

1. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ TASMAR

Από τα στοιχεία που παρέχει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), είναι δυνατόν να υπολογιστεί ότι η έκθεση στο Tasmag ανέρχεται σε περίπου 8.000 ασθενείς μηνιαίως. Σύμφωνα με πληροφορίες που προέρχονται από τους ιατρούς που το συνταγογραφούν, ο ΚΑΚ εκτιμά ότι περίπου το 2% αυτών είναι νέοι, πρόκειται δηλαδή περισσότερο για έναρξη παρά για διατήρηση της θεραπευτικής αγωγής.

Θανατηφόρες ανεπιθύμητες ενέργειες

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη κατηγοριοποίηση ασθενών με θανατηφόρο έκβαση στο υλικό που παρασχέθηκε για την παρούσα εξέταση. Ο σχετικός πίνακας του ΚΑΚ περιλαμβάνει είκοσι τρία επεισόδια αυτού του είδους. Η πλειονότητα των θανατηφόρων περιστατικών είναι γνωστά στη CPMP από την προηγούμενη επαναξιολόγηση της σχέσης κινδύνου / ωφέλειας. Μόνο έξι περιστατικά δεν ήταν προηγουμένως γνωστά.

Ηπατίτιδα

Τα στοιχεία που παρουσιάζονται περιλαμβάνουν όλα τα επεισόδια που αναφέρθηκαν στον ΚΑΚ στο πλαίσιο της ταξινόμησης της ΠΟΥ «Διαταραχές του ήπατος και του ηπατοχολικού συστήματος». Συμπεριλαμβάνονται, επιπλέον, όλα τα περιστατικά αυξημένης αλκαλικής φωσφατάσης. Η ημερομηνία τερματισμού είναι η 31^η Μαΐου 2000. Επομένως, τα στοιχεία σχετικά με τα ηπατοχολικά επεισόδια καλύπτουν μία χρονική περίοδο δύο ετών, υπολογίζοντας από τον Μάιο του 1998. Συνολικά περιλαμβάνονται 148 αυθόρμητες αναφορές και 46 επεισόδια από κλινικές μελέτες. Μία μειοψηφία, τριάντα οχτώ επεισοδίων, σημειώθηκε στο διάστημα μεταξύ 31^{ης} Μαΐου 1999 και 31^{ης} Μαΐου 2000.

Για αυτά τα 194 περιστατικά, ο ΚΑΚ χρησιμοποίησε τώρα μία τροποποιημένη έκδοση της ταξινόμησης κατά Bιour για την ανάλυση των επεισοδίων. Η τροποποιημένη κατά Bιour ταξινόμηση χωρίζει τα επεισόδια σε εκείνα που ενέχουν και εκείνα που δεν ενέχουν μη φαρμακευτική προδιαθεσική αιτιολογία, υπάρχουν για παράδειγμα στοιχεία που αποδεικνύουν την ύπαρξη μίας πάθησης όπως η ηπατίτιδα Α, η οποία μπορεί να ευθύνεται. Τα περιστατικά χωρίς προδιαθεσική μη φαρμακευτική αιτιολογία χωρίζονται περαιτέρω σε: 1) επεισόδια χωρίς επαρκή στοιχεία για ταξινόμηση, 2) επεισόδια με ιστοπαθολογικά στοιχεία, και 3) σαφή ηπατοχολική διαταραχή με ή χωρίς συμπτώματα.

Περιστατικά με εναλλακτική αιτιολογία: Ο ΚΑΚ παραθέτει λεπτομερή στοιχεία 47 περιστατικών όπου, για τα ηπατικά επεισόδια, ενδέχεται να ενοχοποιούνται, ή να έχουν συμβάλει, παράγοντες άλλοι εκτός της έκθεσης στην τολκαρόνη. Η εξέταση των κλινικών στοιχείων που περιλαμβάνονται στον κατάλογο φανερώνει ότι, κατά πλειοψηφία, ο παράγοντας μίξης είναι καλά τεκμηριωμένος και είναι πολύ πιθανόν να ευθύνεται για το επεισόδιο. Υπάρχουν ορισμένες εξαιρέσεις όπου το επεισόδιο αποδίδεται στη βρομοκκριπίνη και στην ηπαρίνη, παρά το γεγονός ότι η τολκαρόνη, με γνωστή ηπατοτοξική δράση, φαίνεται να αποτελεί πιθανότερη αιτία.

Περιστατικά με ανεπαρκείς πληροφορίες: Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τριάντα εννέα περιστατικά. Τα περιστατικά δείχνουν γενικά μία ήπια ηπατική προσβολή με ασυμπτωματικές εργαστηριακές διαταραχές. Ωστόσο, συμπεριλαμβάνονται τέσσερα περιστατικά ίκτερου. Αντίθετα με τα περιστατικά που ταξινομούνται στην κατηγορία αυτών που έχουν εναλλακτική αιτιολογία, η έκθεση στην τολκαρόνη φαίνεται να είναι ο μόνος προδιαθεσικός παράγοντας, και όπου δίνονται λεπτομέρειες (3/4) ο χρονικός συσχετισμός αυξάνει την πιθανότητα να αποτελεί αιτιολογία.

Περιστατικά με ιστοπαθολογία: Για πέντε περιστατικά είναι διαθέσιμη η ηπατική ιστολογία. Σύμφωνα με την άποψη της CPMP, η τολκαρόνη ήταν η πιθανή αιτία της ηπατικής βλάβης σε τέσσερις γυναίκες ασθενείς. Για τον άνδρα ασθενή ήταν γνωστό ότι έπασχε από μεταστατικό καρκίνωμα του προστάτη και διαταραγμένη ηπατική λειτουργία πριν από την έναρξη αγωγής με τολκαρόνη. Για τον ασθενή αυτό, η κλινική πορεία και η ιστολογία διαφέρουν εμφανέστατα από τα άλλα περιστατικά σχετιζόμενης με την τολκαρόνη ηπατίτιδας, με και χωρίς ιστολογία, υποδηλώνοντας διαφορετική αιτιολογία – που σχετίζεται πιθανώς με το μεταστατικό καρκίνωμα.

Μαζική ηπατική βλάβη: Η ταξινόμηση κατά Βιουρ ορίζει τη μαζική ηπατική βλάβη ως θανατηφόρα, απειλητική για τη ζωή ή συνδεδεμένη με κλινικά ή εργαστηριακά στοιχεία ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας. Οκτώ ασθενείς εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία: δύο είναι νέοι ασθενείς και έξι είναι γνωστοί από την εκτίμηση κατά την πρώτη επαναξιολόγηση και είχαν συζητηθεί σε εκείνη την έκθεση.

Διαταραγμένη ηπατική λειτουργία με και χωρίς σημεία και συμπτώματα: Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται εκατόν τρία περιστατικά. Από αυτά, τα είκοσι ένα χαρακτηρίζονται ως οξεία ηπατίτιδα. Σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Βιουρ οι ασθενείς αυτοί θα έπρεπε να έχουν επίπεδα AST/ALT τουλάχιστον εξαπλάσια του ανώτατου φυσιολογικού (ΑΦ) ή μικρότερη αύξηση αλλά με αντίστοιχα συμπτώματα ή αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης στο 1,7 του ΑΦ. Από τα είκοσι ένα περιστατικά, τα δεκαέξι παρουσίαζαν κατά κύριο λόγο ηπατοκυτταρική εικόνα, τα τέσσερα χολοστατική εικόνα, ενώ ένα περιστατικό ανάμικτη εικόνα. Το κλινικό φάσμα κυμαινόταν από τα σχετικά ελάσσονα επεισόδια με βιοχημικά δεδομένα μόλις επάνω από το προσδιορισμένο όριο έως τα θανατηφόρα επεισόδια (συμπεριλαμβάνονται επίσης οι πέντε ασθενείς με μαζική ηπατική βλάβη).

Κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο (NMS) -ραβδομυολυσία

Η επαναξιολόγηση εντόπισε δύο νέα περιστατικά κακόηθους νευροληπτικού συνδρόμου (NMS) που σχετίζονται πιθανώς με την τολκαπόνη. Θεωρήθηκε ότι τα περιστατικά αυτά ήταν δύσκολο να αξιολογηθούν, γιατί δεν είναι γνωστά προηγούμενα στοιχεία για τη συχνότητα του NMS σε ασθενείς με νόσο του Parkinson. Επιπλέον, τονίστηκε ότι η άποψη εμπειρογνώμονα του ΚΑΚ υποδηλώνει πως η σχέση μεταξύ NMS και νόσου του Parkinson μπορεί να είναι συνηθέστερη από ό,τι εθεωρείτο προηγουμένως.

Νέα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα

Σε συνέχεια της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας, ακυρώθηκε τον Νοέμβριο του 1998 μία υπό εξέλιξη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη σύγκρισης μεταξύ τολκαπόνης και εικονικού φαρμάκου (placebo) σε 679 ασθενείς. Οι συμμετέχοντες έπασχαν από νόσο του Parkinson για όχι περισσότερο από 5 έτη κατά την έναρξη και δεν είχαν υποβληθεί ποτέ στο παρελθόν σε αγωγή με λεβοντόπα. Η μέση διάρκεια της αγωγής ήταν 227 ημέρες με εικονικό φάρμακο και 206 ημέρες με τολκαπόνη μαζί με λεβοντόπα. Το διάστημα αυτό θεωρήθηκε πολύ μικρό για την αξιολόγηση της επίδρασης της αγωγής στην εκδήλωση κινητικών διαταραχών. Τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα δεν αναλύθηκαν και δεν παρουσιάζονται στην παρούσα έκθεση.

Η προτεινόμενη από την εταιρεία «μελέτη αντικατάστασης» με τολκαπόνη και εντακαπόνη περιλαμβάνεται επίσης στο υλικό που παρασχέθηκε για την ενημέρωση. Καθώς όμως τα στοιχεία θα είναι διαθέσιμα στο μέλλον, δεν εξετάζεται περαιτέρω.

Προκλινικές μελέτες μηχανισμού

Έχει πραγματοποιηθεί μία σειρά πειραμάτων για να διευκρινιστεί ο μηχανισμός ηπατοτοξικότητας που προκαλείται από την τολκαπόνη. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ίδια η τολκαπόνη, και όχι οι μεταβολίτες της, ευθύνεται για την τοξική δράση. Ανακαλύφθηκαν επίσης πιθανοί μηχανισμοί δράσης που ενέχονται στην ηπατοτοξικότητα, αλλά δεν μπορούν να προταθούν – με βάση τα προκλινικά στοιχεία – ενέργειες για την πρόληψη των ηπατοτοξικών επιδράσεων στους ασθενείς.

ΛΟΓΟΙ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Γενικά, η χρήση της τολκαπόνης τους τελευταίους δεκαοχτώ μήνες δεν συνδέθηκε με σοβαρές ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρατηρήθηκε, ωστόσο, ότι το 98% της έκθεσης των ασθενών είχε σχέση με την αγωγή συντήρησης. Βάσει των στοιχείων που παρέχονται, φαίνεται ότι η παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων είναι δυνατόν να μειώσει τον κίνδυνο βλάβης του ήπατος με την τολκαπόνη. Ωστόσο, δεν μπορεί να εξαχθεί σαφές συμπέρασμα,

καθώς ο αριθμός των ασθενών που ξεκινούν αγωγή είναι μικρός και τα περισσότερα περιστατικά προκαλούμενης από την τολκαπόνη ηπατικής βλάβης έχουν παρατηρηθεί κατά την πρώιμη φάση της αγωγής. Όσον αφορά το σύνδρομο τύπου NMS, υπάρχουν πιθανότατα δύο νέα περιστατικά. Ωστόσο, όπως και κατά την προηγούμενη επαναξιολόγηση, είναι αδύνατον να υπολογιστεί η σημασία τους.

Σε συζήτηση μεταξύ της CPMP και του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας μέσω της διαδικασίας επιστημονικών συμβουλών, καθίσταται σαφές ότι η πλειοψηφούσα άποψη της CPMP είναι ότι για να αποκατασταθεί η τολκαπόνη πρέπει να αποδειχθεί μέσω ανιχνευτικής μελέτης – της «μελέτης αντικατάστασης» - η πλεονεκτική αποτελεσματικότητά της έναντι συγκρίσιμων αγωγών. Επιπλέον, απαιτούνται ορισμένα μέτρα ασφαλείας μαζί με εκτεταμένη εκ νέου σύνταξη της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Εντούτοις, όπως αναφέρεται παραπάνω, τα νέα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας δεν βελτιώνουν ούτε επεκτείνουν την εικόνα αποτελεσματικότητας της τολκαπόνης.

Βάσει των ανωτέρω, η CPMP εισηγείται τα εξής:

- Η αναστολή της άδειας κυκλοφορίας να ανανεωθεί για ένα ακόμη έτος.
- Η αναστολή μπορεί να επανεκτιμηθεί μετά την κατάθεση της τελικής έκθεσης της «μελέτης αντικατάστασης».
- Η απαιτούμενη μηνιαία έκθεση να αποστέλλεται πλέον ανά τρεις μήνες.