

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for suspendering af markedsføringen og anvendelsen af produkter fremlagt af EMA

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler indeholdende buflomedil (se bilag I)

Buflomedil er en α 1-, α 2-adrenoceptorantagonist, hvis vasoaktive og hæmoreologiske egenskaber øger blodgennemstrømningen i mikrokredsløbet og iltningen af vævet. Lægemidler indeholdende buflomedil er godkendt og markedsføres i 12 EU-medlemsstater efter nationale procedurer og blev først godkendt i Frankrig i 1974. Buflomedil er på nuværende tidspunkt godkendt i Frankrig til behandling af "symptomer på symptomatisk perifer arteriel okklusiv sygdom-2 (PAOD Stage II)". Den godkendte maksimale daglige dosis er 600 mg til patienter med normal nyrefunktion, og 300 mg til patienter med nedsat nyrefunktion. Disse betingelser anses for at være normale anvendelsesbetingelser for buflomedil.

Frankrig har tidligere foretaget to undersøgelser af lægemiddelovervågning og toksikologisk overvågning, efter at der var indberettet om alvorlige neurologiske og kardiale bivirkninger relateret til brug af buflomedil. Undersøgelserne viste, at de indberettede alvorlige neurologiske bivirkninger hovedsagelig var krampeanfald, myokloni og status epilepticus, og at de kardiale bivirkninger hovedsagelig var takykardi, hypotension, ventrikulære arytmier og hjertestop. Efter disse undersøgelser traf tilsynsmyndighederne i Frankrig en række nationale foranstaltninger til mindskelse af risikoen for bivirkninger relateret til buflomedil. I december 2010 foretog Frankrig endnu en risk/benefit-vurdering af buflomedil, hvorefter de kompetente franske myndigheder suspenderede alle franske markedsføringsgodkendelser for produkter indeholdende buflomedil. Dette medførte automatisk indledning af en procedure i henhold til artikel 107 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer. Proceduren begyndte på CHMP's møde i februar 2011.

Diskussion af sikkerhed

CHMP tog udgangspunkt i franske Eudravigilance-data og analyserede spontane indberetninger relateret til behandling med buflomedil. Formålet var at kortlægge tilfælde af kardiale og neurologiske reaktioner ved normale terapeutiske doser (dvs. maksimalt 600 mg dagligt for den orale tabletformulering). CHMP gennemgik desuden databasen over individuelle sikkerhedsrapporter (ICSR), der blev ført af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Formålet var at kortlægge forekomsten af kardiologiske eller neurologiske bivirkninger under normale anvendelsesbetingelser, dvs. tilfælde, hvor den maksimale daglige dosis på 600 mg ikke var overskredet, tilfælde med accidentel overdosering og tilfælde med kendt nyrefunktionsnedsættelse, der havde nødvendiggjort dosisjustering. CHMP gennemgik endvidere dels en oversigt over alle foreliggende individuelle patientsikkerhedsdata vedrørende buflomedil, der af indehaveren af markedsføringstilladelsen var udarbejdet på grundlag af sikkerhedsdata efter markedsføring fra Abbott Laboratories' globale sikkerhedsdatabase og Amdipharms sikkerhedsdatabase, dels publiceret medicinsk litteratur (globalt) og dels en række andre kilder, herunder toksikologiske centre/giftcentre og tilsynsmyndigheder.

Alvorlige kardiovaskulære og neurologiske bivirkninger under normale anvendelsesbetingelser

Ved gennemgangen af EudraVigilance fandtes 74 tilfælde med bivirkninger relateret til buflomedil. Heraf vedrørte de 35 kardiale bivirkninger, og 39 vedrørte neurologiske bivirkninger. Blandt tilfældene var der i alt 12, hvor dosis ikke havde oversteget det maksimale terapeutiske område (dvs. op til 600 mg dagligt) for buflomedil. Der var seks tilfælde af alvorlige kardiovaskulære og seks tilfælde af alvorlige neurologiske bivirkninger. Skønt disse 12 tilfælde var kompliceret af underliggende sygdomme og samtidig anden medicinering, vurderede CHMP, at de bekræftede risikoen for alvorlige bivirkninger relateret til buflomedil under normale anvendelsesbetingelser.

Ved den af indehaveren af markedsføringstilladelsen foretagne gennemgang af ICSR-databasen fandtes 33 tilfælde, hvor der var anvendt en maksimal daglig dosis på 600 mg. Herfra blev der hentet i alt 21 tilfælde af neurologiske bivirkninger. En patient fik kramper efter at have taget to 300 mg tabletter samtidigt i stedet for to gange dagligt. Det var CHMP's opfattelse, at disse data viser de risici, der er knyttet til buflomedil i lys af dets smalle terapeutiske margin. Derudover fandtes 32 tilfælde med kardiologiske bivirkninger, hvoraf de hyppigste var takykardi, hypertension, blussen og hypotension.

Alvorlige kardiovaskulære og neurologiske bivirkninger hos ældre patienter og patienter med nedsat nyrefunktion

Ved den af indehaveren af markedsføringstilladelsen foretagne gennemgang af ICSR-databasen fandtes 5 tilfælde med kendt dosering til ældre patienter, som krævede dosisjustering. De indberettede bivirkninger var hovedsagelig af alvorlig neurologisk og kardiovaskulær art. Ud over disse fem tilfælde var der to tilfælde med nedsat nyrefunktion, hvor dosis var ukendt. Ved gennemgang af alle foreliggende individuelle patientsikkerhedsdata for buflomedil fandtes desuden 28 tilfælde med overdosering af ældre patienter (over 65 år). I 70 % af disse tilfælde var den anvendte dosis af buflomedil uhensigtsmæssig som følge af underliggende nyreinsufficiens. CHMP noterede sig desuden de to franske undersøgelser af data fra lægemiddelovervågning i perioden 1998-2004 og 2006-2009. Der blev heri indberettet henholdsvis 188 og 26 patienter, som fik bivirkninger. Gennemsnitsalderen var henholdsvis 70,2 og 71,6 år.

Sikkerheden af injektionsvæskeformuleringerne af buflomedil

CHMP foretog desuden en separat vurdering af sikkerheden af de parenterale buflomedil-formuleringer, der anvendes på hospitaler til behandling af svær kronisk iskæmi af underekstremiteterne. CHMP noterede sig, at ud af de 24 rapporterede tilfælde (ca. 5 % af alle bivirkninger registreret i databasen hos indehaveren af markedsføringstilladelsen) vedrørte størstedelen (13 ud af 24) accidental overdosering. Skønt disse indberettede tilfælde er iatrogene, fandt CHMP, at de giver støttende evidens for de kardiovaskulære og neurologiske risici ved buflomedil, eftersom der blev konstateret bivirkninger ved det dobbelte af dagsdosis, hvad der tyder på, at der er risici ved forholdsvis små overdoser. Ifølge den godkendte indikation anvendes den parenterale formulering af buflomedil til initiering af behandlingen af PAOD, hvorefter patienten overgår til oral behandling. Ved analysen af risk/benefit-forholdet for buflomedil under normale anvendelsesbetingelser forudsatte CHMP, at der blev skiftet til orale formuleringer, og var derfor af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet for buflomedil injektionsvæske må vurderes som led i den overordnede diskussion af risk/benefit-forholdet for buflomedil.

Samlede konklusioner vedrørende sikkerhed

Sammenfattende konkluderede CHMP, at brug af buflomedil er forbundet med en række alvorlige kardilogiske bivirkninger (hovedsagelig takykardi, hypotension, ventrikulære arytmier og hjertestop) og neurologiske bivirkninger (hovedsagelig kramper, myokloni og status epilepticus). Disse bivirkninger optræder under normale anvendelsesbetingelser, navnlig hos ældre patienter, der udgør den overvejende del af den relevante patientpopulation for den godkendte indikation. Disse risici forstærkes af det forhold, at buflomedil har et smalt terapeutisk indeks og kræver tilpasning af dosis efter nyrefunktionen. Finder dosistilpasning ikke sted, medfører det alvorlig og livstruende toksisk virkning. Dette giver anledning til særlig betænkelighed, fordi patienter med perifere kredsløbsforstyrrelser under alle omstændigheder kan forventes at udvikle nedsat nyrefunktion på grund af deres sygdom.

Foranstaltninger til risikominimering

Efter en europæisk PSUR-vurdering og en gennemgribende risk/benefit-vurdering foretaget af indehaveren af markedsføringstilladelsen i januar 2010 foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen en række foranstaltninger til imødegåelse af de fundne problemer. Der blev slettet en række indikationer, der tidligere var registreret på tværs af EU, og indikationen blev begrænset til *symptomatisk behandling af kronisk perifer vaskulær sygdom (stadium 2) (claudicatio intermittens)*, hvilket bragte den på linje med det franske produktresumé. Nødvendigheden af at tage hensyn til nyrefunktionen blev ligeledes indført. CHMP var vidende om, at ændringsansøgninger til gennemførelse af den europæiske harmoniseret produktresumé stadig er under behandling i visse lande, men konstaterede, at den af Amdipharm i maj 2010 foreslåede risikostyringsplan stort set svarer til dem, der allerede er indført i Frankrig. CHMP konstaterede desuden, at lægemiddelovervågningsdata og toksikologiske overvågningsdata viser, at sikkerhedsprofilen af buflomedil ikke er blevet bedre trods implementeringen af risikostyringsplanen i Frankrig i 2006. I stedet er der set en forøgelse i den forkerte brug i forhold til den foregående periode. CHMP konkluderede, at lighederne mellem de foreslåede risikostyringsforanstaltninger og dem, der er gennemført i Frankrig, gør det muligt at drage konklusioner om effektiviteten af de foreslåede risikostyringsforanstaltninger, selv om de ikke er gennemført i alle medlemsstaterne. Udvalget fandt disse foranstaltninger utilstrækkelige til at forebygge alvorlige bivirkninger af buflomedil.

CHMP noterede sig endvidere resultaterne af Thalès-undersøgelsen af lægemiddelanvendelse, der omfattede 300 000 patienter og havde til formål at vurdere, hvordan ordinationsmønstret blev påvirket af de risikostyringsforanstaltninger, der var implementeret i Frankrig. I undersøgelsen sammenlignedes en 6 måneders referenceperiode fra før den franske 2006-vurdering med to 6-måneders evalueringer, der blev gennemført efter implementering af de resulterende risikostyringsforanstaltninger og udsendelse af en DHPC. Undersøgelsen viste, at ca. 30 % af alle patienter med nyreinsufficiens fortsat får for stor dosis, skønt det bemærkedes, at denne procentdel var aftaget fra 75 % procent før udsendelsen af den pågældende DHPC. CHMP fandt procentdelen af udsatte patienter uacceptabelt høj trods denne reduktion. Desuden konstaterede CHMP med betænkelighed, at indledende vurdering af nyrefunktionen kun fandt sted hos 20 % af patienterne, og at kreatininclearance kun blev målt hos 17 % af patienterne trods anbefalingen herom i produktresuméet. CHMP konkluderede, at de gennemførte foranstaltninger kun havde haft meget ringe virkning, og at den forventede virkning af de foreslåede foranstaltninger var utilstrækkelig til at imødegå de fundne risici ved brug af buflomedil på betryggende vis.

Efter en mundtlig redegørelse i juli 2011 blev indehaveren af markedsføringstilladelsen anmodet om at foreslå yderligere foranstaltninger til risikominimering og blev spurgt, om der kunne udpeges en indskrænket population. CHMP noterede sig de foreslåede supplerende ændringer af produktresuméet. Ændringerne begrænsede populationen gennem yderligere indskrænkning af indikationen PAOD og gennem en revideret ordlyd af kontraindikationen svær nyrefunktionsnedsættelse med henblik på at forbedre efterlevelsen af ordinationsreglerne ved nyreinsufficiens. CHMP noterede sig desuden forslaget fra indehaveren af markedsføringstilladelsen om at mindske pakningsstørrelsen for at minimere følgerne af forsætlig overdosering. CHMP konstaterede, at indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke foreslog at trække 300 mg tabletten tilbage. Vedrørende forslaget om et særligt websted for buflomedil anså CHMP det for usandsynligt, at dette ville kunne styrke bevidstheden hos de ordinerende læger. Udvalget begrundede dette med, at de kommunikationsredskaber, der allerede var taget i brug i Frankrig, var utilstrækkelige til at forbedre overholdelsen af indikationerne og overvågningen af nyrefunktionen. Vedrørende den foreslåede supplerende lægemiddelovervågning var det CHMP's opfattelse, at signaldetektion ikke længere er en prioritet, nu hvor risiciene knyttet til buflomedil er kortlagt og bekræftet. Efter at have gennemgået alle de af indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslåede foranstaltninger til risikominimering konkluderede CHMP, at *på baggrund af den høje risiko ved buflomedil, navnlig for patienter med nedsat nyrefunktion og ældre patienter, har det ikke været muligt at udpege foranstaltninger, der kan mindske risiciene relateret til buflomedil til et acceptabelt niveau.*

Samlet resumé vedrørende sikkerhed og foranstaltninger til risikominimering

Vedrørende sikkerheden konkluderede CHMP, at brug af buflomedil er forbundet med en række alvorlige kardiale bivirkninger (hovedsagelig takykardi, hypotension, ventrikulære arytmier og hjertestop) og neurologiske bivirkninger (hovedsagelig kramper, myokloni og status epilepticus). Disse bivirkninger optræder under normale anvendelsesbetingelser, navnlig hos ældre patienter, der udgør hovedparten af den relevante patientpopulation for den godkendte indikation. Disse risici forstærkes af det forhold, at buflomedil har et smalt terapeutisk indeks og kræver tilpasning af dosis efter nyrefunktionen. Finder dosistilpasning ikke sted, medfører det alvorlig og livstruende toksisk virkning. Dette giver anledning til særlig betænkelighed, fordi patienter med perifere kredsløbsforstyrrelser under alle omstændigheder kan forventes at udvikle nedsat nyrefunktion på grund af deres sygdom.

Hvad angår foranstaltninger til risikominimering noterede CHMP sig forslagene fra indehaveren af markedsføringstilladelsen. Udvalget fandt det usandsynligt, at foranstaltningerne vil være tilstrækkelige til at forebygge alvorlige kardiale og neurologiske bivirkninger under normale anvendelsesforhold eller til at mindske de veldefinerede risici ved accidental overdosering eller manglende overvågning af nyrefunktionen til et acceptabelt niveau. CHMP konstaterede, at de franske erfaringer (herunder resultaterne af Thalès-undersøgelsen og publikationen af *Bruhat et al.*) viser, at der fortsat forekommer eksempler på manglende overholdelse af den anbefalede dosis, manglende dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion og manglende overvågning af nyrefunktionen. Resultatet heraf er alvorlige bivirkninger, der er uacceptable for et produkt, hvis eneste fordel er en begrænset virkning ved indikationen perifer vaskulær sygdom i underekstremiteterne. Den risikostyringsplan, der blev foreslået i henhold til denne artikel 107-procedure, svarer til den franske risikostyringsplan, der blev implementeret i 2006. CHMP var derfor af den opfattelse, at der kan drages konklusioner om virkningen af de foreslåede risikohåndteringsforanstaltninger, selvom de ikke implementeret i alle medlemsstater.

CHMP gennemgik de af indehaveren af markedsføringstilladelsen trufne foranstaltninger til risikominimering og konkluderede, at det på baggrund af den høje risiko forbundet med buflomedil – navnlig hos patienter med fremskreden vaskulær sygdom og/eller diabetes og metabolisk syndrom, patienter med nedsat nyrefunktion og ældre patienter – ikke har været muligt at udpege foranstaltninger, der kan mindske de med buflomedil forbundne risici til et acceptabelt niveau.

Diskussion af virkning

CHMP gennemgik de af indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagte data om virkning, herunder den forholdsvis nye store placebokontrollerede LIMB-undersøgelse (Limbs International Medicinal Buflomedil). LIMB-undersøgelsen viste en tendens til bedring af symptomer (symptomatisk forværring af PAOD, amputationer), men der var en stigning i kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt, slagtilfælde, kardiovaskulært betingede dødsfald). CHMP konstaterede dog, at resultatet ikke var statistisk signifikant, så det kunne ikke konkluderes, at der var en statistisk signifikant reduktion i det kombinerede primære endepunkt i forhold til placebo. Alt i alt anså the CHMP de forelagte kliniske data til dokumentation af virkningen af buflomedil for at være begrænsede. Virkningen er således i det store hele uændret siden udstedelsen af den oprindelige markedsføringstilladelse, og det er CHMP's opfattelse, at den foreliggende dokumentation ikke støtter, at buflomedil har nogen væsentlig klinisk virkning på kardiovaskulære hændelser og gangdistance.

Samlet vurdering af benefit/risk-forholdet

Vedrørende sikkerheden konkluderede CHMP, at brug af buflomedil er forbundet med en række alvorlige kardiale bivirkninger (hovedsagelig takykardi, hypotension, ventrikulære arytmier og hjertestop) og neurologiske bivirkninger (hovedsagelig kramper, myokloni og status epilepticus). Disse bivirkninger optræder under normale anvendelsesbetingelser, navnlig hos ældre patienter, der udgør hovedparten af den relevante patientpopulation for den godkendte indikation. Disse risici forstærkes af det forhold, at buflomedil har et smalt terapeutisk indeks og kræver tilpasning af dosis efter nyrefunktionen. Finder dosistilpasning ikke sted, medfører det alvorlig og livstruende toksisk virkning. Dette giver anledning til særlig betænkelighed, fordi patienter med perifere kredsløbsforstyrrelser under alle omstændigheder kan forventes at udvikle nedsat nyrefunktion på grund af deres sygdom. Betænkelighederne vedrørende den hurtige nedsættelse af nyrefunktionen hos disse patienter, som kræver regelmæssig og hyppigt overvågning, blev ligeledes fremført på ny.

CHMP vurderede virkningen af de foranstaltninger til risikominimering, der tidligere var indført i Frankrig og hovedsagelig bestod i en revision af produktresumé og kommunikation. CHMP tog til efterretning, at disse foranstaltninger påtænkes udvidet til andre medlemsstater. CHMP fandt imidlertid, at de af indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslåede foranstaltninger til risikominimering næppe vil kunne reducere de alvorlige kardiale og neurologiske bivirkninger, der er forbundet med brug af buflomedil, til et klinisk acceptabelt niveau.

CHMP noterede sig desuden dokumentationen for den begrænsede kliniske virkning af buflomedil, som demonstreres af de seneste kliniske undersøgelser.

Som konklusion fandt CHMP – i betragtning af de alvorlige kardiologiske og neurologiske bivirkninger, der er forbundet med brug af lægemidler indeholdende buflomedil under normale anvendelsesbetingelser, dokumentationen for den kliniske virkning, der er utilstrækkelig til at opveje risiciene ved anvendelse af buflomedil samt de fundne betænkeligheder vedrørende effektiviteten af foranstaltningerne til risikominimering – at risk/benefit-forholdet for lægemidler indeholdende buflomedil til oral indgivelse ikke er positivt under normale anvendelsesbetingelser.

Begrundelse for suspenderingen af markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget tog i betragtning, at der er indberettet en række alvorlige kardiale og neurologiske bivirkninger i forbindelse med brug af buflomedil under normale anvendelsesbetingelser, navnlig hos ældre patienter,
- udvalget fandt, at buflomedils smalle terapeutiske indeks giver anledning til stor betænkelighed, da patienter med perifere kredsløbsforstyrrelser, der behandles med buflomedil, under alle omstændigheder kan forventes at ville udvikle nedsat nyrefunktion på grund af deres sygdom,

- udvalget udtrykte betænkelighed ved, at der hos patienter med perifer vaskulær sygdom forekommer et hurtigt fald i nyrefunktionen, som kræver regelmæssig og hyppig overvågning,
- på grundlag af en vurdering af virkningen af de i nogle medlemsstater allerede gennemførte foranstaltninger til risikominimering og af den publicerede litteratur fandt udvalget, at de af indehaveren af markedsføringstilladelsen påtænkte foranstaltninger til risikominimering ikke vil være tilstrækkelige til at mindske risiciene for alvorlige bivirkninger til et klinisk acceptabelt niveau,
- udvalget vurderede, at lægemidler indeholdende buflomedil kun udviste begrænset klinisk virkning til symptomatisk behandling af kroniske perifere kredsløbsforstyrrelser,
- udvalget konkluderede derfor, at de risici for alvorlige kardiale og neurologiske bivirkninger, der er forbundet med brug af lægemidler indeholdende buflomedil til symptomatisk behandling af kroniske perifere kredsløbsforstyrrelser, under normale anvendelsesbetingelser overstiger de begrænsede fordele,
- udvalget vurderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende buflomedil ikke er gunstigt under normale anvendelsesbetingelser,

anbefalede CHMP Europa-Kommissionen at suspendere markedsføringstilladelseerne for de lægemidler indeholdende buflomedil, der er nævnt i udtalelsens bilag 1, i samtlige berørte EU medlemsstater. Denne udtalelse erstatter udtalelsen om midlertidige foranstaltninger, der blev vedtaget den 4. juli 2011.

For at opnå ophævelse af suspenderingen skal indehaverne af markedsføringstilladelseerne fremlægge overbevisende data til udpegelse af en patientpopulation, hos hvem fordelene ved buflomedil klart overstiger de fundne risici (se bilag III).