

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι ανάκλησης των αδειών κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι ανάκλησης των αδειών κυκλοφορίας

Η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), έχοντας λάβει υπόψη τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που διατυπώθηκαν στις 16 Μαΐου 2013 σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα για χρήση από το στόμα που περιέχουν αλμιτρίνη, συμφωνεί με τις εν λόγω συστάσεις, όπως αναφέρονται ακολούθως:

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC για τα φαρμακευτικά προϊόντα για χρήση από το στόμα που περιέχουν αλμιτρίνη

Η διμεθανοσουλφονική αλμιτρίνη ενδείκνυται για ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω υποξαιμίας που σχετίζεται με αποφρακτική βρογχίτιδα.

Η πρώτη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ χορηγήθηκε στη Γαλλία στις 10 Δεκεμβρίου 1982. Τα φαρμακευτικά προϊόντα για χρήση από το στόμα που περιέχουν αλμιτρίνη είναι εγκεκριμένα επί του παρόντος σε 3 ευρωπαϊκά κράτη μέλη (Γαλλία, Πολωνία και Πορτογαλία), ενώ διατίθενται στην αγορά μόνο στη Γαλλία και στην Πολωνία (για τον κατάλογο των φαρμακευτικών προϊόντων για χρήση από το στόμα που περιέχουν αλμιτρίνη και έχουν λάβει έγκριση στην ΕΕ, βλ. Παράρτημα Ι).

Στις 27 Νοεμβρίου 2012 η Γαλλία ενημέρωσε τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, για την απόφασή της να προβεί σε επανεξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της αλμιτρίνης για χρήση από το στόμα για τη θεραπεία χρόνιων αναπνευστικών νόσων, βασιζόμενη στα αποτελέσματα της αξιολόγησης των δεδομένων σχετικά με τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Στη Γαλλία, τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αλμιτρίνη για χρήση από το στόμα τελούν υπό στενή παρακολούθηση λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούσαν κυρίως την περιφερική νευροπάθεια και την απώλεια βάρους. Η Γαλλία ανέλαβε σειρά εθνικών κανονιστικών δράσεων για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την αλμιτρίνη για χρήση από το στόμα. Τον Νοέμβριο του 2012 η αρμόδια εθνική αρχή της Γαλλίας έκρινε ότι οι προαναφερθείσες σημαντικές ανησυχίες για την ασφάλεια δεν ελέγχονται απόλυτα στην κλινική πρακτική παρά τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που εφαρμόζονται. Η πεποίθηση αυτή ενισχύθηκε από το γεγονός ότι περιστατικά περιφερικής νευροπάθειας συνέχισαν να αναφέρονται από τον Σεπτέμβριο του 2003 έως τον Νοέμβριο του 2012 παρά τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που εφαρμόζονται ήδη (σύσταση για διαδοχικό σχήμα χορήγησης και προσαρμογή της δόσης αρχικά, σε συνδυασμό με τη διατύπωση αντενδείξεων και προειδοποιήσεων). Επιπλέον, η Γαλλία εξέφρασε ανησυχίες σχετικά με το όφελος της αλμιτρίνης στις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Ασφάλεια

Σύμφωνα με τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες και από την εμπειρία που αποκομίστηκε από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, οι δύο βασικές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια της αλμιτρίνης είναι η περιφερική νευροπάθεια και η απώλεια βάρους. Τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου (μείωση της δόσης και εφαρμογή σχεδίου διαδοχικής χορήγησης θεραπείας) εφαρμόστηκαν μετά από την αρχική άδεια κυκλοφορίας.

Η μακροχρόνια χρήση της διμεθανοσουλφονικής αλμιτρίνης συνιστάται επί του παρόντος σε δόσεις από 50 έως 100 mg ανά ημέρα, με περιορισμό της δόσης στα 50 mg ανά ημέρα σε ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 50 kg. Μετά από θεραπεία διάρκειας 3 μηνών, συνιστάται θεραπεία

συντήρησης με διαδοχική χορήγηση του φαρμάκου, συγκεκριμένα για κάθε 2 μήνες θεραπείας προτείνεται διακοπή της θεραπείας για 1 μήνα.

Δεδομένα κλινικών δοκιμών

Διενεργήθηκαν αρκετές κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αλμιτρίνης για χρήση από το στόμα. Στην επισκόπηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια επελέγησαν μόνο οι κλινικές μελέτες στις οποίες μετείχαν περισσότεροι από 30 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπευτικές δόσεις αλμιτρίνης για τουλάχιστον 3 μήνες. Συνολικά επανεξετάστηκαν 11 κλινικές μελέτες οι οποίες δημοσιεύθηκαν μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας. Και στις 11 κλινικές δοκιμές μετείχαν 2036 ασθενείς (1380 έλαβαν αλμιτρίνη, 656 έλαβαν εικονικό φάρμακο). Στις πρώτες δοκιμές, οι οποίες διενεργήθηκαν χωρίς τη χορήγηση διαδοχικής θεραπείας, μετείχαν 1670 ασθενείς (1006 ασθενείς μετείχαν σε διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη). Στις τελευταίες δοκιμές, που διενεργήθηκαν με διαδοχική χορήγηση θεραπείας και ήταν διπλές τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, μετείχαν 366 ασθενείς. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν έως 2 έτη.

Από τις δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές με συνεχή χορήγηση θεραπείας¹²³⁴⁵⁶⁷, διαπιστώνονται περιφερικές νευροπάθειες και απώλεια βάρους στις περιπτώσεις όπου η διάρκεια της μελέτης ήταν μεγαλύτερη των 3 μηνών, γεγονός που υποδεικνύει ότι η διάρκεια της συνεχούς έκθεσης διαδραματίζει ρόλο στην εμφάνισή τους.

Οι δόσεις 100-200 mg αλμιτρίνης χορηγούμενες διαρκώς συσχετίστηκαν με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και αποχώρησης από τις μελέτες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Πέρα από τις περιφερικές νευροπάθειες με μη φυσιολογική αίσθηση στα κάτω άκρα ή παραισθησία και την απώλεια βάρους έως και -6%, στις δημοσιευμένες κλινικές μελέτες συνεχούς χορήγησης του φαρμάκου, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στις ομάδες που έλαβαν αλμιτρίνη ήταν οι ακόλουθες:

- Αναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως λόγω της παρακολούθησης των αναπνευστικών κινήσεων
- Γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ναυτία, αίσθημα καύσου και αίσθημα επιγαστρικής δυσφορίας, δυσπεψία)
- Ανεπιθύμητες ενέργειες του κεντρικού νευρικού συστήματος (διαταραχές ύπνου όπως αϋπνία, νωθρότητα, διέγερση, ανησυχία, αίσθημα παλμών, ζάλη)

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: 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 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. 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)

Σύμφωνα με τις δημοσιευμένες κλινικές μελέτες στο πλαίσιο των οποίων πραγματοποιήθηκε διαδοχική χορήγηση θεραπείας^{8,9,10,11} (ήτοι δύο μήνες θεραπείας και στη συνέχεια ένας μήνας διακοπής της θεραπείας), στην πλειονότητα των δημοσιεύσεων οι ομάδες που έλαβαν αλμιτρίνη κατέγραψαν υψηλότερο ποσοστό αποχώρησης από ό,τι η ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Αυθόρμητες αναφορές

Εκτός από τις δημοσιευμένες κλινικές μελέτες, η PRAC εξέτασε και τα δεδομένα που υπέβαλε ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας.

Σε ό,τι αφορά την περιφερική νευροπάθεια, οι αυθόρμητες αναφορές περιστατικών περιφερικής νευροπάθειας ανήλθαν σε 2304 συνολικά ασθενείς που εκτέθηκαν στην αλμιτρίνη από την έναρξη κυκλοφορίας του προϊόντος (από το 1983 έως τον Δεκέμβριο του 2012). Αυθόρμητες αναφορές περιφερικής νευροπάθειας συνεχίζουν να υποβάλλονται ακόμα και μετά την εφαρμογή του σχεδίου διαδοχικής χορήγησης θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου από τον Σεπτέμβριο του 2003 έως τον Δεκέμβριο του 2012, αναφέρθηκαν 20 περιστατικά περιφερικής νευροπάθειας, γεγονός που υποδεικνύει ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν κατάφεραν να αποτρέψουν την εμφάνιση τέτοιων ανεπιθύμητων ενεργειών. Η μείωση στην αναφορά περιστατικών περιφερικής νευροπάθειας που επισημάνθηκε από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας ενδέχεται να σχετίζεται κυρίως με τη μείωση των πωλήσεων που παρατηρήθηκε κατά τα 10 τελευταία έτη.

Γενικά, η έκβαση σε σημαντικό ποσοστό περιστατικών ήταν η μη ανάρρωση ή η ανάρρωση με επακόλουθες βλάβες (489 περιστατικά από τα 2304 που αναφέρθηκαν, ήτοι ποσοστό 21,2%). Η PRAC επεσήμανε ότι τα περισσότερα περιστατικά περιφερικής νευροπάθειας που αναφέρθηκαν από τον Σεπτέμβριο του 2003 έως τον Δεκέμβριο του 2012 δεν κατέληξαν σε πλήρη ανάρρωση ή είχαν ως αποτέλεσμα ανάρρωση του ασθενή αλλά με επακόλουθες βλάβες. Ακόμη και εάν η εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς με ΧΑΠ και συναφείς παθήσεις θα μπορούσε να θεωρηθεί παράγοντας σύγχυσης, η επανεμφάνιση συμπτωμάτων μετά την εκ νέου χορήγηση της αλμιτρίνης (θετική επαναπρόκληση) κατά τη διάρκεια της εμπειρίας από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ενισχύει σημαντικά τις πιθανότητες ύπαρξης αιτιώδους σχέσης μεταξύ της αλμιτρίνης και της περιφερικής νευροπάθειας.

Σε ό,τι αφορά την απώλεια βάρους, από την έναρξη της κυκλοφορίας του φαρμάκου αναφέρθηκαν 795 περιστατικά, ορισμένα εκ των οποίων ήταν σοβαρά. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης των αναφερθέντων περιστατικών ήταν 5 μήνες, ενώ ο χρόνος εμφάνισής τους κυμαινόταν από 15 ημέρες έως 2,5 έτη. Στο 50% των περιστατικών αναφέρθηκε επίσης νευροπάθεια. Η PRAC επεσήμανε ότι η αναφερθείσα απώλεια βάρους είχε ως αποτέλεσμα τη διακοπή της θεραπείας με αλμιτρίνη σε ποσοστό 90,9% των περιπτώσεων.

Ένα σημαντικό ποσοστό των περιστατικών φαίνεται ότι δεν κατάφερε να αναρρώσει κατά το χρονικό διάστημα από τον Σεπτέμβριο του 2003 έως τον Δεκέμβριο του 2012 (5 περιστατικά από τα 7 που αναφέρθηκαν).

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 : 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)

Η απώλεια βάρους που παρατηρείται σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια είναι προοδευτική. Ωστόσο, η PRAC επεσήμανε ότι η αναφερθείσα απώλεια βάρους με την αλμιτρίνη θα μπορούσε να εμφανιστεί ταχύτερα και να είναι πιο σοβαρή από αυτήν που παρατηρείται συνήθως σε περιπτώσεις χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η υποξαιμία από μόνη της δεν αποτελεί επαρκή εξήγηση για τη σοβαρή απώλεια βάρους που αναφέρθηκε με την αλμιτρίνη. Η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια προσδιορίστηκε με σαφήνεια και στις δοκιμές σύγκρισης υψηλών δόσεων αλμιτρίνης με εικονικό φάρμακο.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, η PRAC έκρινε ότι η χρήση της αλμιτρίνης από το στόμα σχετίζεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας και απώλειας βάρους, ορισμένες φορές μάλιστα και με επακόλουθες βλάβες.

Επιπλέον, η PRAC επεσήμανε ότι ο μηχανισμός αυτών των 2 ανεπιθύμητων ενεργειών παραμένει άγνωστος. Ο ΚΑΚ δεν διενήργησε ποτέ δοκιμές ή μελέτες για την τεκμηρίωση του μηχανισμού δράσης της αλμιτρίνης στην εμφάνιση των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ούτε υπέβαλε δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με τον μηχανισμό δράσης της αλμιτρίνης στην εμφάνιση των εν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επίσης, για τη χρήση της αλμιτρίνης από το στόμα διατυπώθηκαν ανησυχίες σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο διαταραχών του ήπατος και των χοληφόρων, δερματικών διαταραχών και κυτταροπενίας.

Συνολικά, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δημοσιευμένα δεδομένα και τα δεδομένα από αυθόρμητες αναφορές, η PRAC έκρινε ότι η χρήση της αλμιτρίνης σχετίζεται με σοβαρά περιστατικά περιφερικής νευροπάθειας, σε ορισμένα από τα οποία η περιφερική νευροπάθεια επανεμφανίζεται μετά την εκ νέου χορήγηση της αλμιτρίνης (θετική επαναπρόκληση), καθώς και με την απώλεια βάρους. Σημαντικά περιστατικά απώλειας βάρους και περιφερικής νευροπάθειας, τα οποία θα μπορούσαν δυνητικά να μην παρουσιάσουν ίαση ή να επιφέρουν επακόλουθες βλάβες, εξακολουθούν να αναφέρονται με την αλμιτρίνη, παρά τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που εφαρμόζονται εδώ και αρκετά χρόνια. Κατά τη διάρκεια των συζητήσεων εξετάστηκαν περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, σύμφωνα με τις προτάσεις του ΚΑΚ, όπως πρόσθετες τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος (περιορισμός της ένδειξης και αντενδείξεις), υλικό επικοινωνίας (επιστολή κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας) και περιορισμένη συνταγογράφηση (περιορισμός σε ένα μήνα για τους πνευμονολόγους και για νοσοκομειακή χρήση). Σύμφωνα με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και τα δεδομένα από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ δεν είναι επαρκή για να περιορίσουν σε κλινικά αποδεκτό βαθμό τους κινδύνους εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών: οποιαδήποτε πρόσθετη ενημέρωση σχετικά με τους ήδη γνωστούς στους συνταγογράφους κινδύνους νευροπαθειών και απώλειας βάρους δεν θα συμβάλει στην ασφαλέστερη χρήση του προϊόντος. Εξάλλου, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη στήριξη οποιουδήποτε οφέλους της αλμιτρίνης στην περιορισμένη ένδειξη που προτείνει ο ΚΑΚ (ασθενείς με κυψελιδική μερική πίεση οξυγόνου (PaO₂): 55 mmHg < PaO₂ < 65 mmHg).

Γενικά, η PRAC δεν κρίνει αποδεκτό τον σημαντικό αριθμό περιστατικών στα οποία η έκβαση είναι η μη ανάρρωση ή η ανάρρωση με επακόλουθες βλάβες.

Αποτελεσματικότητα

Λαμβανομένων υπόψη των 11 προαναφερθεισών δημοσιευμένων κλινικών μελετών, αναγνωρίζεται ότι τα αποτελέσματα περί αποτελεσματικότητας που προκύπτουν από τις κλινικές μελέτες είναι αντιφατικά και η παρεκβολή τους ανέφικτη. Η PRAC επεσήμανε ότι στις κλινικές δοκιμές με θετικά

για την αλμιτρίνη αποτελέσματα, η επίδραση της αλμιτρίνης ως προς το υψηλό ποσοστό των ασθενών που αποχωρούν από τη μελέτη και προέρχονται κυρίως από την ομάδα αλμιτρίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ενδέχεται να είχε υπερεκτιμηθεί (Voisin and al, 1987 και στις περισσότερες από τις κλινικές δοκιμές).

Η PRAC έκρινε ότι πολλές από τις δημοσιεύσεις ανέφεραν ότι το κλινικό όφελος της αλμιτρίνης από το στόμα δεν μπορεί να προσδιοριστεί με βάση τις παροξύνσεις ή τις νοσηλείες, την ικανότητα σωματικής άσκησης, την κλινική έκβαση, την επιβίωση ή την ποιότητα ζωής. Άλλωστε, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην πνευμονική λειτουργία.

Ένα από τα μέτρα για την περαιτέρω ελαχιστοποίηση του κινδύνου που πρότεινε ο ΚΑΚ ήταν ο περιορισμός της ένδειξης σε ασθενείς με PaO₂ από 55 mmHg έως 65 mmHg ή η ένδειξη ως ενισχυτική θεραπεία στη μακροχρόνια θεραπεία με οξυγόνο (LTOT).

Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για τη στήριξη της περιορισμένης ένδειξης που προτείνει ο ΚΑΚ. Επιπλέον, το όφελος που ισχυρίζεται ο ΚΑΚ, ότι δηλαδή η μακροχρόνια θεραπεία με οξυγόνο μπορεί να καθυστερήσει με τη χορήγηση αλμιτρίνης δεν τεκμηριώνεται από τα υποστηρικτικά δεδομένα. Η άποψη ότι η μακροχρόνια θεραπεία με οξυγόνο μπορεί να διακοπεί, να καθυστερήσει ή ακόμα και να αποφευχθεί με τη χορήγηση αλμιτρίνης δεν βασίζεται σε επιστημονικές ή κλινικές αποδείξεις. Δεν έχει καταδειχθεί κανένα όφελος με τη χορήγηση της αλμιτρίνης ως ενισχυτικής θεραπείας στην εν λόγω παρεμβατική πρακτική. Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι η αλμιτρίνη δεν μπορεί να θεωρηθεί εναλλακτική επιλογή της μακροχρόνιας θεραπείας με οξυγόνο, με την οποία έχει επιτευχθεί μείωση της θνησιμότητας.

Η PRAC επεσήμανε την αβεβαιότητα σχετικά με τον μηχανισμό δράσης της αλμιτρίνης που υποδηλώνει συστολή του αγγειακού συστήματος των πνευμόνων (το αντίστροφο της ευεργετικής επίδρασης της μακροχρόνιας θεραπείας με οξυγόνο στην πνευμονική αρτηριακή πίεση).

Τέλος, η PRAC επεσήμανε ότι στην παρούσα διεθνή συναίνεση για τη διαχείριση της ΧΑΠ και της χρόνιας υποξαιμίας (Παγκόσμια πρωτοβουλία για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (GOLD) και άλλες πρακτικές συστάσεις) δεν γίνεται πλέον αναφορά στη χρήση της αλμιτρίνης.

Σύμφωνα με τα ανωτέρω, η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας, περιλαμβανομένων των δεδομένων τα οποία ήταν διαθέσιμα μετά την αρχική χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, κατέδειξαν περιορισμένη μόνο αποτελεσματικότητα της αλμιτρίνης από το στόμα στις εγκεκριμένες της ενδείξεις, γεγονός που δεν αποτελεί απόδειξη οφέλους για τους ασθενείς στο παρόν πλαίσιο θεραπευτικής στρατηγικής και αποκτηθείσας γνώσης σχετικά με τις αναπνευστικές νόσους.

Γενικό πόρισμα

Η PRAC έκρινε ότι η χρήση της αλμιτρίνης από το στόμα σχετίζεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας και απώλειας βάρους, ορισμένες φορές με επακόλουθες βλάβες.

Η PRAC έλαβε υπόψη τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που εφαρμόζονται ήδη (μείωση της δόσης και υλοποίηση σχεδίου διαδοχικής χορήγησης θεραπείας) για τον περιορισμό του κινδύνου εμφάνισης νευροπαθειών και απώλειας βάρους. Παρά το σχήμα διαδοχικών δόσεων και τις τροποποιήσεις στην ΠΧΠ, η PRAC επεσήμανε ότι συνέχισαν να αναφέρονται σοβαρά περιστατικά νευροπάθειας και απώλειας βάρους, περιλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών επανεμφάνισης των συμπτωμάτων μετά την εκ νέου χορήγηση της αλμιτρίνης (θετική επαναπρόκληση), ενίοτε και με επακόλουθες βλάβες.

Κατά τη διάρκεια των συζητήσεων εξετάστηκαν επίσης και άλλα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, όπως οι πρόσθετες τροποποιήσεις στις πληροφορίες του προϊόντος (περιορισμός της ένδειξης και αντενδείξεις), υλικό επικοινωνίας (επιστολή κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας) και περιορισμένη συνταγογράφηση. Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν από τον ΚΑΚ δεν είναι επαρκή για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικά αποδεκτό επίπεδο: οποιαδήποτε πρόσθετη ενημέρωση σχετικά με τους ήδη γνωστούς στους συνταγογράφους κινδύνους νευροπαθειών και απώλειας βάρους δεν θα συμβάλλει στην ασφαλέστερη χρήση του προϊόντος. Επιπλέον, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη στήριξη οποιουδήποτε οφέλους της αλμιτρίνης στην περιορισμένη ένδειξη που προτείνει ο ΚΑΚ (ασθενείς με κυψελιδική μερική πίεση οξυγόνου (PaO₂): 55 mmHg < PaO₂ < 65 mmHg).

Πέρα από την εξέταση των διαθέσιμων δεδομένων αποτελεσματικότητας, περιλαμβανομένων των δεδομένων που ήταν διαθέσιμα μετά την αρχική χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, η PRAC απεφάνθη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα κατέδειξαν πολύ περιορισμένη αποτελεσματικότητα της αλμιτρίνης από το στόμα στις εγκεκριμένες της ενδείξεις, κάτι το οποίο δεν αποτελεί απόδειξη οφέλους για τους ασθενείς στο παρόν πλαίσιο θεραπευτικής στρατηγικής και αποκτηθείσας γνώσης σχετικά με τις αναπνευστικές νόσους. Επιπλέον, η PRAC επεσήμανε ότι οι γνώσεις για τον φυσιοπαθολογικό μηχανισμό και τη διαχείριση της ΧΑΠ (περιλαμβανομένου του προσδόκιμου επιβίωσης στη ΧΑΠ) έχουν βελτιωθεί σημαντικά. Τέλος, η PRAC επεσήμανε ότι στην παρούσα διεθνή συναίνεση για τη διαχείριση της ΧΑΠ και της χρόνιας υποξαιμίας (παγκόσμια πρωτοβουλία για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (GOLD) και άλλες πρακτικές συστάσεις) δεν γίνεται πλέον αναφορά στη χρήση της αλμιτρίνης.

Κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης, ο ΚΑΚ επιβεβαίωσε ότι υποβλήθηκαν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και δεν θα είναι σε θέση να υποβάλει περαιτέρω δεδομένα για να αποδείξει το κλινικό όφελος της αλμιτρίνης χορηγούμενης από το στόμα για τη διαχείριση της χρόνιας υποξαιμίας στη ΧΑΠ. Η PRAC έλαβε υπόψη τη θέση του ΚΑΚ.

Ως εκ τούτου, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλμιτρίνη για χορήγηση από το στόμα δεν είναι θετική.

Λαμβανομένης υπόψη της αρνητικής σχέσης οφέλους-κινδύνου, οι ασθενείς θα χρειαστεί να καταφύγουν σε εναλλακτικές θεραπείες. Οι εθνικές αρμόδιες αρχές πρέπει να αναλάβουν εγκαίρως δράση για την κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία των ασθενών.

Λόγοι για τη διατύπωση συστάσεων από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK κατόπιν των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα για χρήση από το στόμα που περιέχουν αλμιτρίνη (βλ. Παράρτημα Ι).
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων για τα φαρμακευτικά προϊόντα για χρήση από το στόμα που περιέχουν αλμιτρίνη σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο περιφερικής νευροπάθειας και απώλειας βάρους. Σε αυτά περιλαμβάνονται δεδομένα από τα κράτη μέλη, από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία τα οποία ήταν διαθέσιμα μετά από τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας, καθώς και από τις απαντήσεις του ΚΑΚ.
- Η PRAC έκρινε ότι η χρήση της χορηγούμενης από το στόμα αλμιτρίνης σχετίζεται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας και απώλειας βάρους, ενίοτε δε με επακόλουθες βλάβες.
- Η PRAC έκρινε, βάσει της αξιολόγησης του αντίκτυπου των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου που εφαρμόζονται ήδη (μείωση της δόσης και εφαρμογή σχεδίου διαδοχικής χορήγησης θεραπείας) και της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας, ότι τα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και συζητήθηκαν κατά τη διάρκεια της αξιολόγησης δεν είναι επαρκή για τη μείωση των κινδύνων εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικά αποδεκτό επίπεδο.
- Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα αποτελεσματικότητας, περιλαμβανομένων των δεδομένων που ήταν διαθέσιμα μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας, κατέδειξαν πολύ περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα της αλμιτρίνης στις εγκεκριμένες ενδείξεις.
- Η PRAC έλαβε υπόψη τη θέση του ΚΑΚ ότι υποβλήθηκαν όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και ότι δεν υπάρχει δυνατότητα υποβολής πρόσθετων δεδομένων για την κατάδειξη του κλινικού οφέλους της χορηγούμενης από το στόμα αλμιτρίνης στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).
- Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC απεφάνθη ότι οι κίνδυνοι σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών περιφερικής νευροπάθειας και απώλειας βάρους που σχετίζονται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλμιτρίνη για χρήση από το στόμα στη θεραπεία της αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω υποξαιμίας η οποία σχετίζεται με αποφρακτική βρογχίτιδα υπερτερούν του περιορισμένου οφέλους τους.

Κατά συνέπεια, η PRAC απεφάνθη ότι δυνάμει του άρθρου 116 της οδηγίας 2001/83/EK η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλμιτρίνη για χρήση από το στόμα δεν είναι θετική.

Συνεπώς, σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/EK, η PRAC εισηγείται την ανάκληση των αδειών κυκλοφορίας όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο Παράρτημα Ι.

Συμφωνία της συντονιστικής ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh)

Η CMDh, έχοντας λάβει υπόψη τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που διατυπώθηκαν στις 16 Μαΐου 2013 δυνάμει του άρθρου 107ια παράγραφος 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK συμφωνεί με την απόφαση ανάκλησης των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλμιτρίνη για χρήση από το στόμα.

Το χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της συμφωνίας ορίζεται στο Παράρτημα III.