

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la revocación de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas y motivos para la revocación de las autorizaciones de comercialización

El CMDh, habiendo considerado la recomendación del PRAC de fecha 16 de mayo de 2013 relativa a los medicamentos que contienen almitrina para uso oral, está de acuerdo con la recomendación en ella establecida en los términos siguientes:

Resumen general de la evaluación científica de medicamentos que contienen almitrina para uso oral por el PRAC

El bismesilato de almitrina está indicado en pacientes con insuficiencia respiratoria con hipoxemia secundaria a bronquitis obstructiva.

La primera autorización de comercialización en la UE se concedió en Francia el 10 de diciembre de 1982. Actualmente, los medicamentos que contienen almitrina para uso oral están autorizados en 3 Estados miembros europeos (Francia, Polonia y Portugal) y solo se comercializan en Francia y Polonia (ver Anexo I para consultar la lista de los medicamentos que contienen almitrina para uso oral autorizados en la UE)

El 27 de noviembre de 2012, Francia informó a la Agencia Europea de Medicamentos, de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, de que estaban considerando revisar la relación riesgo/beneficio de la almitrina para uso oral en el tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas tras la evaluación de los datos obtenidos en actividades de farmacovigilancia.

En Francia, los medicamentos que contienen almitrina para uso oral han estado sometidos a una supervisión estrecha debido a las reacciones adversas graves. Las reacciones notificadas eran, principalmente, neuropatía periférica y pérdida de peso. Francia ha adoptado numerosas medidas reguladoras nacionales con objeto de minimizar el riesgo de estas reacciones adversas asociadas con la almitrina para uso oral. En noviembre de 2012, la autoridad nacional francesa competente consideró que las reservas sobre seguridad mencionadas no estaban completamente controladas en la práctica clínica a pesar de las medidas adoptadas para minimizar el riesgo. Esto se vio avalado por el hecho de que la notificación de casos de neuropatía periférica seguían produciéndose desde septiembre de 2003 a noviembre de 2012, a pesar de las medidas de minimización implementadas (inicialmente la recomendación de un esquema de administración secuencial y de ajustes de dosis, y posteriormente contraindicaciones y advertencias). Además, Francia tenía reservas sobre el beneficio de la almitrina en sus indicaciones aprobadas.

Seguridad

Considerando los datos de estudios clínicos y la experiencia posterior a comercialización, las dos principales reservas sobre la seguridad de la almitrina son neuropatía periférica y pérdida de peso. Las medidas de minimización de riesgos (reducción de la dosis e implementación de un esquema de tratamiento secuencial) se aplicaron desde la autorización de comercialización inicial.

El uso prolongado de bismesilato de almitrina está recomendado en dosis de 50 a 100 mg/día hasta un máximo de 50 mg al día en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg. Tras un tratamiento de 3 meses se recomienda utilizar un tipo secuencial de tratamiento de mantenimiento: un intervalo de descanso de 1 mes por cada 2 meses de tratamiento.

Datos procedentes de ensayos clínicos

La almitrina para uso oral se analizó en varios estudios clínicos. Entre los estudios clínicos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se seleccionaron solo aquellos en los que se trató a más de 30 pacientes con dosis terapéuticas de almitrina durante al menos 3 meses para determinar la eficacia y la seguridad. Se revisó un total de 11 estudios clínicos publicados después de la concesión de la autorización de comercialización inicial. En conjunto, en estos ensayos clínicos participaron 2036 pacientes (1380 con almitrina, 656 con placebo). Los primeros ensayos, realizados con tratamiento no secuencial, se efectuaron con 1670 pacientes (1006 siguiendo un diseño doble a ciegas y controlado con placebo). Los últimos ensayos, realizados con tratamiento secuencial y con un diseño doble a ciegas y controlado con placebo se efectuaron con 366 pacientes. El tratamiento duró un máximo de 2 años.

En los estudios clínicos publicados con administración continua¹²³⁴⁵⁶⁷, se observaron neuropatías periféricas y pérdida de peso cuando el estudio duró más de 3 meses, lo que es indicativo de que la duración de la exposición continua ha desempeñado un papel en su desarrollo.

Las dosis continuadas de 100 – 200 mg de almitrina se asociaron de un modo constante con una incidencia mayor de efectos adversos y de abandonos que el placebo.

Además de neuropatías periféricas con sensaciones anómalas en las extremidades inferiores o parestesia y pérdida de peso de hasta –6 %, en las publicaciones de estudios clínicos con administración continua, los acontecimientos adversos siguientes también fueron más frecuentes en los grupos de tratamiento con almitrina:

- Acontecimientos respiratorios, principalmente a causa de la conciencia de los movimientos respiratorios
- Acontecimientos digestivos (náuseas, sensación de ardor y sensación de pesadez en el epigastrio, dispepsia),
- Acontecimientos del sistema nervioso central (trastornos del sueño, por ejemplo insomnio, somnolencia, agitación, ansiedad, palpitaciones, mareos)

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 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. 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., Todic 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)

Considerando las publicaciones disponibles de estudios clínicos con un esquema de tratamiento secuencial⁸⁹¹⁰¹¹ (es decir, dos meses de tratamiento, seguidos de un mes de descanso del mismo), la tasa de abandono siguió siendo predominante en los grupos de tratamiento con almitrina en comparación con los grupos tratados con placebo en la mayoría de las publicaciones.

Informes espontáneos

Además de las publicaciones de estudios clínicos, el PRAC revisó los datos posteriores a la comercialización aportados por el TAC.

Con respecto a la neuropatía periférica, se han notificado 2304 informes espontáneos de neuropatía periférica en pacientes expuestos a almitrina desde el lanzamiento del producto (desde 1983 a diciembre de 2012). Los informes espontáneos de neuropatías periféricas persisten incluso después de la introducción del esquema de administración secuencial. Durante el periodo de septiembre de 2003 a diciembre de 2012 se comunicaron 20 casos de neuropatías periféricas, lo que sugiere que las medidas de minimización del riesgo no son capaces de prevenir la aparición de estas reacciones. La disminución de la notificación de neuropatías periféricas mencionadas por el TAC está probablemente relacionada con la reducción de las ventas durante los últimos 10 años.

En general, en una proporción importante de casos, el desenlace notificado fue no recuperado o recuperado con secuelas (489 casos de los 2034 notificados, es decir el 21,2 %). El PRAC observó que en la mayoría de los casos de neuropatía periférica notificados desde septiembre de 2003 a diciembre de 2012 el desenlace era no recuperado o recuperado con secuelas. Aunque la aparición de neuropatía periférica en pacientes con EPOC con afecciones asociadas pudiera considerarse un factor de confusión, la aparición de casos al volver a introducir el fármaco a almitrina durante la experiencia posterior a la comercialización es muy favorable a una relación causal entre la almitrina y las neuropatías periféricas.

Sobre la pérdida de peso, se notificaron 795 casos desde su lanzamiento, algunos de ellos graves. La media del tiempo hasta el inicio para los casos notificados fue de 5 meses, pero el tiempo hasta el inicio fue variable de 15 días a 2,5 años. En el 50 % de los casos también se comunicó una neuropatía. El PRAC observó que la pérdida de peso notificada conllevó la suspensión de la almitrina en el 90,9 % de los casos.

Parece que se ha notificado una proporción importante de casos con un desenlace notificado de no recuperado durante el periodo desde septiembre de 2003 a diciembre de 2012 (5 casos de los 7 notificados).

La pérdida de peso observada en pacientes con insuficiencia respiratoria es progresiva. No obstante, el PRAC observó que la pérdida de peso notificada con almitrina podría producirse más rápido y ser más intensa de lo que se observa habitualmente en la insuficiencia respiratoria crónica. La hipoxemia por sí sola no basta para explicar la pérdida de peso intensa notificada con almitrina. Este efecto adverso también se reconoció claramente en los ensayos de comparación de almitrina a dosis elevadas y placebo.

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)

Basándose en los datos anteriores, el PRAC consideró que el uso de almitrina oral está relacionado con reacciones adversas graves de neuropatía periférica y pérdida de peso, en ocasiones con secuelas.

Además, el PRAC observó que el mecanismo de estas 2 reacciones adversas sigue sin conocerse. El TAC nunca ha realizado ensayos o investigaciones para documentar/establecer el mecanismo de acción de estos efectos adversos. El TAC no aportó datos publicados sobre el mecanismo adecuado de la almitrina en la aparición de estos acontecimientos adversos.

También se han suscitado reservas con respecto a los posibles riesgos de trastornos hepato biliares, trastornos cutáneos y citopenia con el uso de almitrina oral.

En general, en base a los datos publicados disponibles y los datos de informes espontáneos, el PRAC considera que el uso de almitrina está relacionado con casos graves de neuropatía periférica, algunos con reacción positiva al volver a introducir el fármaco, y pérdida de peso. Todavía se presentan informes de pérdidas importantes de peso y de neuropatías periféricas que podrían no recuperarse o dar lugar a secuelas, relacionados con el uso de almitrina, a pesar de las medidas de minimización del riesgo implementadas durante varios años. Durante los debates también se consideraron otras medidas de minimización del riesgo, como la propuestas por el TAC, tales como modificaciones adicionales de la información sobre el producto (restricción de la indicación y contraindicaciones), material de comunicación (comunicaciones al profesional sanitario) y restricción de las prescripciones (restricción a un mes para los neumólogos y uso hospitalario). En base a la literatura publicada y los datos posteriores a la comercialización, el PRAC es de la opinión de que las medidas de minimización del riesgo propuestas por el TAC no podrían reducir adecuadamente los riesgos de reacciones adversas graves a un nivel aceptable clínicamente: cualquier comunicación adicional sobre los riesgos de neuropatías y pérdida de peso, ya bien conocidas por los médicos que prescriben el medicamento, no contribuirá a un uso más seguro del producto. Además, no se dispone de datos que avalen el beneficio de la almitrina en la indicación restringida propuesta por el TAC (paciente con PaO_2 : $55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Resumiendo, el PRAC no puede aceptar un número significativo de casos con desenlaces comunicados como no recuperados o recuperados con secuelas.

Eficacia

En vista de los 11 estudios clínicos mencionados anteriormente se reconoce que los resultados de eficacia de los estudios clínicos son contradictorios y las extrapolaciones no son viables. El PRAC observó que en los ensayos clínicos con resultados a favor de la almitrina, el efecto de la almitrina podría haberse sobreestimado, ya que un índice alto de pacientes abandonó principalmente en el grupo tratado con almitrina en comparación con los que recibieron placebo (Voisin and al, 1987 y en la mayoría de los ensayos clínicos).

El PRAC consideró que muchas de las publicaciones indicaban que no se podía observar un beneficio clínico de la almitrina oral en términos de exacerbaciones u hospitalizaciones, capacidad de ejercicio, resultados clínicos, supervivencia o calidad de vida. No se observó ningún efecto sobre el estado de la función pulmonar.

Una de las medidas de minimización del riesgo adicionales propuestas por el TAC fue una restricción de la indicación a pacientes con PaO_2 entre 55 mmHg y 65 mmHg o como tratamiento adyuvante al tratamiento con oxígeno a largo plazo (LTOT).

No obstante, no hay datos que avalen la indicación restrictiva propuesta por el TAC. Además, los beneficios reivindicados por el TAC de que el tratamiento con oxígeno a largo plazo se puede

retrasar con almitrina no están respaldados con datos. La consideración de que el tratamiento con oxígeno a largo plazo se puede suspender, retrasar o incluso evitar con almitrina no se basa en pruebas científicas ni clínicas. No se han demostrado beneficios cuando se usó almitrina como adyuvante de dicha intervención. El PRAC es de la opinión de que la almitrina no se puede considerar como una alternativa al tratamiento con oxígeno a largo plazo que ha conseguido una reducción de la mortalidad.

El PRAC indicó que se habían observado incertidumbres relacionadas con los mecanismos de acción que suponen vasoconstricción de la vasculatura pulmonar (que es inversa al efecto beneficioso del tratamiento con oxígeno a largo plazo sobre la presión arterial pulmonar).

Por último, el PRAC observó que el actual consenso internacional para el tratamiento de la EPOC y la hipoxemia crónica (Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (GOLD) y otras recomendaciones prácticas) ya no hace referencia al uso de almitrina.

Basándose en lo anterior, el PRAC consideró que los datos disponibles sobre eficacia, que incluyen datos obtenidos desde la autorización de comercialización inicial, demuestran únicamente una eficacia muy limitada de la almitrina oral en las indicaciones para las que está aprobada, que no se traduce en pruebas de un beneficio para los pacientes en el actual contexto de la estrategia terapéutica y los conocimientos adquiridos en enfermedades respiratorias.

Conclusión general

El PRAC consideró que el uso de almitrina oral se asocia a reacciones adversas graves de neuropatía periférica y de pérdida de peso, en ocasiones con secuelas.

El PRAC consideró las medidas de minimización de riesgos ya implementadas (reducción de la dosis e implementación de un esquema de tratamiento secuencial) para mitigar el riesgo de neuropatías y de pérdida de peso. A pesar del régimen de administración secuencial y las modificaciones en el RCP, el PRAC observó que se siguen notificando casos graves de neuropatía y pérdida de peso, incluyendo algunos casos de reacciones positivas al volver a introducir el fármaco y que, en ocasiones, producen secuelas.

Durante los debates también se consideraron otras medidas de minimización del riesgo como modificaciones adicionales de la información sobre el producto (restricción de la indicación y contraindicaciones), material de comunicación (comunicaciones al profesional sanitario) y restricción de las prescripciones. El PRAC considera que las medidas de minimización del riesgo propuestas por el TAC no podrían reducir adecuadamente los riesgos de reacciones adversas graves a un nivel aceptable clínicamente: cualquier comunicación adicional sobre los riesgos de neuropatías y pérdida de peso, ya bien conocidas por los médicos que prescriben el medicamento, no contribuirá a un uso más seguro del producto. Además, no se dispone de datos que avalen los beneficios de la almitrina en la indicación restringida propuesta por el TAC (paciente con PaO_2 : $55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Además de la revisión de los datos de eficacia disponibles, que incluyen datos obtenidos desde la autorización de comercialización inicial, el PRAC concluyó que los datos disponibles solo mostraban una eficacia muy limitada de la almitrina oral en las indicaciones para las que está aprobada, que no se traduce en pruebas de un beneficio para los pacientes en el actual contexto de la estrategia terapéutica y los conocimientos adquiridos en enfermedades respiratorias. Asimismo, el PRAC también observó que el conocimiento del mecanismo patofisiológico y el tratamiento de la EPOC (incluyendo la esperanza de vida en la EPOC) han mejorado considerablemente. Por último, el PRAC indicó que el actual consenso internacional para el tratamiento de la EPOC y la hipoxemia crónica

(Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (GOLD) y otras recomendaciones prácticas) ya no hace referencia al uso de almitrina.

Durante la evaluación, el TAC confirmó que habían aportado todos los datos disponibles y que no podrían facilitar más datos para demostrar el beneficio clínico de la almitrina oral en el tratamiento de la hipoxemia crónica en la EPOC. El PRAC tuvo en cuenta la posición del TAC.

Por tanto, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen almitrina para administración oral no es favorable.

En vista de relación riesgo/beneficio negativa, los pacientes tendrán que pasar a recibir terapias alternativas. Las ANC deberán adoptar las medidas oportunas que permitan a los pacientes cambiar debidamente a otras alternativas terapéuticas.

Motivos para la recomendación del PRAC

Considerando que:

- el PRAC consideró el procedimiento conforme al Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE resultante de los datos de farmacovigilancia para medicamentos que contienen almitrina para administración oral (ver Anexo I).
- el PRAC consideró la totalidad de los datos disponibles para los productos que contienen almitrina para administración oral en relación con el riesgo de neuropatía periférica y pérdida de peso, incluidos datos de los Estados miembros y datos de la bibliografía publicada desde las autorizaciones de comercialización iniciales, además de las respuestas del TAC.
- el PRAC consideró que el uso de almitrina oral está relacionado con reacciones adversas graves de neuropatía periférica y de pérdida de peso, en ocasiones con secuelas.
- el PRAC consideró, después de la evaluación del impacto de las medidas de minimización de riesgos ya implementadas (reducción de la dosis e implementación de un esquema secuencial de tratamiento) y en base a la bibliografía publicada, que las medidas de minimización de riesgos adicionales propuestas por el titular de la autorización de comercialización y tratadas durante la evaluación no podrían reducir adecuadamente los riesgos de reacciones adversas graves a un nivel clínicamente aceptable.
- el PRAC consideró que los datos disponibles sobre eficacia, que incluyen los datos aparecidos desde la autorización de comercialización inicial, solo demuestran una eficacia clínica muy limitada de la almitrina en sus indicaciones autorizadas.
- el PRAC tuvo en cuenta la posición del TAC de que había aportado todos los datos disponibles y que no había posibilidad de facilitar más datos para demostrar el beneficio clínico de la almitrina oral en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- por tanto, el PRAC concluyó, a la luz de los datos disponibles, que los riesgos de las reacciones adversas graves de neuropatía periférica y de pérdida de peso asociadas al uso de medicamentos que contienen almitrina para administración oral en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria con hipoxemia relacionada con la bronquitis obstructiva son mayores que los limitados beneficios.

Como consecuencia, el PRAC concluyó que, de conformidad con el Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, la relación riesgo/beneficio para medicamentos que contienen almitrina para administración oral no es favorable.

Por tanto, de conformidad con los Artículos 31 y 32 de la Directiva 2001/83/CE, el PRAC recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización para todos los medicamentos incluidos en el Anexo I.

Acuerdo del CMDh

El CMDh, habiendo considerado la recomendación del PRAC de fecha 16 de mayo de 2013 de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 107k(1) y (2) de la Directiva 2001/83/CE, alcanzó un

acuerdo sobre la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen almitrina para uso oral.

El calendario para la aplicación del acuerdo se establece en el Anexo III.