

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne

CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human)) har gennemgået PRAC's (Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering) anbefaling af 16. maj 2013 for lægemidler indeholdende almitrin til oral anvendelse, og CMDh kan tilslutte sig anbefalingen, således som det fremgår af følgende:

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering af orale lægemidler indeholdende almitrin

Almitrinbismesylat er indiceret til respirationsinsufficiens med hypoksæmi ved obstruktiv bronkitis.

Den første markedsføringstilladelse i EU blev udstedt i Frankrig den 10. december 1982. Orale lægemidler indeholdende almitrin er på nuværende tidspunkt godkendt i tre EU-medlemsstater (Frankrig, Polen og Portugal) og markedsføres kun i Frankrig og Polen (bilag I indeholder en liste over orale lægemidler, der indeholder almitrin og er godkendt i EU).

Den 27. november 2012 underrettede Frankrig Det Europæiske Lægemiddelagentur om, at det i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF overvejede at revurdere benefit/risk-forholdet for oral anvendelse af almitrin til behandling af kroniske luftvejssygdomme baseret på en vurdering af lægemiddelovervågningsdata.

I Frankrig har orale lægemidler indeholdende almitrin været under tæt overvågning som følge af alvorlige bivirkninger. De indberettede reaktioner bestod hovedsagelig af perifer neuropati og vægttab. Frankrig har truffet en række nationale foranstaltninger til minimering af risikoen for sådanne bivirkninger forbundet med oral anvendelse af almitrin. I november 2012 nåede de kompetente franske nationale myndigheder frem til, at der trods de iværksatte risikominimeringsforanstaltninger ikke var fuld kontrol over ovennævnte sikkerhedsproblemer i klinisk praksis. Dette var underbygget af det forhold, at der fra september 2003 til november 2012 fortsat blev indberettet tilfælde af perifer neuropati trods de iværksatte risikominimeringsforanstaltninger (anbefalinger om en sekventiel administrationsplan og initial dosisjustering, efterfulgt af kontraindikationer og advarsler). Derudover havde Frankrig visse betænkeligheder vedrørende fordelene ved almitrin til de godkendte indikationer.

Sikkerhed

Baseret på data fra kliniske undersøgelser og erfaringer efter markedsføring er de to vigtigste sikkerhedsproblemer ved almitrin perifer neuropati og vægttab. Siden den oprindelige markedsføringsgodkendelse er der indført dosisreduktion og en sekventiel behandlingsplan som risikominimeringsforanstaltninger.

Til langvarig anvendelse af almitrinbismesylat anbefales på nuværende tidspunkt et dosisniveau på 50-100 mg dagligt og begrænsning af dosis til 50 mg dagligt hos patienter med legemsvægt under 50 kg. Efter tre måneders behandling anbefales sekventiel vedligeholdelsesbehandling: en pause på 1 måned for hver 2-måneders behandling.

Data fra kliniske undersøgelser

Oral anvendelse af almitrin har været genstand for flere kliniske undersøgelser. Til gennemgangen af virkning og sikkerhed udvalgte kun de kliniske undersøgelser ved kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), hvor mere end 30 patienter var blevet behandlet med terapeutiske doser af almitrin i mindst tre måneder. Der blev gennemgået i alt 11 publicerede kliniske undersøgelser, som var blevet tilgængelige efter den oprindelige markedsføringstilladelse. Tilsammen omfattede disse

kliniske undersøgelser 2 036 patienter (1 380 behandlet med almitrin, 656 med placebo). De første undersøgelser, hvor der blev anvendt non-sekventiel behandling, omfatter 1 670 patienter (1 006 i dobbeltblindet, placebokontrolleret design). De seneste undersøgelser blev udført med sekventiel behandling i et dobbeltblindet, placebokontrolleret design og omfatter 366 patienter. Behandlingsvarigheden var op til to år.

I de publicerede kliniske undersøgelser med kontinuerlig administration¹²³⁴⁵⁶⁷, forekom der perifer neuropati og væggtab, når undersøgelsens varighed var over tre måneder, hvilket tyder på, at varigheden af kontinuerlig eksponering har haft betydning for deres opståen.

Ved kontinuerlige doser på 100-200 mg almitrin var der højere forekomst af bivirkninger og udtrædelser end med placebo.

Ud over perifere neuropatier med abnorme føleindtryk i underekstremiteterne eller paræstesi og væggtab op til -6 % var følgende bivirkninger ligeledes hyppigere i almitrin-grupperne i de publicerede kliniske undersøgelser med kontinuerlig administration:

- respiratoriske hændelser, der hovedsagelig skyldtes bevidsthed om vejtrækningsbevægelser
- hændelser relateret til fordøjelsessystemet (kvalme, halsbrand, epigastrisk tyngdefornemmelse, dyspepsi)
- CNS-hændelser (søvnforstyrrelser såsom insomni, døsighed, uro, angst, palpitationer, svimmelhed)

I størstedelen af de foreliggende publicerede kliniske undersøgelser med sekventiel behandlingsplan⁸⁹¹⁰¹¹ (dvs. to måneders behandling efterfulgt af én måneders behandlingspause) var andelen af udtrædelser i almitrin-grupperne større end i placebogrunderne.

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 (almitrin 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 almitrin 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., Ivicovic A., Todoc V., Kandare F. Double-blind placebo controlled clinical trial of almitrin 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 almitrin 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 almitrin bismesylate. *Rev Clin Esp* 1994; 194:1007-12 (PE20805).

⁶ Marsac J. The assessment of almitrin 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. almitrin 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 almitrin 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 almitrin 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 : 275-283 (PE32001)

Spontane indberetninger

Foruden publikationer af kliniske undersøgelser gennemgik PRAC data efter markedsføring, som blev forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Der er i alt spontant indberettet 2 304 tilfælde af perifer neuropati hos patienter, der blev eksponeret for almitrin siden produktets lancering (fra 1983 til december 2012). Der bliver fortsat indberettet perifer neuropati selv efter indførelsen af den sekventielle behandlingsplan. I perioden september 2003 til december 2012 blev der således indberettet 20 tilfælde af perifer neuropati, hvilket tyder på, at risikominimeringsforanstaltningerne ikke kan forhindre optræden af disse reaktioner. Det af markedsføringstilladelsesindehaveren omtalte fald i indberetningen af perifer neuropati beror formodentlig hovedsagelig på nedgangen i salget gennem de seneste ti år.

Totalt fik en betydelig andel af tilfældene et udfald, der blev indberettet som ikke restitueret, eller restitueret med sequelae (489 af de 2 304 indberettede tilfælde, dvs. 21,2 %). PRAC konstaterede, at størstedelen af tilfældene af perifer neuropati indberettet fra september 2003 til december 2012 blev beskrevet som ikke restituerede eller restituerede med sequelae. Selv om forekomsten af perifer neuropati hos KOL-patienter med tilknyttede sygdomme kan anses for en konfunderende faktor, tyder forekomsten af tilfælde fra erfaringerne efter markedsføring, hvor der var positiv reeksponering for almitrin, stærkt på en årsagssammenhæng mellem almitrin og perifer neuropati.

Vedrørende vægttab blev der indberettet 795 tilfælde siden lanceringen, nogle af dem svære. Den gennemsnitlige tid til indsætten for de indberettede tilfælde var 5 måneder, men varierede fra 15 dage til 2,5 år. I 50 % af tilfældene blev der desuden indberettet om neuropati. PRAC konstaterede, at det indberettede vægttab medførte seponering af almitrin i 90,9 % af tilfældene.

At de tilfælde, der indberettet i perioden fra september 2003 til december 2012, synes en væsentlig del at være beskrevet som ikke restituerede (5 af de 7 indberettede tilfælde).

Hos patienter med respirationsinsufficiens er det iagttagne vægttab progressivt. PRAC bemærkede dog, at det vægttab, der blev indberettet med almitrin, kan tænkes at være hurtigere og sværere end det, der sædvanligvis iagttages ved kronisk respirationsinsufficiens. Hypoksæmi er i sig selv ikke tilstrækkelig til at forklare det svære vægttab, der indberettes med almitrin. Denne bivirkning er også klart blevet anerkendt i de undersøgelser, hvor almitrin i høje doser er blevet sammenlignet med placebo.

På ovenstående grundlag fandt PRAC, at oral anvendelse af almitrin er forbundet med alvorlige reaktioner i form af perifer neuropati og vægttab, undertiden med sequelae.

Desuden bemærkede PRAC, at mekanismen bag disse to bivirkninger stadig ikke kendes. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har aldrig udført forsøg eller undersøgelser til at dokumentere eller fastlægge virkningsmekanismen bag disse bivirkninger. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde ingen publicerede data vedrørende selve mekanismen af almitrin i disse bivirkninger.

Der er endvidere rejst betænkelighed ved de potentielle risici for hepatobiliære sygdomme, hudsygdomme og cytopeni ved oral anvendelse af almitrin.

På grundlag af de foreliggende publicerede data og data fra spontane indberetninger finder PRAC, at anvendelse af almitrin er forbundet med alvorlige tilfælde af perifer neuropati, nogle ved positiv

¹⁰ Nowak D., Wywiol A., Magnussen H.. almitrin 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 almitrin in patients with chronic obstructive lung disease. Multicentre controlled trial. *Rev Mal Resp* 1992; 9: 455-463 (PE11153)

reaksponering, samt vægttab. Trods flere års anvendelse af risikominimeringsforanstaltninger indberettes der i forbindelse med almitrin fortsat om betydelige vægttab og perifere neuropatier, som potentielt ikke restitueres eller medfører sequelae. Under drøftelserne overvejede desuden yderligere risikominimeringsforanstaltninger, der blev foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, såsom yderligere ændringer af produktinformationen (indskrænkning af indikationen samt kontraindikationer), kommunikationsmateriale (direkte meddelelse til sundhedspersoner) og begrænset recept (begrænsning til en måned for lungespecialister og hospitalsanvendelse). På baggrund af den publicerede litteratur og undersøgelser efter markedsføring er PRAC af den opfattelse, at de af markedsføringstilladelsesindehaveren foreslåede risikominimeringsforanstaltninger ikke vil kunne reducere risiciene for alvorlige bivirkninger til et klinisk acceptabelt niveau: Risiciene for neuropati og vægttab er i forvejen velkendt af de ordinerende læger, og eventuel yderligere information herom vil ikke bidrage til sikrere anvendelse af produktet. Endvidere foreligger der ingen data til støtte for en fordel ved almitrin til den indskrænkede indikation, der foreslås af indehaveren af markedsføringstilladelsen (patienter med $\text{PaO}_2: 55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Totalt finder PRAC det uacceptabelt, at der er et betydeligt antal tilfælde med udfald, der indberettes som ikke restituerede eller restituerede med sequelae.

Virkning

På baggrund af de 11 ovennævnte publicerede kliniske undersøgelser erkendes det, at undersøgelsesresultater vedrørende virkning er indbyrdes modstridende, og at ekstrapolationer ikke er mulige. PRAC bemærkede, at i de kliniske undersøgelser, hvor resultaterne er til fordel for almitrin, kan virkningen af almitrin være blevet overvurderet, da andelen af udtrædelser var højere i almitrin-gruppen end i placebogruppen (Voisin and al, 1987 samt størstedelen af alle de kliniske undersøgelser).

PRAC tillagde det betydning, at mange af publikationerne angav, at der ikke kunne konstateres klinisk fordel af oralt almitrin hvad angår forværringer eller indlæggelser, fysisk kapacitet, klinisk udfald, overlevelse eller livskvalitet. Der blev ikke iagttaget virkning på lungefunktionsstatus.

En af de yderligere risikominimeringsforanstaltninger, der blev foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen, var indskrænkning af indikationen til patienter med PaO_2 mellem 55 mmHg og 65 mmHg eller som adjuverende behandling til langtidsoxygenterapi (LTOT).

Der er imidlertid ingen data til støtte for den indskrænkede indikation, der foreslås af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Der er desuden ingen data til støtte for den af markedsføringstilladelsesindehaveren påberåbte fordel, at langtidsoxygenterapi kan forsinkes med almitrin. Antagelsen af, at langtidsoxygenterapi kan seponeres, forsinkes eller endog undgås med almitrin, bygger ikke på videnskabelig eller klinisk evidens. Der er ikke påvist nogen fordel af almitrin som adjuverende behandling til denne intervention. PRAC er den opfattelse, at almitrin ikke kan anses for at være et alternativ til langtidsoxygenterapi, med hvilken der er opnået nedsat mortalitet.

PRAC bemærkede, at der er usikkerhed omkring virkningsmekanismen bestående i vasokonstriktion af lungevaskulaturen (som er omvendt i forhold til den gavnlige virkning af langtidsoxygenterapi på lungearterietrykket).

Endelig bemærkede PRAC, at den nuværende internationale konsensus om behandlingen af KOL og kronisk hypoksæmi (Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) og andre praktiske anbefalinger) ikke længere nævner anvendelsen af almitrin.

På ovenstående grundlag fandt PRAC, at de foreliggende data om virkning, herunder data, der blev tilgængelige efter den oprindelige markedsføringsgodkendelse, viste, at almitrin ved oral

anvendelse til de godkendte indikationer har en meget begrænset virkning, som ikke kan betragtes som evidens for en fordel for patienterne i sammenhæng med den nuværende behandlingsstrategi og viden om luftvejssygdomme.

Samlet konklusion

PRAC fandt, at oral anvendelse af almitrin er forbundet med alvorlige reaktioner i form af perifer neuropati og vægttab, undertiden med sequelae.

PRAC gennemgik de tidligere iværksatte risikominimeringsforanstaltninger (dosisreduktion og en sekventiel behandlingsplan) til afbødning af risikoen for neuropati og vægttab. Trods et sekventielt dosisregime og ændringer af produktresuméet konstaterede PRAC, at der fortsat blev indberettet alvorlige tilfælde af neuropati og vægttab, herunder tilfælde med positiv reeksponering, og undertiden med sequelae.

Under drøftelserne overvejede desuden supplerende risikominimeringsforanstaltninger såsom yderligere ændringer af produktinformationen (indskrænkning af indikationen samt kontraindikationer), kommunikationsmateriale (direkte meddelelse til sundhedspersoner) og begrænset ordination. PRAC er af den opfattelse, at de af markedsføringstilladelsesindehaveren foreslåede risikominimeringsforanstaltninger ikke vil kunne mindske risiciene for alvorlige bivirkninger til et klinisk acceptabelt niveau: Risiciene for neuropati og vægttab er i forvejen velkendt af de ordinerende læger, og eventuel yderligere information herom vil ikke bidrage til sikrere anvendelse af produktet. Endvidere foreligger der ingen data til støtte for en fordel ved almitrin til den indskrænkede indikation, der foreslås af indehaveren af markedsføringstilladelsen (patienter med $\text{PaO}_2: 55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Efter gennemgang af de foreliggende data om virkning, herunder data der blev tilgængelige efter den oprindelige markedsføringsgodkendelse, konkluderede PRAC, at almitrin ved oral anvendelse til de godkendte indikationer kun har en meget begrænset virkning, som ikke er ensbetydende med for en fordel for patienterne i sammenhæng med den nuværende behandlingsstrategi og viden om luftvejssygdomme. Desuden bemærkede PRAC, at vi i dag ved væsentligt mere om patofysiologien og behandlingen af KOL (herunder den forventede levetid ved KOL). Endelig bemærkede PRAC, at den nuværende internationale konsensus om behandlingen af KOL og kronisk hypoksæmi (Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) og andre praktiske anbefalinger) ikke længere nævner anvendelsen af almitrin.

Under vurderingen bekræftede indehaveren af markedsføringstilladelsen at have fremlagt alle foreliggende data og at være ude af stand til at fremlægge yderligere data til påvisning af den kliniske fordel ved oralt almitrin til behandling af kronisk hypoksæmi ved KOL. PRAC tog markedsføringstilladelsesindehaverens erklæring til efterretning.

PRAC konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende almitrin til oral anvendelse ikke er positivt.

På baggrund af det negative benefit/risk-forhold bør patienterne overgå til andre behandlinger. De nationale kompetente myndigheder iværksætter rettidige tiltag med henblik på passende overgang af patienterne til andre behandlingsmuligheder.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF som følge af lægemiddelovervågning af produkter til oral anvendelse af almitrin (se bilag I).
- PRAC gennemgik samtlige foreliggende data for produkter indeholdende almitrin vedrørende risikoen for perifer neuropati og vægttab. Heri indgik data fra medlemsstaterne og publicerede data, der blev tilgængelige efter de oprindelige markedsføringsgodkendelser, samt besvarelsen fra indehaveren af markedsføringstilladelsen.
- PRAC fandt, at oral anvendelse af almitrin er forbundet med alvorlige reaktioner i form af perifer neuropati og vægttab, undertiden med sequelae.
- På grundlag af en vurdering af virkningen af de gennemførte risikominimeringsforanstaltninger (dosisreduktion og indførelse af en sekventiel behandlingsplan) og af den publicerede litteratur fandt udvalget, at de risikominimeringsforanstaltninger, der påtænkes af indehaveren af markedsføringstilladelsen, ikke vil kunne mindske risiciene for alvorlige bivirkninger til et klinisk acceptabelt niveau.
- PRAC fandt, at de foreliggende data kun viser meget begrænset klinisk virkning af almitrin ved de godkendte indikationer. Dette gælder også de data, der er blevet tilgængelige siden den oprindelige markedsføringsgodkendelse.
- PRAC tog til efterretning markedsføringstilladelsesindehaverens erklæring om, at alle foreliggende data er fremlagt, og at det ikke er muligt at fremlægge yderligere data til påvisning af den kliniske fordel ved oralt almitrin til behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL).
- På grundlag af de foreliggende data konkluderede PRAC derfor, at risiciene for alvorlige bivirkninger i form af perifer neuropati og vægttab overstiger de begrænsede fordele ved anvendelse af orale lægemidler indeholdende almitrin til behandling af respirationsinsufficiens med hypoksæmi ved obstruktiv bronchitis.

PRAC konkluderede derfor, at risk/benefit-forholdet for orale produkter indeholdende almitrin ikke er positivt i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.

I henhold til bestemmelserne i artikel 31 og 32 i direktiv 2001/83/EF anbefaler PRAC derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for alle lægemidler omhandlet i bilag I.

CMDh-aftale

CMDh nåede til enighed om tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende almitrin til oral anvendelse efter gennemgang af PRAC's anbefaling af 16. maj 2013 i medfør af artikel 107, stk. 1 og 2, i direktiv 2001/83/EF.

Tidsplanen for gennemførelse af aftalen er angivet i bilag III.