

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler, der indeholder cilostazol (se bilag I)

Cilostazol er et dihydroquinolinonderivat i den farmakoterapeutiske klasse antitrombotiske midler, trombocytfunktionshæmmende midler, andre trombocytaggregationshæmmere end heparin. Cilostazol er et dihydroquinolinonderivat, der hæmmer nedbrydningen af cAMP ved at hæmme cyklisk adenosinmonofosfat- (cAMP-) fosfodiesterase og derved øger koncentrationen af cAMP i trombocytter og blodkar. Dette hæmmer trombocytaktivering og -aggregation og standser afgivelsen af protrombotiske inflammatoriske og vasoaktive stoffer. Også de vasodilaterende virkninger af cilostazol kan være medieret af en stigning i koncentrationen af cAMP. Det hæmmer desuden proliferationen af glatmuskulaturceller, nedsætter triglyceridkoncentrationen og øger koncentrationen af HDL-kolesterol.

Den terapeutiske indikation, der er godkendt i Europa for produkter indeholdende cilostazol, er forbedring af maksimal og af smertefri gangdistance hos patienter med claudicatio intermittens uden hvilesmerter og uden tegn på perifer vævsnekrose (perifer arteriel sygdom Fontaine stadie II).

Denne artikel 31-indbringelse blev indledt af Spanien efter gennemgang af sikkerhedsindberetninger vedrørende cilostazol fra de første 18 måneders markedsføring i Spanien (cilostazol blev godkendt i Spanien i 2008). De spanske myndigheders hovedbetænkeligheder samlede sig om indberettede kardiovaskulære reaktioner (herunder fatale tilfælde af myokardieinfarkt, angina pectoris og arytmier) og hæmorrhagiske reaktioner samt lægemiddelinteraktioner. En undersøgelse af lægemiddelanvendelsen i en spansk region viste, at de patienter, der fik cilostazol, var ældre og fik mere samtidig medicin end patienterne i de kliniske undersøgelser. Spanien indbragte derfor cilostazol for CHMP/EMA og anmodede om, at udvalget fremsatte en udtalelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2000/83/EF om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende cilostazol burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Klinisk virkning

Virkningen af cilostazol er blevet vurderet i 14 kliniske undersøgelser, hvori der deltog mere end 4 000 patienter med claudicatio intermittens. Otte af dem var dobbeltblindede, kontrollerede fase III-undersøgelser, hvoraf de to sammenlignede virkningen af cilostazol med et aktivt sammenligningsstof (pentoxifyllin) og med placebo i 24 uger. Desuden blev der udført en dobbeltblindet, placebokontrolleret fase IV-undersøgelse af virkning (PACE-undersøgelse), ligeledes med pentoxifyllin som aktivt sammenligningsstof. I alt blev der randomiseret 3 122 patienter, som fik mindst én dosis forsøgsmedicin i de ni kliniske undersøgelser af virkningen. Det primære endepunkt i de ni undersøgelser af virkning (betegnet som mellemlange undersøgelser) var maksimal gangdistance (absolut claudicatio-distance, ACD), målt ved motionstest i trædemølle. De sekundære endepunkter for virkning var smertefri gangdistance (initial claudicatio-distance, ICD), målt ved motionstest i trædemølle, og livskvalitetsvurdering.

Den primære analyse, der var prædefineret i protokollerne, viste statistisk signifikant større gangdistance med cilostazol, 100 mg to gange dagligt, end med placebo. I alle ni undersøgelser var punktestimaterne til fordel for cilostazol, 100 mg to gange dagligt, sammenlignet med placebo, og i seks af de ni undersøgelser påvistes statistisk superioritet af cilostazol, 100 mg to gange dagligt, over placebo.

På grundlag af disse undersøgelser blev der foretaget en poollet metaanalyse af forholdet mellem de geometriske middelværdier for LOG (ACD ved seneste besøg/ACD ved baseline) for cilostazol i forhold til placebo. Analysen viste en behandlingsvirkning på 1,15 (95 % SI for ACD: [1,11; 1,19]).

I alle undersøgelser af virkning medførte cilostazol procentuelt større forbedring af ACD end placebo, og forskellen var statistisk signifikant i seks af de ni undersøgelser. Variationsbredden af forbedringen var +28 % til +100 % for cilostazol, og -10 % til +42 % for placebo i de enkelte undersøgelser. Cilostazol øgede gangdistancen i forhold til baseline 35 % mere end placebo. For de sekundære endepunkter for virkning var resultaterne konsistente med resultaterne for ACD.

Cilostazols virkning på absolut gangdistance i trædemølle, angivet som absolut forøgelse i forhold til baseline, var mellem +23 m og +109 m, sammenholdt med mellem -2 m og +65 m for placebo. Metaanalysen af vægtet middelforskel (WMD) for alle ni undersøgelser viste ligeledes konsistent virkning af cilostazol i alle undersøgelserne. Den beregnede WMD viser en gennemsnitlig forbedring i gangdistance fra baseline på 87,4 m for cilostazol, 100 mg to gange dagligt, og 43,7 m for placebo ($p < 0,0001$), hvor

den gennemsnitlige gangdistance ved baseline var ca. 133 m (66 % forbedring med cilostazol). CHMP bemærkede, at der må forventes større forskel i gangdistance på vandret underlag end i trædemøllen – som svarer til en opadskrånende flade.

I vurderingen blev der taget hensyn til livskvalitets- og responderanalyse, da disse data giver nogen indsigt i den kliniske relevans af behandlingsvirkningen. Dette kompliceres af, at fordelene for patienten må forventes at afhænge af sværheden af patientens claudicatio intermittens-symptomer. Pooled metaanalyser af patientrapporterede udfald i short-form health survey (SF-36) og Walking Impairment Questionnaire (WIQ) viste betydeligt bedre virkning af cilostazol end placebo på fysisk funktion og fysisk komponentscore i SF-36 samt betydeligt bedre score for WIQ-hastighed og -distance. Af de patienter, der gennemførte, var der flere respondenter blandt de cilostazol-behandlede end blandt de placebo-behandlede (39,6 % mod 26,3 %). "Respondenter" blev defineret som dem, der fik mindst 50 % bedre gangdistance end ved baseline.

CHMP fandt derfor, at cilostazol har en statistisk signifikant, omend moderat virkning på gangdistancen hos patienter med claudicatio intermittens, og at nogle patienter kan have klinisk relevant gavn heraf.

Klinisk sikkerhed

Gennemgangen omfattede de foreliggende sikkerhedsdata for cilostazol fra undersøgelserne af virkning (mellemlange undersøgelser), den langsigtede sikkerhedsundersøgelse CASTLE og undersøgelserne vedrørende apopleksiforebyggelse samt case-rapporterne fra spontane indberetninger og ikke-interventionelle undersøgelser.

Der blev ikke fundet væsentlige sikkerhedsmæssige problemer i de kliniske undersøgelser. De hyppigste bivirkninger var hovedpine, diarré, abnorm afføring, svimmelhed, palpitationer og takykardi, hvilke i forvejen er anført i produktinformationen. Der blev ikke fundet signaler om øget dødelighed i de kliniske undersøgelser, herunder CASTLE-undersøgelsen.

Hovedformålet med CASTLE-undersøgelsen var at vurdere den langsigtede virkning af cilostazol på dødeligheden af alle årsager. CASTLE-undersøgelsen omfattede patienter, der blev behandlet i op til tre år. Undersøgelsen blev afsluttet før tid som følge af lavere hændelsesrate end forventet og højere frafaldsrate end forventet. Hazard ratio for dødelighed (cilostazol mod placebo) var 0,94 med 95 % SI [0,63; 1,39].

De kliniske undersøgelser afgav ingen signaler om alvorlige kardiale arytmihændelser. I de spontane indberetninger/ikke-interventionelle undersøgelser var der imidlertid enkelte alvorlige hændelser (ventrikulær takykardi, QT-forlængelse i EKG (herunder Torsade de Pointes)), hvoraf nogle blev anset for forenelige med de kronotrope virkninger af cilostazol. CHMP fandt det vanskeligt at vurdere årsagssammenhængen i disse indberetninger, navnlig på grund af omfanget af konfunderende faktorer i form af patienternes baggrundsforhold. Det blev dog bemærket, at cilostazols hæmmende virkning på fosfodiesterase (PDE-3) giver anledning til sikkerhedsmæssig betænkelighed ved potentialet for kardiale arytmier som følge af forhøjet hvilende hjertefrekvens (cilostazol er påvist at øge hjertefrekvensen med ~5,1 og ~7.4 slag/min ved den godkendte dosering). Palpitationer og takykardi var veldokumenteret i de kliniske undersøgelser. På denne baggrund fandt CHMP, at cilostazol bør være kontraindiceret hos patienter med svær takyarytmi i anamnesen, og at der bør indsættes yderligere advarsler i produktinformationen.

I de mellemlange kliniske undersøgelser af virkning var der desuden andre bivirkninger af interesse, som forekom hyppigere med cilostazol end med placebo: myokardieiskæmi (myokardieinfarkt, angina pectoris, koronararteriesygdom), venstresidigt hjertesvigt og hypotension. Denne skævhed omfattede dog kun et lille antal hændelser. I CASTLE-undersøgelsen bemærkedes en lille overhyppighed af hjertesvigt (cilostazol: 2,9 %, mod placebo: 2,4 %) og af hypotension (cilostazol: 0,7 %, mod placebo: 0,1 %). CHMP fandt derfor, at cilostazol bør være kontraindiceret hos patienter med ustabil angina pectoris, myokardieinfarkt inden for de seneste 6 måneder eller koronar intervention inden for de seneste 6 måneder, og at der skal indsættes supplerende advarsler herom i produktinformationen.

Den trombocytfunctions-hæmmende aktivitet af cilostazol gav desuden anledning til betænkelighed vedrørende blødningsepisoder. I CASTLE-undersøgelsen var der færre blødningsepisoder i cilostazol-armen end i placeboarmen, og samtidig brug af acetylsalicylsyre øgede ikke blødningsfrekvensen i den undergruppe, der fik cilostazol. Ved samtidig behandling med både acetylsalicylsyre og clopidogrel var der imidlertid større blødningsrisiko i gruppen på cilostazol end i placebogruppen. På denne baggrund fandt CHMP, at patienter, der er i samtidig behandling med to eller flere yderligere trombocytfunctions-hæmmende midler eller antikoagulantia (f.eks. acetylsalicylsyre, clopidogrel, heparin,

warfarin, acenocoumarol, dabigatran, rivaroxaban eller apixaban) ikke bør behandles med produkter indeholdende cilostazol.

Cilostazol metaboliseres hovedsagelig af CYP3A4 og CYP2C19 og har to aktive hovedmetabolitter, OPC-13015 (dehydrocilostazol, 3-7 gange mere potent end cilostazol) og OPC-13213 (trans-hydroxycilostazol, 2-5 gange mindre potent end cilostazol). På grund af den forhøjede eksponering for cilostazol ved samtidig brug af CYP3A4- og CYP2C19-hæmmere (såsom erythromycin, ketoconazol og omeprazol) fandt CHMP, at der er stort potentiale for interaktion med andre lægemidler, som kan øge risiciene ved cilostazol, hvorfor ordlyden af produktresuméets punkt 4.5 bør skærpes. CHMP anbefalede desuden dosisreduktion til 50 mg to gange dagligt af cilostazol ved samtidig anvendelse af sådanne lægemidler. Denne reducerede dosis er påvist at være klinisk effektiv i kliniske undersøgelser hos patienter, der anvender CYP3A4- eller CYP2C19-hæmmere.

Samlet konklusion

Cilostazol medfører en beskedne, men statistisk signifikant forøgelse i gangdistance i forhold til placebo hos patienter med claudicatio intermittens, og dette er også påvist ved livskvalitetsvurderinger. Hvad sikkerheden angår, er de hyppigst indberettede bivirkninger i de kliniske undersøgelser hovedpine, diarré, svimmelhed, palpitationer, perifert ødem og takykardi, som i forvejen var nævnt i produktinformationen. De farmakologiske virkninger af cilostazol giver dog formodning om, at det hos visse patienter kan forårsage mere alvorlige kardiale arytmier. I betragtning af sine trombocytfunctions hæmmende egenskaber forventes cilostazol desuden at øge blødningsrisikoen. Årsagssammenhængen og størrelsen af denne risiko er dog vanskelig at kvantificere, da der ikke var noget klart signal i de kliniske undersøgelser, og da der var konfunderende faktorer i form af patienternes samtidige baggrundsmedicinering. Betænelighederne ved interaktioner med andre lægemidler (navnlig CYP3A4- og CYP2C19-hæmmere) og muligheden for øget bivirkningsrisiko er imødekommet gennem anbefalingen om dosisreduktion til 50 mg to gange dagligt for patienter, der samtidig får lægemidler, som hæmmer disse enzymer.

På baggrund af den beskedne fordel ved cilostazol og de eksisterende sikkerhedsmæssige betæneligheder er det udvalgets opfattelse, at anvendelsen af cilostazol bør begrænses til de patienter, der har størst gavn heraf, dvs. dem, hos hvem livsstilsændringer (rygestop og motionsprogrammer) og andre relevante interventioner ikke har haft tilfredsstillende virkning. Egnetheden af behandling med cilostazol bør vurderes nøje sammen med andre behandlingsmuligheder såsom revaskularisering.

På anmodning af CHMP blev der indkaldt en ad hoc-ekspertgruppe i februar 2013. Eksperterne blev først bedt om at drøfte den gældende standardtilgang til den kliniske behandling af perifer arteriel okklusiv sygdom, karakteristikaene af de patienter, der behandles med cilostazol, og den kliniske relevans af fordelene ved cilostazol. Eksperterne var af den opfattelse, at cilostazol er til fordel for patienter, der har begrænsende claudicatio intermittens og ikke kan klare et motionsprogram, da de lettere vil kunne komme over "den første forhindring", så de får mulighed for yderligere at forbedre deres gangdistance ved træning. Eksperterne erkendte, at fordelene ved produkter indeholdende cilostazol var lille, men klinisk betydningsfuld og tilstrækkelig til at gengive nogle patienter deres uafhængighed og få dem i gang med deres rehabiliteringsprogram. Der var almindelig enighed om nødvendigheden af at gennemgå patientens respons på behandlingen efter tre måneder og kun fortsætte behandlingen, hvis der var positiv respons. Eksperterne vedgik, at der hos nogle patienter ofte sås mindre betydelige bivirkninger, men ingen af eksperterne konstaterede væsentlige bivirkninger. Ekspertgruppen noterede sig de spontane indberetninger om blødning ved anvendelse sammen med et eller to trombocytfunctions hæmmende lægemidler, men fandt det betryggende, at der ikke var evidens herfor i de publicerede placebokontrollerede undersøgelser. Eksperterne vedgik dog, at der er en vis risiko forbundet med tredobbelt behandling, og at tredobbelt behandling bør undgås (cilostazol og to trombocytfunctions hæmmende lægemidler). Eksperterne fandt, at CASTLE-undersøgelsen har visse begrænsninger (herunder afslutning før tid, høj frafaldsrate, undersøgelsens begrænsning til visse patientgrupper, udelukkelse af højrisikopatienter og seks måneder mellem gennemgang af patienterne ved læge), men at nogle af dem var forventelige i en så langvarig fase IV-undersøgelse. Eksperterne tilsluttede sig, at der var indberettet færre bivirkninger end forventet. Eksperterne fandt, at de inkluderede patienter var rimeligt repræsentative for praksis, og at undersøgelsen måtte anses for at være betryggende. De vedgik, at cilostazol vedholdende har vist sig lige så sikkert som placebo hvad angår alle de vigtigste kardiovaskulære endepunkter. Vedrørende den kardiovaskulære sikkerhed fandt de det meget betryggende, at den gældende vedtagne CV MACE for undersøgelse af nye lægemidler (kardiovaskulære dødsfald, ikke-fatalt myokardieinfarkt og apopleksi) var signifikant lavere i behandlingsgruppen, selv om dette var fundet ved post hoc-analyse. Gruppen fandt det acceptabelt at

udelukke patienter med høj kardiovaskulær risiko i klinisk praksis, hvilket desuden ville begrænse risikoen for interaktion med trombocytfunctions hæmmende midler (da størstedelen af patienterne i disse grupper ville få to forskellige trombocytfunctions hæmmende midler). Gruppen tilsluttede sig anbefalingen om dosisnedsættelse til 50 mg to gange dagligt til visse patientundergrupper som foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Overordnet var det gruppens opfattelse, at dette lægemiddel kan have berettigelse hos en lille patientgruppe, som har lav risiko for kardiovaskulær komorbiditet, som lider af begrænsende claudicatio intermittens, og som ikke kan klare den indledende rehabilitering med motion eller er uegnede til revaskularisering.

På grundlag af alle de foreliggende data om sikkerheden og virkningen af cilostazol samt konklusionerne fra ekspertgruppen vedtog CHMP en række forholdsregler, herunder begrænsning af indikationen til "andetvalgsbehandling af patienter, hos hvem livsstilsændringer (herunder rygestop og (overvågede) motionsprogrammer) og andre passende interventioner ikke medfører tilfredsstillende bedring i symptomerne på claudicatio intermittens", og indsættelse af tre nye kontraindikationer: dels svær takarytmi i anamnesen, dels samtidig behandling med to eller flere trombocytfunctions hæmmende midler/antikoagulantia, og dels ustabil angina pectoris, myokardieinfarkt inden for de seneste 6 måneder eller koronar intervention inden for de seneste 6 måneder.

Der anbefales nu overvågning af behandlingsresultatet efter kun 3 måneder i stedet for seks måneder med henblik på, at cilostazol skal seponeres ved utilstrækkelig behandlingseffekt. Ligeledes bør behandlingen med cilostazol kun iværksættes af læger med erfaring i behandling af claudicatio intermittens, og kun efter forudgående nøje overvejelse af egnetheden af behandling med cilostazol sammenlignet med andre behandlingsmuligheder såsom revaskularisering.

For at minimere risikoen for metabolisk lægemiddelinteraktion er der indsat advarsler i produktresuméet, og der anbefales nu dosisreduktion til 50 mg to gange dagligt for patienter, som får medicin, der hæmmer CYP3A4 eller 2C19.

Lægemiddelovervågningen bør skærpes ved indsendelse af PSUR hver 6. måned, herunder sikkerhedsindberetninger med fokus på kardiovaskulære bivirkninger, hæmorrhagiske bivirkninger og ikke godkendt anvendelse.

For at sikre, at sundhedspersoner informeres om den korrekte indikation for produktet, har indehaveren af markedsføringstilladelsen truffet følgende foranstaltninger: proaktiv kommunikation til læger gennem Otsuka Europe's websted samt efteruddannelse af virksomhedens medarbejdere inden for medicinsk information og salg i de lande, hvor cilostazol markedsføres. CHMP godkendte en direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren (DHPC) med henblik på en hurtig formidling af resultatet af denne gennemgang.

For at måle effektiviteten af ovennævnte foranstaltninger vedtog CHMP to undersøgelser af lægemiddelanvendelse. I den første undersøgelse indhentes baseline-data til karakterisering af nye brugere af cilostazol og mønsteret for anvendelsesvarighed og seponering. Undersøgelsen skal desuden søge at kvantificere ikke godkendt anvendelse, beskrive doseringsmønstrene og kortlægge, inden for hvilke specialer der ordineres cilostazol. Den anden undersøgelse skal gennem sammenholdelse med baseline-data vurdere effektiviteten af de foreslåede ændringer af produktresuméet, efteruddannelses tiltagene og de øvrige gennemførte risikominimeringsforanstaltninger på undgåelse af ikke-godkendt brug og på de ordinerende lægers overholdelse af produktresuméet. Protokollen for undersøgelserne blev godkendt af CHMP.

Desuden påtog indehaveren af markedsføringstilladelsen sig at udføre en mekanismeundersøgelse, der skal give bedre indblik i cilostazols virkninger på trombocyttaggregationen med acetylsalicylsyre eller clopidogrel og indvirkningen heraf på blødningstiden. Der skal foretages en vurdering af blødningstider, der i løbet af behandlingen overskrider et i protokollen foruddefineret område, og foreslås passende risikominimeringsforanstaltninger, når den endelige rapport foreligger.

Benefit / risk-forhold

Udvalget konkluderede, at benefit/risk-forholdet under normale omstændigheder fortsat er positivt for produkter indeholdende cilostazol til forbedring af maksimal gangdistance og maksimal smertefri gangdistance ved claudicatio intermittens uden hvilesmerter og uden tegn på perifer vævsnekrose (perifer arteriel sygdom Fontaine stage II), forudsat at der gennemføres de vedtagne begrænsninger, advarsler, ændringer i produktinformationen og risikominimeringsforanstaltninger.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende cilostazol,
- udvalget gennemgik alle de oplysninger, der var forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, dels skriftligt, dels ved den mundtlige fremlæggelse, og resultatet af mødet i den rådgivende ad hoc-ekspertgruppe,
- udvalget gennemgik alle data om bivirkninger og data fra kliniske undersøgelser vedrørende cilostazol, navnlig kardiovaskulære hændelser og blødningsreaktioner. Skønt de kliniske undersøgelser ikke underbyggede de sikkerhedsmæssige betænkeligheder, der blev rejst af de spontane bivirkningsindberetninger, konkluderede CHMP, at man ikke kan udelukke risiko for blødning og visse kardiovaskulære hændelser, herunder takyarytmier, hos udsatte patienter. CHMP konkluderede desuden, at blødningsrisikoen var højere hos patienter i samtidig behandling med to eller flere andre trombocytfunctions hæmmende midler eller antikoagulantia. Udvalget finder, at metaboliseringen af cilostazol medfører potentiale for interaktioner, der øger risiciene ved cilostazol,
- på baggrund af ovenstående sikkerhedsmæssige betænkeligheder vedtog udvalget en række risikominimeringsforanstaltninger, herunder ændringer af produktinformationen med skærpelse af ordlyden for at mindske risikoen for hæmoragiske hændelser, kardiale hændelser og potentielle lægemiddelinteraktioner (kontraindikation hos udsatte patienter, anbefaling af dosisjustering, skærpelse af advarslen om at sikre egnetheden af behandling med cilostazol). CHMP vedtog desuden foranstaltninger til at sikre, at sundhedspersoner informeres om anvendelsesbetingelserne for produktet. Endelig godkendte udvalget to undersøgelser af lægemiddelanvendelse, der skal karakterisere nye brugere af cilostazol og mønsteret i anvendelsen af cilostazol og dets seponering for derigennem at vurdere effektiviteten af de gennemførte risikominimeringsforanstaltninger,
- udvalget finder, at fordelene ved cilostazol er beskedne, men at der er påvist statistisk signifikant forøgelse af gangdistancen i forhold til placebo ved claudicatio intermittens,
- det er udvalgets opfattelse, at nogle patienter kan have klinisk relevant fordel af behandling med cilostazol; i betragtning af de eksisterende sikkerhedsmæssige betænkeligheder fandt udvalget det imidlertid hensigtsmæssigt at begrænse anvendelsen til patienter, der ikke har responderet på livsstilsbehandling, og at anbefale, at behandlingen kun fortsættes hos patienter, der har vist meningsfuld respons inden for de første tre måneder,
- udvalget konkluderede følgelig, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende cilostazol under normale anvendelsesbetingelser kun er positivt til andetvalgsbehandling af patienter, hos hvem livsstilsændringer og andre hensigtsmæssige interventioner ikke har medført tilstrækkelig bedring i symptomerne på claudicatio intermittens, og under forudsætning af gennemførelse af de vedtagne risikominimeringsforanstaltninger, herunder ændringer i produktinformationen,

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for de i bilag I anførte lægemidler indeholdende cilostazol i overensstemmelse med de ændringer af produktresuméet etiketteringen og indlægssedlen, der fremgår af bilag III, og på de betingelser, der er angivet i bilag IV.