

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du retrait des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques et motifs du retrait des autorisations de mise sur le marché

Le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain [CMD(h)], après examen de la recommandation du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), datée du 16 mai 2013, concernant les médicaments contenant de l'almitrine pour une utilisation par voie orale, approuve ladite recommandation telle que formulée ci-après.

Résumé général de l'évaluation scientifique du PRAC des médicaments contenant de l'almitrine pour une utilisation par voie orale

Le bismésylate d'almitrine est indiqué chez les patients présentant une insuffisance respiratoire avec hypoxémie associée à une bronchite obstructive.

La première autorisation de mise sur le marché dans l'UE a été octroyée en France, le 10 décembre 1982. Les médicaments contenant de l'almitrine pour une utilisation par voie orale sont actuellement autorisés dans 3 États membres européens (France, Pologne et Portugal) et ne sont commercialisés qu'en France et en Pologne (voir annexe I, pour la liste des médicaments contenant de l'almitrine pour une utilisation par voie orale, autorisés dans l'UE).

Le 27 novembre 2012, la France a informé l'Agence européenne des médicaments, conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, de son intention de réexaminer le rapport bénéfice/risque de l'almitrine pour une utilisation par voie orale dans le traitement des maladies respiratoires chroniques, à la suite de l'évaluation de données concernant la pharmacovigilance.

En France, les médicaments contenant de l'almitrine pour une utilisation par voie orale sont sous surveillance étroite en raison d'effets indésirables graves. Les réactions rapportées étaient principalement une neuropathie périphérique et une perte de poids. La France a pris plusieurs mesures réglementaires nationales pour minimiser le risque de ces effets indésirables associés à l'almitrine pour une utilisation par voie orale. En novembre 2012, l'autorité nationale compétente française a estimé que les principales inquiétudes en matière de sécurité susmentionnées n'étaient pas totalement sous contrôle en pratique clinique, malgré les mesures de minimisation des risques mises en place. Ce constat était étayé par le fait que de nouveaux cas de neuropathie périphérique ont été signalés de septembre 2003 à novembre 2012, malgré les mesures de minimisation du risque mises en place (recommandation d'un schéma d'administration séquentiel et d'un ajustement initial de la dose, suivie de contre-indications et de mises en garde). De plus, la France faisait état de son inquiétude quant au bénéfice de l'almitrine dans les indications approuvées.

Sécurité

Sur la base des données issues des études cliniques et de l'expérience acquise après autorisation, les deux inquiétudes principales en matière de sécurité concernant l'almitrine sont la neuropathie périphérique et la perte de poids. Des mesures de minimisation des risques (réduction de la dose et mise en oeuvre d'un schéma de traitement séquentiel) ont été mises en place depuis l'autorisation initiale de mise sur le marché.

L'utilisation de longue durée du bismésylate d'almitrine est actuellement recommandée à un niveau de dose compris entre 50 et 100 mg par jour, en limitant la dose à 50 mg par jour chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 50 kg. Après de 3 mois de traitement, il est recommandé de poursuivre

avec un traitement d'entretien de type séquentiel, à raison d'un mois d'intervalle tous les 2 mois de traitement.

Données issues des essais cliniques

L'almitrine pour une utilisation par voie orale a fait l'objet de plusieurs études cliniques. Parmi celles menées chez des patients souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), seules les études incluant plus de 30 patients traités à des doses thérapeutiques d'almitrine pendant au moins 3 mois ont été retenues pour obtenir une vue d'ensemble de l'efficacité et de la sécurité. Un nombre total de 11 études cliniques publiées, devenues disponibles après l'autorisation initiale de mise sur le marché, ont été passées en revue. Ensemble, ces essais cliniques incluaient 2 036 patients (1 380 sous almitrine, 656 sous placebo). Les premiers essais, réalisés selon un traitement non séquentiel, comptaient 1 670 patients (1 006 suivant un protocole en double aveugle et contrôlé contre placebo). Les derniers essais, réalisés selon un traitement séquentiel, en double aveugle et contrôlés contre placebo, comptaient 366 patients. La durée du traitement allait jusqu'à 2 ans.

Dans des études cliniques publiées avec administration continue¹²³⁴⁵⁶⁷, des neuropathies périphériques et une perte de poids ont été observées lorsque la durée de l'étude était supérieure à 3 mois, ce qui indique que la durée de l'exposition continue a joué un rôle dans leur développement.

Les doses de 100 à 200 mg d'almitrine en continu étaient associées à une incidence plus élevée d'effets indésirables et de sorties d'étude, par comparaison avec le placebo.

Outre des neuropathies périphériques accompagnées de sensations anormales dans les membres inférieurs ou de paresthésie et d'une perte de poids allant jusqu'à - 6 %, dans les publications mentionnant des études cliniques avec administration continue, les effets indésirables suivants étaient également plus fréquents dans les groupes de patients sous almitrine:

- événements respiratoires, principalement dus à une perception des mouvements respiratoires;
- événements digestifs (nausées, sensation de brûlure et de lourdeur épigastrique, dyspepsie);
- événements affectant le système nerveux central (troubles du sommeil tels que: insomnie, somnolence, agitation, anxiété, palpitations, vertiges).

Sur la base des publications disponibles pour les études cliniques menées suivant un schéma de traitement séquentiel⁸⁹¹⁰¹¹ (à savoir deux mois de traitement, suivis d'un mois d'interruption du

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., 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.. Traitement of chronic respiratory failure by Almitrine bismesylate. Rev Clin Esp 1994; 194:1007-12 (PE20805).

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

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

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

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

traitement), le taux de sortie d'étude restait prédominant dans les groupes almitrine, par comparaison avec les groupes placebo, dans la majorité des publications.

Déclarations spontanées

En plus des publications d'études cliniques, le PRAC a passé en revue des données recueillies après commercialisation présentées par le titulaire de l'AMM.

Concernant la neuropathie périphérique, 2 304 cas au total ont été déclarés spontanément chez les patients exposés à l'almitrine depuis le lancement du produit (de 1983 à décembre 2012). Les déclarations spontanées de neuropathies périphériques se poursuivent même après l'introduction du schéma de traitement séquentiel. Pendant la période allant de septembre 2003 à décembre 2012, 20 cas de neuropathie périphérique ont été rapportés, suggérant que les mesures de minimisation des risques ne permettent pas d'empêcher la survenue de ces réactions. La diminution des déclarations de neuropathies périphériques, mentionnée par le titulaire de l'AMM, est sans doute liée principalement à la diminution des ventes au cours des dix dernières années.

Globalement, une proportion importante de cas a été rapportée avec un résultat qualifié de non guéri ou guéri avec séquelles (489 cas sur les 2 304 déclarés, soit 21,2 %). Le PRAC a noté que la majorité des cas de neuropathie périphérique rapportés de septembre 2003 à décembre 2012 n'avaient pas guéri ou avaient guéri en laissant des séquelles. Même si la survenue d'une neuropathie périphérique chez les patients souffrant de MPOC avec des maladies associées pouvait être considérée comme un facteur de confusion, la survenue de cas avec réadministration positive avec l'almitrine au cours de l'expérience après commercialisation laisse fortement supposer une relation causale entre l'almitrine et les neuropathies périphériques.

Concernant la perte de poids, 795 cas ont été rapportés depuis le lancement, dont certains sévères. Le temps d'apparition des cas rapportés était en moyenne de 5 mois, mais il variait entre 15 jours et 2 ans et demi. Dans 50 % des cas, une neuropathie a également été signalée. Le PRAC a relevé qu'une perte de poids déclarée entraînait l'interruption du traitement par l'almitrine dans 90,9 % des cas.

Une proportion importante de cas semble avoir été rapportée avec un résultat qualifié de non guéri pendant la période de septembre 2003 à décembre 2012 (5 cas sur les 7 déclarés).

La perte de poids observée chez les patients souffrant d'une insuffisance respiratoire est progressive. Cependant, le PRAC a noté que la perte de poids rapportée avec l'almitrine pouvait survenir plus rapidement et être plus sévère que celle couramment observée dans l'insuffisance respiratoire chronique. L'hypoxémie seule ne suffit pas à expliquer la perte de poids sévère rapportée avec l'almitrine. Cet effet indésirable se reconnaissait aussi clairement dans les essais visant à comparer l'almitrine à fortes doses avec un placebo.

Sur la base des éléments ci-dessus, le PRAC a estimé que l'utilisation de l'almitrine par voie orale est associée à des effets indésirables graves de neuropathie périphérique et de perte de poids, provoquant parfois des séquelles.

De plus, le PRAC a relevé que le mécanisme de ces 2 effets indésirables demeure inconnu. Le titulaire de l'AMM n'a jamais effectué d'essais ou de recherches visant à documenter/établir le mécanisme d'action de ces effets indésirables. Aucune donnée publiée portant sur le mécanisme d'action propre de l'almitrine dans la survenue de ces événements indésirables n'a été présentée par le titulaire de l'AMM.

¹⁰ Nowak D., Wywiol A., Magnussen H.. Almitrine in the traitement 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)

Des inquiétudes ont également été soulevées concernant les risques potentiels d'affections hépatobiliaires, d'affections cutanées et de cytopénie lors de l'utilisation de l'almitrine par voie orale.

Globalement, sur la base des données publiées disponibles et des données provenant de déclarations spontanées, le PRAC considère que l'utilisation de l'almitrine est associée à des cas graves de neuropathie périphérique, dont certains avec réadministration positive, et de perte de poids. Des pertes de poids importantes et des neuropathies périphériques susceptibles de ne pas guérir ou de laisser des séquelles sont toujours rapportées avec l'almitrine, malgré les mesures de minimisation des risques mises en place depuis plusieurs années. Des mesures complémentaires de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'AMM, telles que des modifications supplémentaires des informations sur le produit (restriction de l'indication et contre-indications), du matériel de communication (lettre d'information aux professionnels de santé) et une prescription restreinte (limitée à un mois pour les pneumologues et l'usage en milieu hospitalier), ont également été examinées au cours des discussions. Sur la base de la littérature publiée et des données recueillies après commercialisation, le PRAC est d'avis que les mesures de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'AMM ne permettraient pas d'obtenir une réduction appropriée des risques d'effets indésirables graves à un niveau cliniquement acceptable: toute communication supplémentaire sur les risques de neuropathies et de perte de poids, déjà bien connus des prescripteurs, ne contribuerait pas à une utilisation plus sûre du produit. En outre, aucune donnée n'est disponible pour étayer un quelconque bénéfice de l'almitrine dans l'indication restrictive proposée par le titulaire de l'AMM (patient avec une valeur de PaO₂ comprise entre 55 mm Hg et 65 mm Hg).

Globalement, un nombre important de cas avec des résultats qualifiés de non guéris ou guéris avec séquelles, n'est pas acceptable pour le PRAC.

Efficacité

Au vu des 11 études cliniques publiées susmentionnées, il est reconnu que les résultats d'efficacité des études cliniques sont contradictoires et que des extrapolations ne sont pas possibles. Le PRAC a noté que dans les essais cliniques avec des résultats en faveur de l'almitrine, l'effet de l'almitrine a pu être surestimé, car un taux élevé de patients sont sortis des études, essentiellement dans les groupes almitrine, par comparaison avec le placebo (Voisin *et al.*, 1987 et dans la majorité des essais cliniques).

Le PRAC a pris en considération le fait qu'un grand nombre des publications rapportaient qu'un bénéfice clinique de l'almitrine par voie orale n'a pas pu être observé en termes d'exacerbations ou d'hospitalisation, de capacité d'effort, de résultat clinique, de survie ou de qualité de vie. De même, aucun effet sur l'état fonctionnel des poumons n'a été observé.

L'une des mesures supplémentaires de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'AMM était une indication restreinte aux patients dont la PaO₂ se situe entre 55 mm Hg et 65 mm Hg ou de traitement adjuvant d'une oxygénothérapie à long terme (OTLT).

Cependant, aucune donnée n'étaye l'indication restrictive proposée par le titulaire de l'AMM. De plus, aucune donnée probante n'étaye le bénéfice revendiqué par le titulaire de l'AMM, selon lequel l'oxygénothérapie à long terme peut être retardée par l'almitrine. Considérer qu'avec l'almitrine l'oxygénothérapie à long terme peut être arrêtée, retardée ou même évitée ne repose sur aucune preuve scientifique ou clinique. Aucun bénéfice n'a été démontré lorsque l'almitrine était utilisée comme traitement adjuvant de cette intervention. Le PRAC estime que l'almitrine ne peut être considérée comme une alternative à l'OTLT, grâce à laquelle une baisse de la mortalité a été obtenue.

Les incertitudes concernant les mécanismes d'action impliquant une vasoconstriction du système vasculaire pulmonaire (qui est l'opposé de l'effet bénéfique de l'OTLT sur la pression artérielle pulmonaire) ont été notées par le PRAC.

Enfin, le PRAC a noté que le consensus international actuel pour la prise en charge de la MPOC et de l'hypoxémie chronique (initiative GOLD: *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* et d'autres recommandations pratiques) ne mentionne plus l'utilisation de l'almitrine.

Sur la base des éléments ci-dessus, le PRAC a considéré que les données d'efficacité disponibles, y compris des données devenues disponibles depuis l'autorisation initiale de mise sur le marché, n'ont montré qu'une efficacité très limitée de l'almitrine par voie orale dans ses indications approuvées, qui ne se traduit pas par la preuve d'un bénéfice pour les patients dans le contexte actuel de la stratégie thérapeutique et des connaissances acquises dans le domaine des maladies respiratoires.

Conclusion générale

Le PRAC a estimé que l'utilisation de l'almitrine par voie orale est associée à des effets indésirables graves de neuropathie périphérique et de perte de poids, laissant parfois des séquelles.

Le PRAC a examiné les mesures de minimisation des risques déjà mises en œuvre (réduction de la dose et mise en place d'un schéma de traitement séquentiel) pour atténuer le risque de neuropathies et de perte de poids. Malgré des posologies séquentielles et des modifications du RCP, le PRAC a constaté que les déclarations de cas graves de neuropathie et de perte de poids persistaient, y compris des cas avec réadministration positive, induisant parfois à des séquelles.

Des mesures complémentaires de minimisation des risques, comme des modifications supplémentaires des informations sur le produit (restriction de l'indication et contre-indications), du matériel de communication (lettre d'information des professionnels de santé) et une prescription restreinte, ont également été examinées au cours des discussions. Le PRAC est d'avis que les mesures de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'AMM ne permettraient pas une réduction appropriée des risques d'effets indésirables graves à un niveau cliniquement acceptable: toute communication supplémentaire sur les risques de neuropathies et de perte de poids, déjà bien connus des prescripteurs, ne contribuerait pas à une utilisation plus sûre du produit. En outre, aucune donnée n'est disponible pour étayer un quelconque bénéfice de l'almitrine dans l'indication restrictive proposée par le titulaire de l'AMM (patient avec une valeur de PaO₂ comprise entre 55 mm Hg et 65 mm Hg).

Suite à l'examen des données d'efficacité disponibles, y compris des données devenues disponibles depuis l'autorisation initiale de mise sur le marché, le PRAC a estimé que les données disponibles n'ont montré qu'une efficacité très limitée de l'almitrine par voie orale dans ses indications approuvées, qui ne se traduit pas par la preuve d'un bénéfice pour les patients dans le contexte actuel de la stratégie thérapeutique et des connaissances acquises dans le domaine des maladies respiratoires. En outre, le PRAC a également noté que les connaissances du mécanisme physiopathologique et de la prise en charge de la MPOC (y compris l'espérance de vie chez les patients atteints de MPOC) se sont considérablement améliorées. Enfin, le PRAC a noté que le consensus international actuel pour la prise en charge de la MPOC et de l'hypoxémie chronique (initiative GOLD: *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* et d'autres recommandations pratiques) ne mentionne plus l'utilisation de l'almitrine.

Pendant l'évaluation, le titulaire de l'AMM a confirmé que toutes les données disponibles ont été présentées et qu'il ne pourra fournir aucune donnée supplémentaire pour démontrer le bénéfice clinique de l'almitrine utilisée par voie orale dans la prise en charge de l'hypoxémie chronique dans la MPOC. Le PRAC a tenu compte de la position du titulaire de l'AMM.

En conséquence, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'almitrine pour une utilisation par voie orale n'est pas favorable.

Au vu du rapport bénéfice/risque négatif, les patients devront passer à d'autres traitements. Les ANC doivent prendre des mesures opportunes permettant un passage approprié des patients à d'autres solutions thérapeutiques.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que,

- le PRAC a examiné la procédure lancée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE au vu des données de pharmacovigilance, pour les médicaments contenant de l'almitrine pour une utilisation par voie orale (voir annexe I);
- le PRAC a pris en compte la totalité des données disponibles pour les médicaments contenant de l'almitrine pour une utilisation par voie orale concernant le risque de neuropathie périphérique et de perte de poids; elles incluaient des données des États membres et des données issues de la littérature publiée devenues disponibles depuis l'octroi des autorisations initiales de mise sur le marché, ainsi que la réponse du titulaire de l'AMM;
- le PRAC a considéré que l'utilisation de l'almitrine par voie orale est associée à des effets indésirables graves de neuropathie périphérique et de perte de poids, laissant parfois des séquelles;
- le PRAC a considéré que, sur la base de l'évaluation de l'impact des mesures de minimisation des risques déjà mises en œuvre (réduction de la dose et mise en place d'un schéma de traitement séquentiel) et de la littérature publiée, les mesures supplémentaires de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et examinées au cours de l'évaluation, ne permettraient pas d'obtenir une réduction appropriée des risques d'effets indésirables graves à un niveau cliniquement acceptable;
- le PRAC a estimé que les données d'efficacité disponibles, y compris des données devenues disponibles depuis l'autorisation initiale de mise sur le marché, n'ont montré qu'une efficacité très limitée de l'almitrine dans ses indications approuvées;
- le PRAC a tenu compte de la position du titulaire de l'AMM, selon laquelle toutes les données disponibles ont été présentées et qu'il n'y a pas de possibilité de fournir d'autres données pour démontrer le bénéfice clinique de l'almitrine par voie orale dans la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC);
- le PRAC a donc estimé, au vu des données disponibles, que les risques d'effets indésirables graves de neuropathie périphérique et de perte de poids, associés à l'utilisation des médicaments contenant de l'almitrine pour une utilisation par voie orale dans le traitement de l'insuffisance respiratoire avec hypoxémie liée à une bronchite obstructive, sont supérieurs aux bénéfices limités,

le PRAC a dès lors estimé que, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de l'almitrine destinés à une administration par voie orale n'est pas favorable.

En conséquence, conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE, le PRAC recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments mentionnés à l'annexe I.

Accord du CMD(h)

Le CMD(h), après examen de la recommandation du PRAC datée du 16 mai 2013, conformément à l'article 107 duodecies, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE, est parvenu à un accord sur le

retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de l'almitrine pour une utilisation par voie orale.

Le calendrier de la mise en œuvre de l'accord est présenté à l'annexe III.