, że według ekspertów obecnie dostępne dane nie mają poważnego wpływu na profil bezpieczeństwa stosowania acipimoksu.

Po dokonaniu przeglądu wszystkich dostępnych danych, w tym badań i publikacji dotyczących acipimoksu oraz danych dotyczących kwasu nikotynowego obejmujących badania AIM-HIGH i HPS2-THRIVE, PRAC uznał, że wykazano skuteczność acipimoksu w leczeniu pewnych dobrze zdefiniowanych zaburzeń gospodarki lipidowej oraz że stanowi on alternatywną opcję leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej, w których występuje podwyższone stężenie trójglicerydów (hiperlipoproteinemia typu IV wg klasyfikacji Fredricksona) lub trójglicerydów i cholesterolu (hiperlipoproteinemia typu IIb wg klasyfikacji Fredricksona) w osoczu. Jednak biorąc pod uwagę dostępne dane i obecne zastosowanie produktu oraz zalecenia ekspertów, PRAC wyraził opinię, że acipimoks należy stosować wyłącznie w celu zmniejszenia stężenia trójglicerydów u pacjentów nietolerujących statyn lub fibratów bądź pacjentów, u których leczenie samymi statynami lub fibratami nie przyniosło oczekiwanych rezultatów w odniesieniu do stężenia trójglicerydów, w związku z czym może on być stosowany jako leczenie alternatywne lub wspomagające w celu zmniejszenia stężenia trójglicerydów u tych pacjentów. W związku z tym PRAC dokonał stosownej korekty wskazania do stosowania.

Wniosek ogólny

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających acipimoks pozostaje korzystny w normalnych warunkach użytkowania, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie.

Podstawy do zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- PRAC rozważył wszczętą przez Danię procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE w oparciu o dane dotyczące kwasu nikotynowego i substancji pochodnych uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zdecydował o ograniczeniu zakresu procedury do produktów zawierających acipimoks — jedyną substancję pochodną kwasu nikotynowego podawaną w wysokiej dawce i wskazaną do stosowania w leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej, która jest zatwierdzona do stosowania w UE;

- PRAC dokonał przeglądu całości dostępnych danych, w tym badań i publikacji dotyczących acipimoksu, odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego oraz istotnych danych dotyczących kwasu nikotynowego obejmujących badania AIM-HIGH i HPS2-THRIVE;
- PRAC uznał skuteczność acipimoksu w zmniejszaniu stężenia trójglicerydów u pacjentów z hiperlipoproteinemią (hiperlipoproteinemią typu IV wg klasyfikacji Fredricksona) oraz pacjentów z hipercholesterolemią i hipertriglicerydemią (hiperlipoproteinemią typu IIb wg klasyfikacji Fredricksona), ale jedynie na podstawie dostępnych dowodów obejmujących bieżącą wiedzę medyczną na temat stosowania acipimoksu jako leku drugiego lub trzeciego rzutu u pacjentów, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na inne leki, takie jak statyny czy fibraty;
- PRAC uznał, że dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku zidentyfikowały potencjalne ryzyko wystąpienia toksyczności dla mięśni, co zawarto w informacji o produkcie w postaci ostrzeżenia;

w rezultacie PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających acipimoks określonych w aneksie I pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie. Po rozpatrzeniu sprawy PRAC zalecił zmianę pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających acipimoks.

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 7 listopada 2013 r. zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE CMDh podjął decyzję o zmianie warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla acipimoksu, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawiono w aneksie III.