

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění zrušení rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry a zdůvodnění zrušení rozhodnutí o registraci

Po zvážení doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) ze dne 16. května 2013 týkajícího se léčivých přípravků pro perorální použití obsahujících almitrin souhlasí výbor CMDh s příslušným doporučením uvedeným dále:

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení léčivých přípravků pro perorální použití obsahujících almitrin výborem PRAC

Almitrin bismesy lát je indikován u pacientů s respiračním selháním s hypoxemií související s obstrukční bronchitidou.

První rozhodnutí o registraci v EU bylo uděleno ve Francii dne 10. prosince 1982. Léčivé přípravky pro perorální použití obsahující almitrin jsou v současné době schváleny ve třech evropských členských státech (Francii, Polsku a Portugalsku) a prodávají se pouze ve Francii a v Polsku (seznam přípravků pro perorální použití obsahujících almitrin schválených v EU viz příloha I).

Dne 27. listopadu 2012 Francie informovala Evropskou agenturu pro léčivé přípravky v souladu s článkem 31 směrnice 2001/83/ES o tom, že uvažuje o přezkoumání poměru přínosů a rizik almitrinu pro perorální použití při léčbě chronických respiračních chorob z důvodu vyhodnocení údajů týkajících se farmakovigilance.

Ve Francii jsou léčivé přípravky pro perorální použití obsahující almitrin přísně monitorovány z důvodu závažných nežádoucích účinků. Hlášenými reakcemi byly zejména periferní neuropatie a úbytek tělesné hmotnosti. Francie podnikla řadu vnitrostátních regulačních opatření k minimalizaci rizika těchto nežádoucích účinků spojených s almitrinem pro perorální použití. V listopadu 2012 se příslušný francouzský vnitrostátní orgán domníval, že výše uvedené významné obavy týkající se bezpečnosti nebyly ani přes zavedená opatření k minimalizaci rizik zcela pod kontrolou. To podpořila skutečnost, že případy periferní neuropatie byly i nadále hlášeny v období od září 2003 do listopadu 2012 navzdory zavedeným opatřením k minimalizaci rizik (nejprve doporučení sekvenčního schématu podávání a úpravy dávky, následně zohlednění kontraindikací a upozornění). Kromě toho měla Francie obavy týkající se přínosu almitrinu ve schválených indikacích.

Bezpečnost

Na základě údajů z klinických studií a zkušeností získaných po uvedení přípravku na trh, jsou dvěma hlavními obavami týkajícími se bezpečnosti u almitrinu periferní neuropatie a úbytek tělesné hmotnosti. Opatření k minimalizaci rizik (snížení dávky a zavedení sekvenčního schématu léčby) byla uplatňována od prvotního rozhodnutí o registraci.

Dlouhodobé užívání almitrin bismesy látku se v současné době doporučuje v dávce 50 až 100 mg na den s omezením dávky na 50 mg na den u pacientů s tělesnou hmotností pod 50 kg. Po 3 měsících léčby se doporučuje udržovací léčba sekvenčního typu: měsíční přestávka po každých 2 měsících léčby.

Údaje z klinických studií

Almitrin pro perorální podání byl zkoumán v několika klinických studiích. Ze studií s pacienty s chronickou obstrukční plicní nemocí (ChOPN) byly k přezkoumání účinnosti a bezpečnosti vybrány jen studie s více než 30 pacienty léčenými terapeutickými dávkami almitrinu nejméně po dobu 3 měsíců. Přezkoumáno bylo celkem 11 publikovaných klinických studií, které byly nově k dispozici po

prvním rozhodnutí o registraci. Dohromady tyto klinické studie zahrnovaly 2 036 pacientů (1 380 s almitrinem a 656 s placebem). První studie, s nesequenční léčbou, zahrnovaly 1 670 pacientů (1 006 ve dvojité zaslepeném, placebem kontrolovaném uspořádání). Další studie, se sekenční léčbou a dvojité zaslepeným placebem kontrolovaným uspořádáním, zahrnovaly 366 pacientů. Délka léčby byla až 2 roky.

V publikovaných klinických studiích s kontinuálním podáváním¹²³⁴⁵⁶⁷ došlo k periferní neuropatii a úbytku tělesné hmotnosti, pokud délka studie přesáhla 3 měsíce, což znamená, že délka kontinuální expozice hrála při jejich rozvoji roli.

Kontinuální podávání dávek 100–200 mg almitrinu bylo spojeno s vyšší incidencí nežádoucích účinků a odstoupení od studie v porovnání s placebem.

Kromě periferní neuropatie s poruchami citlivosti v dolních končetinách nebo parestezií a úbytku tělesné hmotnosti až -6 % byly v publikovaných klinických studiích s kontinuálním podáváním ve skupinách s almitrinem častější také následující nežádoucí příhody:

- respirační příhody, zejména z důvodu uvědomování si dýchacích pohybů,
- zažívací příhody (nauzea, pocit pálení a pocit těžkého žaludku, dyspepsie),
- příhody centrálního nervového systému (poruchy spánku jako nespavost, ospalost, agitace, úzkost, palpitace, závratě).

Na základě dostupných publikací klinických studií se sekenčním schématem léčby⁸⁹¹⁰¹¹ (tj. dva měsíce léčby s následným měsíčním přerušením léčby) zůstala ve většině publikací frekvence odstoupení od studie vyšší ve skupinách s almitrinem v porovnání se skupinami s placebem.

¹ Ansquer J.C., Bertrand A., Blaive B., Charpin J., Chretien J., Decroix G., Kalb J.C., Lissac J., Michel F.B., Morere P., Paramelle B., Pariente R., Perrin-Fayolle M., Rochemaure J., Sadoul P., Voisin C. The therapeutic value and acceptability of Vectarion 50 mg coated tablets (Almitrine bismesylate) at the dose of 100 mg per day. *Rev Mal Resp* 1985 ; 2:S61-67 (PE10644)

² Arnaud F., Bertrand A., Charpin J., Chretien J., Decroix G., Guerrin F., Kalb J.C., Lissac J., Michel F.B., Morere P., Paramelle B., Pariente R., Perrin-Fayolle M., Rochemaure J., Voisin C. Long-term Almitrine bismesylate treatment in patients with chronic bronchitis and emphysema: Long-term Almitrine bismesylate treatment in patients with chronic bronchitis and emphysema: a multicentre double-blind placebo controlled study. *Eur J Respir Dis* 1983; 64(Suppl 126):323-330 (PE10377)

³ Bakran I., Vrhovac B., Stangl B., Tabori D., Ivcevic A., Todoc V., Kandare F. Double-blind placebo controlled clinical trial of Almitrine bismesylate in patients with chronic respiratory insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38(3) : 249-253 (PE11220)

⁴ Bardsley P.A., Howard P., De-Backer W., Vermeire P., Mairesse M., Ledent C., Radermecker M., Bury T., Ansquer J. Two years treatment with Almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. Two years treatment with Almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1991; 4: 308-310 (PE11144)

⁵ Gonzales-Ruiz J.M., Villamor-Leon J., Garcia-Satue J.L., Sanchez-Agudo L., Calatrava J.M., Carreras J. Treatment of chronic respiratory failure by Almitrine bismesylate. *Rev Clin Esp* 1994; 194:1007-12 (PE20805)

⁶ Marsac J. The assessment of Almitrine bismesylate in the long-term treatment of chronic obstructive bronchitis. *Eur J Respir Dis* 1986; 69(Suppl 146):685-693 (PE10387)

⁷ Voisin C., Howard P., Ansquer J.C. Almitrine bismesylate: a long-term placebo-controlled double-blind study in COAD. Vectarion International Multicentre Study Group. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987 ; 23(suppl 11) : 169-182 (PE10837)

⁸ Bardsley P.A., Howard P., Tang O., Empey D., Harisson B., Peake M.D., O'Reilly J., Riordan J.F., Wilkinson J., Arnaud F., Jarratt J.A. Sequential treatment with low dose Almitrine bismesylate in hypoxaemic chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1992; 5(9): 1054-1061 (PE11128)

⁹ Gorecka D., Sliwinski P., Palasiewicz G., Pachocki R., Zielinski J. Effects of Almitrine bismesylate on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease and moderate Hypoxaemia: A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Resp.* 2003 ; 70 :2003 ; 70 : 275-283 (PE32001)

¹⁰ Nowak D., Wywiol A., Magnussen H. Almitrine in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia - a multicentre clinical study comparing two dosages. *Pneumology* 1998 Mar;52(3):121-7 (PE24412)

¹¹ Weitzenblum E., Arnaud F., Bignon J., Boutin C., Brune J., Castaing Y., Courty G., Derenne J.P., Duroux P., Freour P., Muir J.F., Paramelle B., Philip-Joet F., Poirier R., Pouget J., Senant J., Tonnel A. Sequential administration of a reduced dose of Almitrine in patients with chronic obstructive lung disease. Multicentre controlled trial. *Rev Mal Resp* 1992; 9: 455-463 (PE11153)

Spontánní hlášení

Kromě publikací klinických studií přezkoumal výbor PRAC údaje získané po uvedení přípravku na trh, které poskytl držitel rozhodnutí o registraci.

Z hlediska periferní neuropatie bylo od uvedení almitrinu na trh (od roku 1983 do prosince 2012) spontánně nahlášeno celkem 2 304 případů periferní neuropatie u pacientů, kteří tento přípravek užívali. Spontánní hlášení periferní neuropatie se objevovala i po zavedení sekvenčního schématu podávání. V období od září 2003 do prosince 2012 bylo hlášeno 20 případů periferní neuropatie, což znamená, že opatření k minimalizaci rizik nejsou schopná zabránit výskytu těchto reakcí. Pokles počtu hlášených případů periferní neuropatie, který uvádí držitel rozhodnutí o registraci, je pravděpodobně dán především poklesem prodeje přípravku za posledních 10 let.

Celosvětově byl u podstatného podílu případů nahlášen výsledný stav jako nevyлéčený nebo vyléčený s následky (489 z 2 304 hlášených případů, tj. 21,2 %). Výbor PRAC uvedl, že většina případů periferní neuropatie nahlášených od září 2003 do prosince 2012 nebyla vyléčena nebo byla vyléčena s následky. I když by bylo možné výskyt periferní neuropatie u pacientů s ChOPN a přidruženými stavy považovat za zavádějící faktor, výskyt případů s opakovaným vznikem příznaků po obnovení podávání almitrinu (tzv. positive rechallenge) v období po jeho uvedení na trh výrazně poukazuje na příčinný vztah mezi almitrinem a periferní neuropatií.

Pokud se týká úbytku tělesné hmotnosti, bylo od uvedení přípravku na trh hlášeno 795 případů, z nichž některé byly závažné. Průměrná doba do vzniku byla u hlášených případů 5 měsíců, ale byla velmi rozdílná a pohybovala se od 15 dnů do 2,5 roku. V 50 % případů byla hlášena rovněž neuropatie. Výbor PRAC uvedl, že úbytek tělesné hmotnosti vedl u 90,9 % případů k vysazení almitrinu.

Zdá se, že u významného podílu případů z období od září 2003 do prosince 2012 (5 případů ze 7) byl hlášen výsledný stav jako nevyлéčený.

Úbytek tělesné hmotnosti pozorovaný u pacientů s respirační insuficiencí je progresivní. Výbor PRAC nicméně uvedl, že při užívání almitrinu může být rychlejší a závažnější, než jak je běžně pozorováno u chronické respirační insuficience. Samotná hypoxemie není dostačujícím vysvětlením závažného úbytku tělesné hmotnosti hlášeného při užívání almitrinu. Tento nežádoucí účinek byl také velmi zjevný ve studiích, které porovnávaly almitrin podávaný ve vysokých dávkách s placebem.

Na základě výše uvedeného se výbor PRAC domnívá, že užívání perorálního almitrinu je spojeno se závažnými nežádoucími účinky v podobě periferní neuropatie a úbytku hmotnosti, které mají v některých případech následky.

Navíc výbor PRAC konstatoval, že mechanismus těchto dvou nežádoucích účinků není stále znám. Držitel rozhodnutí o registraci nikdy neprovedl studie nebo zkoumání, která by dokumentovala/určila mechanismus vzniku těchto nežádoucích účinků. Držitel rozhodnutí o registraci neposkytl žádné publikované údaje zaměřené na konkrétní mechanismus vzniku těchto nežádoucích příhod při užívání almitrinu.

Při užívání almitrinu se také objevily obavy týkající se potenciálního rizika hepatobiliárních poruch, kožních změn a cytopenie.

Celkově se výbor PRAC na základě dostupných zveřejněných údajů a údajů ze spontánních hlášení domnívá, že užívání almitrinu je spojeno se závažnými případy periferní neuropatie, některé s opakovaným výskytem příznaků po obnovení podávání přípravku (positive rechallenge), a úbytkem tělesné hmotnosti. Významný úbytek tělesné hmotnosti a periferní neuropatie, u nichž nemusí dojít

k vyléčení, nebo po nichž přetrvávají následky, jsou u almitrinu hlášeny i nadále, i přes opatření k minimalizaci rizik, která jsou zavedena již několik let. V rámci diskusí byla rovněž zvažována další opatření k minimalizaci rizika, která navrhol držitel rozhodnutí o registraci, jako jsou další potřebné úpravy informací o přípravku (omezení indikace a kontraindikace), informačních materiálů (zpráv zasílaných zdravotnickým pracovníkům) a omezení předepisování (omezení na jeden měsíc pro pneumology a nemocniční použití). Na základě publikované literatury a údajů získaných po uvedení přípravku na trh, je výbor PRAC toho názoru, že opatření k minimalizaci rizik navrhovaná držitelem rozhodnutí o registraci adekvátně nesnižují rizika závažných nežádoucích účinků na klinicky přijatelnou míru: další informace o rizicích neuropatie a úbytku tělesné hmotnosti, které již předepisující lékaři dobře znají, by nepřispěly k bezpečnějšímu užívání přípravku. Navíc nejsou k dispozici žádné údaje, které by dokládaly nějaký přínos almitrinu v omezené indikaci navrhované držitelem rozhodnutí o registraci (pacient s PaO₂: 55 mm Hg < PaO₂ < 65 mm Hg).

Celkově vzato, značný počet případů, u nichž byl výsledný stav hlášen jako nevyлéčený nebo vyléčený s následky, není pro výbor PRAC přijatelný.

Účinnost

Z 11 výše uvedených klinických studií vyplývá, že výsledky účinnosti z jednotlivých studií si vzájemně odporují a nelze vyvodit jednoznačné závěry. Výbor PRAC uvedl, že v klinických studiích s výsledky ve prospěch almitrinu, může být účinek almitrinu přeceněn, protože vysoký podíl pacientů od studie odstoupil, především ve skupině s almitrinem v porovnání s placebem (Voisin a kol., 1987 a ve většině ze všech klinických studií).

Výbor PRAC usoudil, že řada publikací uvádí, že na klinický přínos perorálního almitrinu nelze pohlížet z hlediska exacerbací nebo hospitalizací, kapacity zátěže, klinického výsledku, přežití nebo kvality života. Nebyl zjištěn ani žádný vliv na funkční stav plic.

Jedním z opatření k minimalizaci rizik navrhovaných držitelem rozhodnutí o registraci bylo omezení indikace na pacienty s PaO₂ mezi 55 a 65 mm Hg nebo na adjuvantní léčbu při dlouhodobé terapii kyslíkem (LTOT).

Omezenou indikaci navrhovanou držitelem rozhodnutí o registraci ovšem nepodporují žádné údaje. Navíc přínos uváděný držitelem rozhodnutí o registraci, že dlouhodobou terapii kyslíkem lze při podávání almitrinu oddálit, není podložen přesvědčivými důkazy. Úvahy, že dlouhodobou terapii kyslíkem lze přerušit, oddálit nebo se jí dokonce vyhnout díky podávání almitrinu, nejsou založeny na žádných vědeckých ani klinických důkazech. Nebyl zjištěn žádný přínos almitrinu podávaného adjuvantně při této léčbě. Výbor PRAC je toho názoru, že almitrin nelze považovat za alternativu dlouhodobé terapie kyslíkem, u které bylo dosaženo snížení mortality.

Výbor PRAC také poukázal na nejasnosti ohledně mechanismu účinku, které naznačují vazokonstrikci plicních cév (což je v protikladu k příznivému účinku dlouhodobé terapie kyslíkem na plicní arteriální tlak).

A konečně, výbor PRAC poukázal na to, že současný mezinárodní konsenzus pro léčbu ChOPN a chronické hypoxemie (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease, GOLD*, a další praktická doporučení) užívání almitrinu nezmiňují.

Na základě výše uvedeného je výbor PRAC toho názoru, že dostupné údaje týkající se účinnosti, včetně údajů, které byly získány po udělení prvotního rozhodnutí o registraci, ukázaly pouze velmi omezenou účinnost perorálního almitrinu v jeho schválených indikacích, která se v kontextu současných terapeutických postupů a poznatků v oblasti respiračních chorob nejeví jako prokázaný přínos pro pacienty.

Celkový závěr

Výbor PRAC usoudil, že užívání perorálního almitrinu je spojeno se závažnými nežádoucími účinky v podobě periferní neuropatie a úbytku hmotnosti, které mají v některých případech následky.

Výbor PRAC vzal v potaz opatření k minimalizaci rizik, která již byla zavedena (snížení dávky a zavedení sekvenčního schématu léčby) ke zmírnění rizika neuropatie a úbytku tělesné hmotnosti. Výbor PRAC konstatoval, že i přes sekvenční režim dávkování a potřebné úpravy souhrnu údajů o přípravku jsou stále hlášeny závažné případy neuropatie a úbytku tělesné hmotnosti, včetně několika případů opakovaného výskytu příznaků po obnovení podávání přípravku (*positive rechallenge*) a případů s následky.

V rámci diskusí byla rovněž zvažena další opatření k minimalizaci rizika, jako jsou další potřebné úpravy informací o přípravku (omezení indikace a kontraindikace), informačních materiálů (zpráv zasílaných zdravotníkům) a omezení předepisování léku. Výbor PRAC je toho názoru, že opatření k minimalizaci rizik navrhovaná držitelem rozhodnutí o registraci by nemusela být schopna adekvátně snížit riziko závažných nežádoucích účinků na klinicky přijatelnou míru: další informace o rizicích neuropatie a úbytku tělesné hmotnosti, které již předepisující lékaři dobře znají, by nepřispěly k bezpečnějšímu užívání přípravku. Navíc nejsou k dispozici žádné údaje, které by dokládaly přínos almitrinu v omezené indikaci navrhované držitelem rozhodnutí o registraci (pacient s PaO₂: 55 mm Hg < PaO₂ < 65 mm Hg).

Po přezkoumání dostupných údajů o účinnosti, včetně údajů, které byly získány po udělení původního rozhodnutí o registraci, je výbor PRAC toho názoru, že dostupné údaje prokázaly pouze velmi omezenou účinnost perorálního almitrinu v jeho schválených indikacích, která se v kontextu současných terapeutických postupů a poznatků v oblasti respiračních chorob nejeví jako prokázaný přínos pro pacienty. Kromě toho výbor PRAC také poukázal na to, že poznatky o fyziopatologickém mechanismu a léčbě ChOPN (včetně očekávané délky života u ChOPN) se značně rozšířily. A konečně, výbor PRAC poukázal na to, že současný mezinárodní konsenzus pro léčbu ChOPN a chronické hypoxémie (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease, GOLD*, a další praktická doporučení) užívání almitrinu nezmiňují.

V průběhu postupu posuzování držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že poskytl všechny dostupné údaje a že již nemůže předložit žádné další údaje, které by prokázaly klinický přínos perorálního almitrinu v léčbě chronické hypoxémie u ChOPN. Výbor PRAC vzal postoj držitele rozhodnutí o registraci na vědomí.

Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících almitrin k perorálnímu užívání není příznivý.

Z důvodu nepříznivého poměru přínosů a rizik je třeba pacienty převést na alternativní léčbu. Příslušné vnitrostátní orgány by měly včas podniknout kroky umožňující převedení pacientů na jinou vhodnou terapeutickou alternativu.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC vzal v úvahu postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES vycházející z údajů farmakovigilance pro přípravky obsahující almitrin pro perorální užívání (viz příloha I),
- výbor PRAC vzal v úvahu všechny dostupné údaje o přípravcích obsahujících almitrin pro perorální užívání ve vztahu k riziku periferní neuropatie a úbytku tělesné hmotnosti, což zahrnovalo údaje z členských států a publikované literatury, které jsou nově k dispozici od doby původní registrace, i odpovědi držitele rozhodnutí o registraci,
- výbor PRAC usoudil, že užívání perorálního almitrinu je spojeno se závažnými nežádoucími účinky v podobě periferní neuropatie a úbytku hmotnosti, které mají v některých případech následky,
- výbor PRAC na základě posouzení vlivu opatření k minimalizaci rizik, která již byla zavedena (snížení dávky a zavedení sekvenčního terapeutického schématu), a publikované literatury usoudil, že další opatření k minimalizaci rizik navrhovaná držitelem rozhodnutí o registraci, která byla během posuzování prodiskutována, by nevedla k dostatečnému snížení závažných nežádoucích účinků na klinicky přijatelnou míru,
- výbor PRAC je toho názoru, že dostupné údaje týkající se účinnosti, včetně údajů, které jsou nově k dispozici od doby prvotní registrace, naznačují pouze velmi omezenou klinickou účinnost almitrinu ve schválených indikacích,
- výbor PRAC vzal na vědomí postoj držitele rozhodnutí o registraci, že všechny dostupné údaje již byly předloženy a že není možné předložit další údaje, které by prokázaly klinický přínos perorálního almitrinu u chronické obstrukční plicní nemoci (ChOPN),
- výbor PRAC proto dospěl k závěru, že podle dostupných údajů rizika závažných nežádoucích reakcí v podobě periferní neuropatie a úbytku tělesné hmotnosti spojené s užíváním přípravků obsahujících almitrin pro perorální použití v léčbě respiračního selhání s hypoxemií související s obstrukční bronchitidou převažují jeho omezený přínos.

Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících almitrin pro perorální užívání není příznivý.

Proto v souladu s články 31 a 32 směrnice 2001/83/ES výbor PRAC doporučuje zrušit rozhodnutí o registraci všech léčivých přípravků uvedených v příloze I.

Dohoda koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh)

Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) zvažila doporučení výboru PRAC ze dne 16. května 2013 v souladu s čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES a dospěla k dohodě o zrušení rozhodnutí o registraci přípravků obsahujících almitrin pro perorální užívání.

Harmonogram plnění dohody je uveden v příloze III.