

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till återkallande av godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser och skäl till återkallande av godkännandena för försäljning

Efter att ha beaktat rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel daterad den 16 maj 2013 om läkemedel innehållande almitrin för oral användning, instämmer CMD(h) i rekommendationen i denna enligt nedan:

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel innehållande almitrin för oral användning av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Almitrinbismesylat är avsett för patienter med andningssvikt med hypoxemi i samband med obstruktiv bronkit.

Det första godkännandet för försäljning i EU beviljades i Frankrike den 10 december 1982. Läkemedel innehållande almitrin för oral användning är för närvarande godkända i tre EU-medlemsstater (Frankrike, Polen och Portugal) och säljs endast i Frankrike och Polen (se bilaga I för förteckning över läkemedel innehållande almitrin för oral användning som är godkända i EU).

Den 27 november 2012 informerade Frankrike Europeiska läkemedelsmyndigheten, enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, om sitt övervägande att granska nytta-riskförhållandet för almitrin för oral användning vid behandling av kroniska luftvägssjukdomar till följd av utvärderingen av data avseende säkerhetsövervakning.

I Frankrike har läkemedel innehållande almitrin för oral användning stått under noggrann övervakning på grund av allvarliga biverkningar. De rapporterade biverkningarna består främst av perifer neuropati och vikt förlust. Frankrike har vidtagit ett antal nationella regulatoriska åtgärder för att minimera risken för dessa biverkningar som är förknippade med almitrin för oral användning. I november 2012 fann den franska nationella behöriga myndigheten att ovannämnda allvarliga säkerhetsproblem inte kunde kontrolleras helt i klinisk praxis, trots de riskminimeringsåtgärder som vidtagits. Detta bekräftades av att fall av perifer neuropati fortsatte att rapporteras från september 2003 till november 2012, trots de genomförda riskminimeringsåtgärderna (rekommendation om ett sekventiellt administreringsschema och dosjustering initialt, följd av kontraindikationer och varningar). Dessutom hade Frankrike farhågor om nyttan av almitrin i dess godkända indikationer.

Säkerhet

Baserat på data från kliniska studier och erfarenhet efter godkännande för försäljning är de två viktigaste säkerhetsproblemen med almitrin perifer neuropati och vikt förlust. Riskminimeringsåtgärder (minskning av dosen och genomförande av ett sekventiellt behandlingsschema) genomfördes efter det första godkännandet för försäljning.

Långtidsanvändning av almitrinbismesylat rekommenderas för närvarande vid en dosnivå på 50 till 100 mg per dag med begränsning av dosen till 50 mg per dag hos patienter med en kroppsvikt som är lägre än 50 kg. Efter tre månaders behandling rekommenderas underhållsbehandling av sekventiell typ: ett 1-månadsintervall för varje tvåmånadersbehandling.

Data från kliniska prövningar

Almitrin för oral användning studerades i flera kliniska studier. Av de kliniska studierna på patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) valdes endast de med fler än 30 patienter som behandlades med terapeutiska doser av almitrin i minst tre månader för en effekt- och säkerhetsöversikt. Totalt elva publicerade kliniska studier, som blev tillgängliga efter det första

godkännandet för försäljning, granskades. Sammantaget rekryterade dessa kliniska prövningar 2 036 patienter (1 380 fick almitrin, 656 fick placebo). De första prövningarna, som genomfördes med icke-sekventiell behandling, omfattar 1 670 patienter (1 006 följde en dubbelblind, placebokontrollerad design). De sista prövningarna, som genomfördes med sekventiell behandling och som följde en dubbelblind, placebokontrollerad design, omfattar 366 patienter. Behandlingstiden var upp till 2 år.

I publicerade kliniska studier med kontinuerlig administrering¹²³⁴⁵⁶⁷, förekom perifera neuropatier och vikt förlust när studiedurationen var längre än tre månader, vilket indikerar att durationen av kontinuerlig exponering har haft betydelse för deras utveckling.

Kontinuerlig administrering av doserna 100–200 mg almitrin var förknippade med högre incidens av biverkningar och utsättningar jämfört med placebo.

Förutom perifera neuropatier med onormala känsel förnimmelser i de nedre extremiteterna eller parestesi och vikt förlust upp till 6 procent i de publikationer som rapporterar om kliniska studier med kontinuerlig administrering, förekom också följande biverkningar oftare i almitringrupperna:

- biverkningar i andningsvägarna, främst beroende på medvetenhet om andningsrörelser
- biverkningar i mag-tarmkanalen (illamående, brännande känsla och känsla av epigastrisk tyngd, dyspepsi)
- biverkningar i centrala nervsystemet (sömnstörningar såsom sömnlöshet, dåsighet, agitation, ångest, hjärtklappning, yrsel)

Baserat på tillgängliga publikationer av kliniska studier med sekventiellt behandlingsschema⁸⁹¹⁰¹¹ (dvs. två månaders behandling följt av en månads behandlingsuppehåll) förblev avbrytandefrekvensen mest framträdande i almitringrupperna jämfört med placebogrupperna i flertalet publikationer.

Spontana rapporter

- 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. 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)
- 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)

Förutom publikationer av kliniska studier granskade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel data efter godkännande för försäljning som tillhandahållits av innehavaren av godkännande för försäljning.

När det gäller perifer neuropati har totalt 2 304 fall av perifer neuropati rapporterats spontant hos patienter som exponerats för almitrin sedan läkemedlet lanserades (från 1983 till december 2012). Spontana rapporter av perifera neuropatier fortsätter även efter införandet av sekventiellt administreringsschema. Under perioden september 2003 till december 2012 rapporterades 20 fall av perifera neuropatier, vilket tyder på att riskminimeringsåtgärderna inte kan förhindra uppkomsten av dessa biverkningar. Den minskade rapporteringen av perifera neuropatier som nämndes av innehavaren av godkännande för försäljning har troligen främst med den minskade försäljningen under de senaste 10 åren att göra.

Globalt fick en betydande andel av de rapporterade fallen ett utfall utan tillfrisknande eller tillfrisknande med följsymtom (489 fall av 2 304 rapporterade fall, dvs. 21,2 procent). Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel noterade att de flesta fall av perifera neuropatier som rapporterats från september 2003 till december 2012 tillfrisknade inte eller tillfrisknade med följsymtom. Även om förekomst av perifer neuropati hos KOL-patienter med åtföljande tillstånd kan betraktas som en påverkande faktor, tyder förekomsten av fall med positiv återinsättning av almitrin under erfarenhet efter godkännande för försäljning starkt på ett orsakssamband mellan almitrin och perifera neuropatier.

Beträffande viktförlust har 795 fall rapporterats sedan lansering, vissa av dem var allvarliga. Den genomsnittliga tiden till debut för de rapporterade fallen var 5 månader, men tiden till debut varierade från 15 dagar till 2,5 år. I 50 procent av fallen rapporterades även en neuropati. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel noterade att rapporterad viktförlust ledde till att almitrin sattes ut i 90,9 procent av fallen.

En betydande andel av de rapporterade fallen förefaller få ett utfall utan tillfrisknande under perioden från september 2003 till december 2012 (5 fall av de 7 rapporterade fallen).

Den viktminskning som observeras hos patienter med andningsinsufficiens är progressiv. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel noterade dock att den viktförlust som rapporteras med almitrin kan gå snabbare och vara svårare än vad som vanligtvis observeras vid kronisk andningsinsufficiens. Enbart hypoxemi räcker inte för att förklara den svåra viktförlust som rapporteras med almitrin. Denna biverkning sågs också tydligt i de prövningar som jämförde almitrin i höga doser med placebo.

Baserat på ovanstående fann kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att användning av oralt almitrin är förknippad med de allvarliga biverkningarna perifer neuropati och viktförlust, ibland med följsymtom.

Dessutom noterade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att mekanismen för dessa två biverkningar ännu är okänd. Innehavaren av godkännande för försäljning har aldrig genomfört prövningar eller undersökningar för att dokumentera/fastställa verkningsmekanismen för dessa biverkningar. Inga publicerade data med fokus på lämplig verkningsmekanism för almitrin när det gäller förekomsten av dessa biverkningar tillhandahölls av innehavaren av godkännande för försäljning.

Frågor har också väckts avseende de potentiella riskerna för lever- och gallvägssjukdomar, hudsjukdomar och cytopeni vid användning av oralt almitrin.

Sammantaget, baserat på tillgängliga publicerade data och data från spontana rapporter, anser kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att användning av almitrin är förknippad med allvarliga fall av perifer neuropati, vissa med positivt återinsättande, och viktförlust. Betydande viktförluster och perifera neuropatier som eventuellt inte försvinner eller

leder till följsymtom rapporteras fortfarande med almitrin trots riskminimeringsåtgärder under flera år. Ytterligare riskminimeringsåtgärder som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning, såsom ytterligare ändringar av produktinformationen (begränsning av indikationen och kontraindikationer), kommunikationsmaterial (meddelande till hälso- och sjukvårdspersonal) och begränsad förskrivning (begränsning till en månad för lungläkare och sjukhusanvändning) beaktades också vid diskussionerna. Baserat på publicerad litteratur och data efter godkännande för försäljning anser kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att de riskminimeringsåtgärder som innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit inte tillräckligt skulle kunna minska riskerna för allvarliga biverkningar till kliniskt acceptabel nivå: ytterligare kommunikation om riskerna för neuropatier och vikt förlust, vilka redan är välkända för förskrivare, skulle inte bidra till säkrare användning av läkemedlet. Dessutom finns inga tillgängliga data som bekräftar någon nytta av almitrin i den begränsade indikation som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning (patient med PaO_2 : $55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Generellt sett är ett betydande antal fall med rapporterade utfall utan tillfrisknande eller tillfrisknande med följsymtom inte acceptabelt för kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

Effekt

Med tanke på de 11 ovan nämnda publicerade kliniska studierna, bekräftas att effektresultat i kliniska studier är motsägelsefulla och extrapoleringar är inte genomförbara. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel noterade att i kliniska prövningar med resultat till fördel för almitrin kan effekten av almitrin ha överskattats eftersom en hög frekvens av patienter avbröt främst i almitrigrupperna jämfört med placebo (Voisin and al, 1987 och i de flesta av alla kliniska prövningar).

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att många av publikationerna rapporterade att klinisk nytta av oralt almitrin inte kunde ses när det gäller exacerbationer eller sjukhusinläggning, ansträngningskapacitet, kliniskt utfall, överlevnad eller livskvalitet. Inte heller någon effekt på lungfunktionsstatus observerades.

En av de riskminimeringsåtgärder som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog var en begränsad indikation hos patienter med PaO_2 mellan 55 mmHg och 65 mmHg eller som adjuvant behandling till långtidsbehandling med syrgas (LTOT).

Inga data stödjer dock den begränsade indikation som innehavaren av godkännande för försäljning föreslog. Den nytta som innehavaren av godkännande för försäljning hävdade, att långtidsbehandling med syrgas kan fördröjas med almitrin, kan dessutom inte styrkas med stödjande data. Synpunkten att långtidsbehandling med syrgas kan avbrytas, fördröjas eller till och med undvikas med almitrin bygger inte på vetenskapliga eller kliniska bevis. Ingen nytta har visats när almitrin används som ett adjuvans vid denna behandling. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel anser att almitrin inte kan anses vara ett alternativ till LTOT med vilket minskad dödlighet har uppnåtts.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel noterade osäkerheterna avseende de verkningsmekanismer som medför vasokonstriktion av pulmonella kärl (som är motsatsen till den fördelaktiga effekten av LTOT på pulmonellt arteriellt tryck).

Slutligen konstaterade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att nuvarande internationella konsensus för hantering av KOL och kronisk hypoxi (Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) och andra praktiska rekommendationer) inte längre hänvisar till användning av almitrin.

Baserat på ovanstående fann kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att tillgängliga effektdata, inklusive data som blev tillgängliga efter det första godkännandet för försäljning, visade endast mycket begränsad effekt av oralt almitrin i dess godkända indikationer, vilket inte tolkas som bevis på nytta för patienter inom nuvarande ram för terapeutisk strategi och förvärvad kunskap om luftvägssjukdomar.

Övergripande slutsats

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att användning av oralt almitrin är förknippad med de allvarliga biverkningarna perifer neuropati och viktförlust, ibland med följsymtom.

Kommittén beaktade de riskminimeringsåtgärder som redan genomförts (minskning av dosen och införande av ett sekventiellt behandlingsschema) för att minska risken för neuropatier och viktförlust. Trots sekventiell doseringsregim och ändringar i produktresumén noterade kommittén att allvarliga fall av neuropati och viktförlust fortsatte att rapporteras, inklusive några fall med positiv återinsättning, och ibland leder detta till följsymtom.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder, såsom ytterligare ändringar av produktinformationen (begränsning av indikationen och kontraindikationer), kommunikationsmaterial (meddelande till hälso- och sjukvårdspersonal) och begränsad förskrivning, beaktades också vid diskussionerna. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel anser att de riskminimeringsåtgärder som innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit inte tillräckligt skulle kunna minska riskerna för allvarliga biverkningar till kliniskt acceptabel nivå: ytterligare kommunikation om riskerna för neuropatier och viktförlust, som redan är välkända för förskrivare, skulle inte bidra till säkrare användning av läkemedlet. Dessutom finns inga tillgängliga data som bekräftar någon nytta av almitrin i den begränsade indikation som föreslagits av innehavaren av godkännande för försäljning (patient med $\text{PaO}_2: 55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Åberopande granskningen av tillgängliga effektdata, inklusive data som blev tillgängliga efter det första godkännandet för försäljning, konstaterade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att tillgängliga effektdata endast visade mycket begränsad effekt av oralt almitrin i dess godkända indikationer, vilket inte tolkas som bevis på nytta för patienter inom nuvarande ram för terapeutisk strategi och förvärvad kunskap om luftvägssjukdomar. Dessutom konstaterade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att kunskapen om fysiopatologiska mekanismer och hantering av KOL (inklusive förväntad livslängd vid KOL) har förbättrats avsevärt. Slutligen konstaterade kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att nuvarande internationella konsensus för hantering av KOL och kronisk hypoxi (Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) och andra praktiska rekommendationer) inte längre hänvisar till användning av almitrin.

Under bedömningen bekräftade innehavaren av godkännande för försäljning att alla tillgängliga data har tillhandahållits och att de inte kan tillhandahålla ytterligare data för att visa den kliniska nyttan av oralt almitrin vid behandling av kronisk hypoxi vid KOL. Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel tog hänsyn till synpunkten från innehavaren av godkännande för försäljning.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande almitrin för oral administrering inte är fördelaktigt.

På grund av det negativa nytta-riskförhållandet kommer patienterna att behöva byta till alternativa behandlingar. De nationella behöriga myndigheterna bör vidta lämpliga åtgärder för att underlätta lämpligt byte till terapeutiska alternativ för patienterna.

Skäl till rekommendation från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Skälen är följande:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av säkerhetsdata för läkemedel innehållande almitrin för oral administrering (se bilaga I).
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel beaktade samtliga tillgängliga data för läkemedel innehållande almitrin för oral administrering när det gällde risken för perifer neuropati och viktförlust. Dessa omfattade data från medlemsstaterna och publicerade litteratordata som blev tillgängliga sedan de första godkännandena för försäljning och svaret från innehavaren av godkännande för försäljning.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att användning av oralt almitrin är förknippad med de allvarliga biverkningarna perifer neuropati och viktförlust, ibland med följsymtom.
- Baserat på bedömningen av effekterna av de riskminimeringsåtgärder som redan genomförts (minskning av dosen och införande av ett sekventiellt behandlingsschema) och på publicerad litteratur fann kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att de ytterligare riskminimeringsåtgärder som innehavaren av godkännande för försäljning föreslagit och diskuterat under bedömningen inte tillräckligt skulle kunna minska riskerna för allvarliga biverkningar till kliniskt acceptabel nivå.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att tillgängliga effektdata, inklusive data som blev tillgängliga efter det första godkännandet för försäljning, endast visade mycket begränsad klinisk effekt av almitrin i dess godkända indikationer.
- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel tog hänsyn till ståndpunkten hos innehavaren av godkännande för försäljning att alla tillgängliga data har tillhandahållits och att det inte fanns någon möjlighet att tillhandahålla ytterligare data för att visa den kliniska nyttan av almitrin vid kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).
- Med hänsyn till tillgängliga data fann därför kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att riskerna för de allvarliga biverkningarna perifer neuropati och viktförlust som är förknippade med användning av läkemedel innehållande almitrin för oral administrering vid behandling av andningssvikt med hypoxemi i samband med obstruktiv bronkit väger tyngre än de begränsade fördelarna.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande almitrin för oral användning inte är fördelaktigt enligt artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.

Därför rekommenderar kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel i enlighet med artikel 31 och 32 i direktiv 2001/83/EG att godkännandena för försäljning återkallas för alla läkemedel som nämns i bilaga I.

Överenskommelse med CMD(h)

Efter att ha beaktat rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel daterad den 16 maj 2013 enligt artikel 107k.1 och 2 i direktiv 2001/83/EG, nådde CMD(h) en överenskommelse om återkallandet av godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande almitrin för oral användning.

Tidsplanen för genomförandet av överenskommelsen anges i bilaga III.