

Επιστημονικές εξελίξεις στην Σύγχρονη Ιατρική



Δωροθέα Τσεκούρα
Καρδιολόγος
Αρεταίειο Νοσοκομείο

Enolocumab: Θετικά Απο- τελέσματα στη Μελέτη Φάσης III

Το Enolocumab έδειξε θετικά αποτελέσματα στη μελέτη φάσης III για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του ως θεραπεία μείωσης της χοληστερόλης σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες σύμφωνα με δελτίο τύπου που εκδόθηκε από τη φαρμακευτική εταιρεία Amgen.

Η εταιρεία αναπτύσσει το enolocumab ως ένα ερευνητικό πλήρες ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο έχει σα στόχο την αναστολή της κομβερτάσης Kexin τύπου 9 της προπρωτεΐνης συμπτωσίνης / (PCSK9). Η PCSK9 είναι μια πρωτεΐνη που εμποδίζει το ήπαρ να απομακρύνει τη χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-C) από το αίμα.

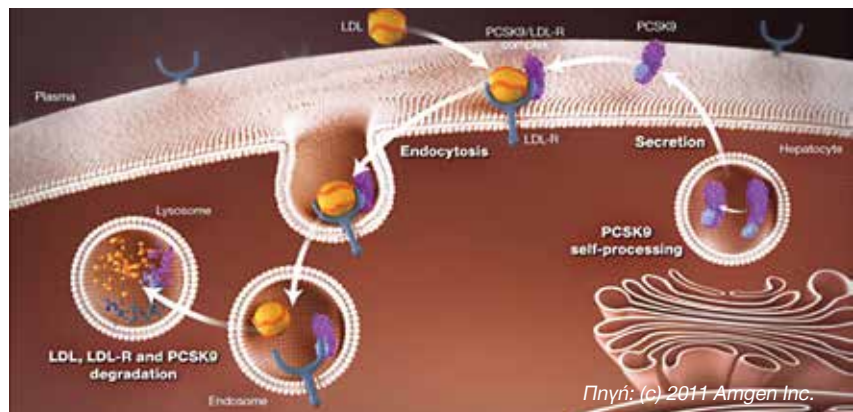
Η αυξημένη LDL - C είναι ένας γνωστός μείζων παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και συνήθως αντιμετωπίζεται με στατίνες. Ωστόσο, 5% έως 15% των ασθενών που δεν είναι σε θέση να ανεχθούν τις στατίνες, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται συνήθως με τους μυς.

Το Enolocumab έχει σχεδιαστεί

για να δεσμεύει και να αναστέλλει την ικανότητα της PCSK9 να σχηματίζει δεσμούς με τους υποδοχείς της LDL στην επιφάνεια του ήπατος. Χωρίς την PCSK9, περισσότεροι υποδοχείς LDL είναι διαθέσιμοι στην επιφάνεια του ήπατος για την απομάκρυνση της LDL-C από το αίμα.

Το Enolocumab πέρασε στη Φάση III της μελέτης GAUSS-2 (Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects-2) και έδειξε αποτελέσματα που συμφωνούν με εκείνα που παρατηρήθηκαν στη φάση II της μελέτης GAUSS. Το φάρμακο πέτυχε μείωση από την αρχική τιμή LDL - C κατά την εβδομάδα 12 και στη μέση τιμή από την αρχική τιμή κατά την εβδομάδα 10. Στη μελέτη συμμετείχαν 12.307 ασθενείς με υψηλή χοληστερόλη και μεγάλο ποσοστό αυτών δεν μπορούσαν να ανεχθούν αποτελεσματικές δόσεις τουλάχιστον δύο στατινών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τους μυς.

Ο αντιπρόεδρος της εταιρείας Amgen R & D, Sean E. Harper είπε «Είμαστε στην ευχάριστη θέση να συνεχίζουμε να βλέπουμε ελπιδοφόρα αποτελέσματα από μελέτη Φάσης III στο πρόγραμμα ανάπτυξης για το enolocumab. Τα θετικά αποτελέσματα της GAUSS-2 δείχνουν ότι το enolocumab μπορεί να προσφέρει μια νέα υπολιπιδαιμική θεραπεία και να καλύψει ένα σημαντικό θεραπευτικό κενό που υπάρχει για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν αποτελεσματικές δόσεις στατινών.»



Πηγή: (c) 2011 Amgen Inc.

EMA: Όχι στην Serelaxin (Reasanz), Ναι στην Riociguat (Adempas)

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Φαρμάκων (EMA) σε πρόσφατη συνεδρίαση της εισηγήθηκε αρνητικά για τη χρήση της serelaxin για τη θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας και θετικά για τη χρήση του riociguat για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης.

SERELAXIN: ΤΟ ΠΡΟΣΦΑΤΟ ΠΟΡΙΣΜΑ ΤΗΣ EMA

Στην πρώτη αυτή απόφαση, η επιτροπή έλαβε αρνητική στάση έναντι της serelaxin (Reasanz, Novartis) για τη θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (ΟΚΑ).

Η Serelaxin είναι το πρώτο φάρμακο στην κατηγορία της ανασυνδασμένης μορφής της ανθρώπινης ορμόνης relaxin 2. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ορμόνη αυτή ρυθμίζει την καρδιαγγειακή απάντηση αυξάνοντας την αγγειοδιαστολή και τη νεφρική λειτουργία. Η Ρηλαξίνη μπορεί επίσης να ρυθμίζει διάφορες αιμοδυναμικές και νευρορμονικές επιδράσεις, όπως την αύξηση της καρδιακής παροχής και τη μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης, της πίεσης ενσφύνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή, και του NT-proBNP.

Σύμφωνα με την Επιτροπή υποστηρίχθηκε ότι αν και η ασφάλεια του Reasanz φαινόταν αποδεκτή, λόγω των αμφιβολιών σχετικά με τα οφέλη της θεραπείας, η EMA είχε την άποψη ότι τα οφέλη του Reasanz

δεν υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με τη χορήγησή του και αρνήθηκε τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του.

Η αναθεώρηση της EMA βασίζεται στα αποτελέσματα της μελέτης Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure (RELAX-AHF) που παρουσιάστηκε στο American Heart Association 2012 δείχνοντας μείωση της δύσπνοιας. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία δηλαδή οι ημέρες εκτός νοσοκομείου την 60η ημέρα και ο καρδιαγγειακός θάνατος ή η νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας/νεφρικής ανεπάρκειας μέχρι την 60η ημέρα, δεν σημείωσαν σημαντική βελτίωση με τη serelaxin.

Στην επανεξέτασή της, η EMA αμφισβήτησε το αποτέλεσμα της serelaxin για τη βραχυπρόθεσμη ανακούφιση της δύσπνοιας πέραν των 24 ωρών. Είχε επίσης ερωτηματικά σχετικά με την ανάλυση της μελέτης και τους υπολογισμούς του αριθμού των ασθενών που απεβίωσαν ή που είχαν ανάγκη επιπρόσθετης θεραπείας λόγω επιδείνωσης της ήδη υπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας. Τέλος, αμφισβήτησε κατά πόσο οι διαφορές στην υπόλοιπη θεραπευτική αντιμετώπιση στις ομάδες εικονικού φαρμάκου και serelaxin μπορεί να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα.

Η RELAX - AHF ήταν η μόνη μελέτη που υποβλήθηκε στην EMA για αναθεώρηση για τη στήριξη της ένδειξης της serelaxin στην ΟΚΑ και έτσι η EMA ζήτησε περαιτέρω μελέτες για την εξαγωγή σαφέστερων συμπερασμάτων.

RIOCIGUAT ΓΙΑ ΤΗΝ ΧΘΠΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΑΥ

Σε αντίθεση με τη serelaxin, η EMA εξέδωσε θετική γνωμοδότηση για το riociguat (Adempas, Bayer) και συνέστησε την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου για τη θεραπεία της χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης (ΧΘΠΥ) και της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ).

Το Riociguat είναι ένας αγγειοδιασταλτικός παράγοντας που αποκαθιστά τη διαλυτή γουανυλική κυκλά-

ση της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης του μονοξειδίου του αζώτου (NO-sGC-cGMP) διεγείροντας άμεσα την ανεξάρτητη από NO, sGC και ευαισθητοποιώντας την sGC σε χαμηλά επίπεδα NO. Σε δύο μελέτες Φάσης III η θεραπεία με riociguat οδήγησε σε σημαντική βελτίωση στην ικανότητα για άσκηση και στην πίεση της πνευμονικής αρτηρίας σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση.

Η EMA, με βάση την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των δεδομένων που υποβλήθηκαν, θεώρησε ότι υπάρχει μια ευνοϊκή σχέση οφέλους - κινδύνου για το Adempas και ως εκ τούτου, συνιστά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του.

Η ένδειξη του είναι για ασθενείς με ΧΘΠΥ σε λειτουργική κατηγορία 2 ή 3 σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) και ακατάλληλο ΧΘΠΥ ή εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα ΧΘΠΥ μετά από χειρουργική επέμβαση. Για τους ασθενείς με ΠΑΥ με λειτουργική κατηγορία 2 ή 3, η ένδειξη του riociguat είναι ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανταγωνιστές των υποδοχέων της ενδοθηλίνης. Αμφότερες οι ενδείξεις είναι για τη βελτίωση της ικανότητας άσκησης.

Τον Οκτώβριο του 2013, η αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ενέκρινε το riociguat για τη θεραπεία της ΠΑΥ και τη θεραπεία της ΧΘΠΥ.

European Medicines Agency. Serelaxin (Reasanz): Summary of opinion. January 24, 2014.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002817/WC500160088.pdf

European Medicines Agency. Riociguat (Adempas): Summary of opinion. January 24, 2014

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002737/WC500160094

Η Συμβουλευτική Επιτροπή του FDA Ψηφίζει Κατά της Έγκρισης του Cangrelor

Η συμβουλευτική επιτροπή καρδιαγγειακών και νεφρολογικών φαρμάκων του FDA καταψήφισε το cangrelor, ένα νέο ανταγωνιστή των υποδοχέων P2Y12, και για τις δύο προτεινόμενες ενδείξεις.

Η επιτροπή ψήφισε κατά της έγκρισης του cangrelor (The Medicines Company) για τη μείωση των θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με ΣΝ που αντιμετωπίζονται με PCI (2 ναι, 7 όχι), και ομόφωνα κατά της έγκρισης για τη διατήρηση της αναστολής P2Y12 σε ασθενείς με ΟΣΣ ή εκείνων με stents που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων και απαιτούν διακοπή της από του στόματος θεραπεία με P2Y12 λόγω χειρουργικής επέμβασης.

CANGRELOR ΣΕ PCI

Η Medicines Company ζήτησε έγκριση για την ένδειξη χορήγησης του cangrelor σε PCI με βάση τα αποτελέσματα από το πρόγραμμα μελετών CHAMPION, η οποία περιελάμβανε τις μελέτες PLATFORM, PCI και PHOENIX. Τόσο η μελέτη PLATFORM όσο και η μελέτη PCI διακόπηκαν πρόωρα, σύμφωνα με τους προκαθορισμένους κανόνες διακοπής και η μελέτη δεν συνάντησε τους πρωταρχικούς της στόχους, αλλά έδωσε πληροφορίες για τον σχεδιασμό της πολυκεντρικής, διπλής τυφλής, διπλού εικονικού φαρμάκου μελέτη PHOENIX. Στην εν λόγω μελέτη, σημαντικά λιγότεροι ασθενείς που έλαβαν cangrelor πέτυχαν το πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο

θνησιμότητας από κάθε αιτία, OEM, ισχαιμία που οδήγησε σε επαναγγείωση και θρόμβωσης του stent, τόσο εντός 48 ωρών από την PCI (OR=0.79; 95% CI, 0.66-0.93) όσο και σε παρακολούθηση 30 ημερών (OR=0.85; 95% CI, 0.73-0.99).

Στα ενημερωτικά έγγραφα που εκδίδονται πριν από την συμβουλευτική επιστημονική επιτροπή καταψήφίζεται η έγκριση του φαρμάκου για την ένδειξη χρήσης σε PCI τονίζοντας ότι το πρόγραμμα CHAMPION δεν αναφέρει ανωτερότητα ή μη κατωτερότητα για το cangrelor σε σύγκριση με την κλοπιδογρέλη ή άλλη αγωγή. Ανέφερε επίσης ότι η χρήση δόσης φόρτισης μόνο 300 - mg στην ομάδα της κλοπιδογρέλης στη μελέτη PHOENIX σε σύγκριση με δόση φόρτισης 600 mg στην ομάδα cangrelor έθεσε σοβαρά ηθικά ζητήματα.

Αρκετά από τα μέλη που ψήφισαν «όχι» εξέφρασαν ανησυχίες σχετικά με το σχεδιασμό της μελέτης, αν και λίγοι συμφώνησαν στο ότι υπήρχαν ηθικά ζητήματα με τις μελέτες. Ο Milton Packer, καθηγητής Κλινικών Επιστημών στο Πανεπιστήμιο Southern Medical School του Τέξας, δήλωσε ότι παρόλο που ο ίδιος ψήφισε όχι, πραγματικά ήθελε να ψηφίσει ναι. Υποστήριξε δε πως «η ιδέα πίσω από αυτό το φάρμακο ήταν τόσο διαισθητικά ελκυστική και ο χορηγός έκανε μια πολύ ωραία δουλειά για να μειώσει τις αμφιβολίες της επιτροπής σε διάφορα δεδομένα, αλλά παραμένουν ασαφή πολλά ακόμη απ' αυτά». Τα μέλη εξέφρασαν επίσης ανησυχίες σχετικά με τη σχέση όφελος - κινδύνου που προκύπτει από τα διαθέσιμα δεδομένα.

Η Jennifer S. Li, επικεφαλής του τμήματος παιδοκαρδιολογίας στο Duke Translational Medicine Institute, έδωσε τη μία από τους δύο θετικές ψήφους υποστηρίζοντας ότι, παρά τα προβλήματα με το σχεδιασμό της μελέτης, υπήρχαν ενδείξεις καθαρού κλινικού οφέλους από το cangrelor, και ότι επιπλέον, η δυνατότητα επιλογής IV θεραπείας για αυτό τον πληθυσμό θα ήταν επωφελής.

Η δεύτερη θετική ψήφος ήταν από τον Philip Sager, καθηγητή της Ιατρικής Σχολής στο Πανεπιστήμιο του Στάν-

φορντ, πρόεδρο της συμβουλευτικής επιτροπής. «Υπήρχαν σίγουρα θέματα σχεδιασμού στη μελέτη», δήλωσε, «όμως οι αναλύσεις των δεδομένων με διαβεβαίωσαν ότι η μελέτη έχει σαν αποτέλεσμα μείωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου και ότι...υπάρχει συνολικό καθαρό όφελος.»

CANGRELOR ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΕΦΥΡΑΣ

Ο σπόνσορας είχε ζητήσει επίσης την έγκριση για την ένδειξη αναστολής των υποδοχέων P2Y12 κατόπιν των αποτελεσμάτων από τη BRIDGE, μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη 210 ασθενών με ΟΣΣ ή στεφανιαία stent, που είχαν προγραμματιστεί για CABG και από ελάμβαναν από του στόματος θεραπεία με αναστολέα P2Y12.

Σε αυτή τη μελέτη, σχεδόν από όλους τους ασθενείς που έλαβαν cangrelor (98,8%) διατήρησαν το στόχο στα επίπεδα αναστολής των αιμοπεταλίων σε κάθε χρονικό σημείο αξιολόγησης σε σύγκριση με το 19% που έλαβαν εικονικό φάρμακο (RR=5.2; 95% CI, 3.3-8.1). Η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων πριν τη χειρουργική επέμβαση ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων, μετά τη διακοπή του cangrelor (P=.212), καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε παρόμοια ποσοστά και στις δύο ομάδες.

Ο κύριος λόγος που δεν δόθηκε από τα μέλη της επιτροπής καμία ψήφος υπέρ ήταν η έλλειψη επαρκών αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με τη «φυσιολογία» της περιόδου που ο ασθενής μένει «ακάλυπτος» χωρίς αναστολή των αιμοπεταλίων του, καθώς και η σχέση μεταξύ της εκτιμώμενης φαρμακοκινητικής και των κλινικών τελικών σημείων.

Αρκετά μέλη εξέφρασαν επίσης την ανησυχία του σχετικά με τα οφέλη έναντι των κινδύνων για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Το FDA τονίζεται ότι δεν είναι υποχρεωμένο να ακολουθήσει τις συστάσεις των ειδικών συμβούλων του, αλλά συνήθως το κάνει.

<http://www.abbott.com/press-release/abbotts-firstinclass-mitraclip-device-now-available-for-us-patients.htm>