

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za opoziv odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Znanstveni zaključci i razlozi za opoziv odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Nakon razmatranja preporuke Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) od 16. svibnja 2013. vezane za medicinske proizvode za oralnu primjenu koji sadrže almitrin, Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh, Mutual Recognition & Decentralised Procedures - Human) slaže se s preporukom kako je navedeno u nastavku:

Cjelokupni sažetak PRAC-ove znanstvene ocjene medicinskih proizvoda za oralnu primjenu koji sadrže almitrin

Almitrin bismesilat (*almitrine bismesylate*) izdaje se pacijentima s respiratornim problemima i hipoksemijom povezanom s opstruktivnim bronhitisom.

Prvo odobrenje za stavljanje gotovog lijeka u promet u EU izdano je u Francuskoj 10. prosinca 1982. Medicinski proizvodi za oralnu primjenu koji sadrže almitrin trenutačno su odobreni u tri europske države članice (Francuska, Poljska i Portugal), a u promet su stavljeni samo u Francuskoj i Poljskoj (vidjeti Prilog I. za popis medicinskih proizvoda za oralnu primjenu koji sadrže almitrin odobrenih u EU).

Dana 27. studenog 2012. Francuska je, u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ, obavijestila Europsku agenciju za lijekove (EMA) o razmatranju revizije uravnoteženosti koristi i rizika almitrina za oralnu primjenu u liječenju kroničnih respiratornih bolesti na temelju ocjene podataka vezanih za farmakovigilanciju.

U Francuskoj se medicinski proizvodi za oralnu primjenu koji sadrže almitrin pomno prate zbog ozbiljnih nuspojava. Prijavljene nuspojave uglavnom su se odnosile na perifernu neuropatiju i gubitak težine. Francuska je poduzela niz nacionalnih regulatornih koraka kako bi smanjila rizik navedenih nuspojava povezanih s almitrinom za oralnu primjenu. U studenom 2012. francusko nacionalno nadležno tijelo zaključilo je da prethodno navedena ozbiljna pitanja sigurnosti nisu u potpunosti kontrolirana u kliničkoj praksi, usprkos mjerama smanjenja rizika koje su bile na snazi. Navedeno je poduprto činjenicom da su od rujna 2003. do studenog 2012. prijavljivani slučajevi periferne neuropatije, usprkos provedenim mjerama smanjenja rizika (preporuka za sekvencijalnu shemu primjene i prilagodbe prvotne doze, nakon čega slijede kontraindikacije i upozorenja). Osim toga, Francuska je izrazila zabrinutost vezano za koristi almitrina u njegovim odobrenim indikacijama.

Neškodljivost

Podaci kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet pokazali su da su periferna neuropatija i gubitak težine dva glavna pitanja neškodljivosti vezana za almitrin. Mjere smanjenja rizika (smanjenje doze i provedba sheme sekvencijalnog liječenja) provedene su od prvotnog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

Dugoročna primjena almitrin bismesilata trenutačno je preporučena u dozi od 50 do 100 mg na dan s ograničenjem doze od 50 mg na dan u pacijenata tjelesne težine manje od 50 kg. Nakon tromjesečnog liječenja preporučuje se terapija održavanja sekvencijalnog tipa: jednomjesečni interval za svaka dva mjeseca liječenja.

Podaci dobiveni iz kliničkih ispitivanja

Almitrin za oralnu primjenu ispitan je u nekoliko kliničkih ispitivanja. U slučaju kliničkih ispitivanja ispitanika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOBP), za reviziju učinkovitosti i neškodljivosti odabrana su samo ona s više od 30 ispitanika liječenih terapijskim dozama almitrina kroz najmanje tri mjeseca. Revidirano je ukupno 11 objavljenih kliničkih ispitivanja koja su postala dostupna nakon prvotnog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet. Ukupno su navedena klinička ispitivanja uključivala 2036 ispitanika (1380 ih je primalo almitrin, a 656 placebo). Prva ispitivanja, tijekom kojih je primijenjeno nesekvencijalno liječenje, uključivala su 1670 ispitanika (1006 nakon dvostruko slijepog, placebo kontroliranog nacrtu ispitivanja). Posljednja ispitivanja, tijekom kojih je provedeno sekvencijalno liječenje, nakon dvostruko slijepog, placebo kontroliranog nacrtu ispitivanja, uključivala su 366 ispitanika. Liječenje je trajalo do dvije godine.

U objavljenim kliničkim ispitivanjima sa stalnom primjenom,¹²³⁴⁵⁶⁷, periferne neuropatije i gubitak težine zabilježeni su u slučajevima kad je trajanje ispitivanja bilo duže od tri mjeseca, ukazujući na to da je trajanje stalne izloženosti utjecalo na njihov razvoj.

Doze od 100 do 200 mg almitrina kontinuirano su bile povezivane s učestalijim štetnim događajima i ustezanjem u usporedbi s placebo.

Osim perifernih neuropatija s neuobičajenim osjećajem u donjim ekstremitetima ili paraestezije i gubitka težine do -6%, u publikacijama o kliničkim ispitivanjima sa stalnom primjenom, u grupama koje su primale almitrin također su zabilježene sljedeće učestalije nuspojave:

- respiratorne nuspojave, uglavnom zbog svjesnosti respiratornih pokreta
- probavne nuspojave (mučnina, žgaravica i osjećaj epigastrične težine, dispepsija)
- nuspojave povezane sa središnjim živčanim sustavom (poremećaji spavanja poput nesanice, pospanosti, uznemirenosti, anksioznosti, palpitacija, vrtoglavice)

Na temelju dostupnih publikacija kliničkih ispitivanja sa sekvencijalnom shemom liječenja⁸⁹¹⁰¹¹ (odnosno dvomjesečnim liječenjem praćenim jednomjesečnim prekidom liječenja), stopa ustezanja

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., Ivicic A., Todoc V., Kandare F. Double-blind placebo controlled clinical trial of Almitrine bismesylate in patients with chronic respiratory insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38(3) : 249-253 (PE11220)

⁴ Bardsley P.A., Howard P., De-Backer W., Vermeire P., Mairesse M., Ledent C., Radermecker M., Bury T., Ansquer J.. Two years treatment with Almitrine bismesylate in patients with hypoxic chronic obstructive airways disease. *Eur Respir J* 1991; 4: 308-310 (PE11144)

⁵ Gonzales-Ruiz J.M., Villamor-Leon J., Garcia-Satue J.L., Sanchez-Agudo L., Calatrava J.M., Carreras J.. Treatment of chronic respiratory failure by Almitrine bismesylate. *Rev Clin Esp* 1994; 194:1007-12 (PE20805).

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

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

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

ostala je prevladavajuća u grupama koje su primale almitrin u usporedbi s grupama koje su primale placebo, u većini publikacija.

Spontane prijave

Osim publikacija kliničkih ispitivanja, PRAC je revidirao podatke MAH-a zabilježene nakon stavljanja gotovog lijeka u promet.

Što se tiče periferne neuropatije, u ispitanika izloženih almitrinu od stavljanja proizvoda u promet (od 1983. do prosinca 2012.) spontano je prijavljeno ukupno 2304 slučaja periferne neuropatije. Spontane prijave perifernih neuropatija zabilježene su i nakon uvođenja sheme sekvencijalne primjene. Tijekom razdoblja između rujna 2003. i prosinca 2012. zabilježeno je 20 slučajeva perifernih neuropatija, što ukazuje na to da mjere smanjenja rizika ne mogu spriječiti pojavljivanje navedenih nuspojava. Smanjenje zabilježenih slučajeva periferne neuropatije koje je naveo MAH vjerojatno je uglavnom povezano sa smanjenjem prodaje u posljednjih 10 godina.

U globalnom smislu, u većem je dijelu slučajeva zabilježen ishod neoporavka ili oporavka s posljedicama (*sequelae*) (489 slučajeva od 2304 prijavljena slučaja, odnosno 21,2%). PRAC je istaknuo da se većina slučajeva perifernih neuropatija zabilježenih od rujna 2003. do prosinca 2012. nije oporavila ili se oporavila s posljedicama. Čak i kad bi se pojavljivanje periferne neuropatije u ispitanika s KOBP-om s povezanim stanjima moglo smatrati pratećim čimbenikom, pojavljivanje slučajeva s pozitivnom ponovnom primjenom almitrina nakon stavljanja lijeka u promet izrazito podupire uzročnu vezu između almitrina i perifernih neuropatija.

Vezano za gubitak težine, od stavljanja lijeka u promet zabilježeno je 795 slučajeva, od kojih su neki bili ozbiljni. Prosječno vrijeme pojavljivanja zabilježenih slučajeva bilo je pet mjeseci, no vrijeme pojavljivanja variralo je od 15 dana do 2,5 godine. U 50% slučajeva zabilježena je i neuropatija. PRAC je istaknuo da je zabilježeni gubitak težine doveo do prekida primjene almitrina u 90,9% slučajeva.

Čini se da je značajan dio slučajeva zabilježen s ishodom neoporavka tijekom razdoblja od rujna 2003. do prosinca 2012. (pet slučajeva od sedam prijavljenih).

Gubitak težine zabilježen u ispitanika s respiratornom insuficijencijom je progresivan. Međutim, PRAC je napomeno da bi gubitak težine povezan s almitrinom mogao postati učestaliji i teži od onoga obično zabilježenog u slučajevima kronične respiratorne insuficijencije. Sama hipoksemija nije dovoljna za objašnjenje ozbiljnog gubitka težine povezanog s almitrinom. Ta je nuspojava također očito prepoznata u ispitivanjima koja uspoređuju almitrin u visokim dozama s placebo.

Na temelju gore navedenog PRAC je zaključio da je oralna primjena almitrina povezana s ozbiljnim nuspojavama periferne neuropatije i gubitka težine, ponekad s posljedicama.

Osim toga, PRAC je istaknuo da mehanizam tih dviju nuspojava ostaje nepoznat. MAH nikad nije proveo ispitivanja ili istraživanja da bi dokumentirao/utvrdio mehanizam djelovanja tih nuspojava. MAH nije dostavio ikakve objavljene podatke vezane za ispravan mehanizam almitrina kod pojavljivanja navedenih štetnih događaja.

Izražena je i zabrinutost vezano za moguće rizike poremećaja jetre i žuči, poremećaja kože i citopenije kod oralne primjene almitrina.

Sveukupno, na temelju dostupnih objavljenih podataka i podataka spontanih prijava, PRAC smatra da je primjena almitrina povezana s ozbiljnim slučajevima periferne neuropatije, uz pozitivnu ponovnu primjenu u pojedinim slučajevima, i gubitkom težine. Značajni gubici težine i periferne

neuropatije, kod kojih postoji mogućnost neoporavka ili posljedica, i dalje se prijavljuju vezano za almitrin usprkos mjerama smanjenja rizika koje su na snazi nekoliko godina. Daljnje mjere smanjenja rizika, prema prijedlogu MAH-a, poput dodatnih izmjena podataka o proizvodu (restrikcija indikacija i kontraindikacija), komunikacijskog materijala (komunikacija sa zdravstvenim radnikom) i restriktivnih recepata (restrikcija na jedan mjesec za pulmologe i bolničku primjenu) također su razmotrene tijekom rasprava. Na temelju objavljene literature i podataka dobivenih nakon stavljanja gotovog lijeka u promet, PRAC smatra da mjere smanjenja rizika koje je predložio MAH ne bi mogle primjereno smanjiti rizike od ozbiljnih nuspojava na klinički prihvatljivu razinu: bilo kakva dodatna komunikacija o rizicima vezanima za neuropatije i gubitak težine, s kojima su liječnici koji propisuju lijekove već upoznati, ne bi doprinijela sigurnoj primjeni proizvoda. Štoviše, nisu dostupni podaci koji bi poduprli bilo koju korist almitrina u ograničenoj indikaciji koju predlaže MAH (ispitanik s PaO_2 : $55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

Stoga PRAC značajan broj slučajeva s ishodom zabilježenim kao neoporavak ili oporavak s posljedicama smatra neprihvatljivim.

Učinkovitost

S obzirom na 11 navedenih objavljenih kliničkih ispitivanja, priznaje se da su rezultati učinkovitosti različitih kliničkih ispitivanja kontradiktorni i da ekstrapolacije nisu moguće. PRAC je istaknuo da je u kliničkim ispitivanjima s rezultatima u korist almitrina učinak almitrina možda precijenjen jer se veliki broj ispitanika povukao uglavnom iz grupe koja je primala almitrin u usporedbi s grupom koja je primala placebo (Voisin et al, 1987. i u većini kliničkih ispitivanja).

PRAC je smatrao da je u mnogim publikacijama zabilježeno da klinička korist oralne primjene almitrina nije vidljiva u smislu egzacerbacija ili hospitalizacije, kapaciteta vježbanja, kliničkog ishoda, preživljavanja ili kvalitete života. Ni jedan učinak nije uočen vezano za plućni funkcionalni status.

Jedna od predloženih daljnjih mjera smanjenja rizika MAH-a bila je restriktivna indikacija u ispitanika s PaO_2 između 55 mmHg i 65 mmHg ili kao adjuvantno liječenje dugoročne terapije kisikom (LTOT).

Međutim, ni jedan podatak ne podupire ograničenu indikaciju koju je predložio MAH. Osim toga, tvrdnja MAH-a da dugoročna terapija kisikom može biti odgođena uz primjenu almitrina nije poduprta odgovarajućim podacima. Razmatranja da se dugoročna terapija kisikom može prekinuti, odgoditi ili čak izbjeći uz primjenu almitrina ne temelji se na znanstvenim ili kliničkim dokazima. Prilikom korištenja almitrina kao adjuvansa toj intervenciji nije zabilježena ikakva korist. PRAC smatra da se almitrin ne može smatrati zamjenom za LTOT kod kojeg je postignuto smanjenje stope smrtnosti.

PRAC je istaknuo nesigurnosti povezane s mehanizmima djelovanja koji ukazuju na vazokonstrikciju plućne vaskulature (što je suprotno pozitivnom učinku LTOT-a na plućni arterijski pritisak).

PRAC je naposljetku primijetio da se trenutni međunarodni konsenzus za upravljanje KOBP-om i kroničnom hipoksemijom (Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (GOLD) i ostale praktične preporuke) više ne odnosi na primjenu almitrina.

Na temelju prethodno navedenog, PRAC je smatrao da su dostupni podaci o učinkovitosti, uključujući podatke koji su postali dostupni nakon prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, pokazali samo izuzetno ograničenu učinkovitost oralne primjene almitrina u njegovim

odobrenim indikacijama što se ne smatra dokazom koristi za pacijente u trenutačnom kontekstu terapijske strategije i znanja stečenog vezano za respiratorne bolesti.

Opći zaključak

PRAC je uzeo u obzir da je oralna primjena almitrina povezana s ozbiljnim nuspojavama periferne neuropatije i gubitka težine, ponekad s posljedicama.

PRAC je razmotrio mjere smanjenja rizika koje se već provode (smanjenje doze i provedba sheme sekvencijalnog liječenja) da bi se smanjio rizik od neuropatija i gubitka težine. Usprkos propisanim sekvencijalnim dozama i izmjenama SmPC-a, PRAC je zapazio ozbiljne slučajeve neuropatije i gubitka težine koji se i dalje prijavljuju, ponekad s pozitivnom ponovnom primjenom, ponekad s posljedicama.

Daljnje mjere smanjenja rizika poput dodatnih izmjena podataka o proizvodu (ograničenje indikacija i kontraindikacija), komunikacijskog materijala (komunikacija sa zdravstvenim radnikom) i ograničenih recepata također su razmotrene tijekom rasprava. PRAC smatra da mjere smanjenja rizika koje je predložio MAH ne bi mogle primjereno smanjiti rizike od ozbiljnih nuspojava na klinički prihvatljivu razinu: bilo kakva dodatna komunikacija o rizicima vezanim za neuropatije i gubitak težine, s kojima su liječnici koji propisuju lijekove već upoznati, ne bi doprinijela sigurnijoj primjeni proizvoda. Štoviše, nisu dostupni podaci koji bi poduprli bilo koju korist almitrina u ograničenoj indikaciji koju predlaže MAH (ispitanik s PaO₂: 55 mmHg < PaO₂ < 65 mmHg).

Nastavno na reviziju dostupnih podataka o učinkovitosti, uključujući podatke koji su postali dostupni nakon prvotnog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, PRAC je zaključio da su dostupni podaci pokazali samo izuzetno ograničenu učinkovitost oralne primjene almitrina u njegovim odobrenim indikacijama što se ne smatra dokazom koristi za pacijente u trenutačnom kontekstu terapijske strategije i znanja stečenog vezano za respiratorne bolesti. Osim toga, PRAC je također istaknuo značajan napredak znanja koje se odnosi na fiziopatološki mehanizam i upravljanje KOBP-om (uključujući očekivani životni vijek kod KOBP-a). PRAC je naposljetku primijetio da se trenutačni međunarodni konsenzus za upravljanje KOBP-om i kroničnom hipoksemijom (Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (GOLD) i ostale praktične preporuke) više ne odnosi na primjenu almitrina.

Tijekom ocjene, MAH je potvrdio da su izneseni svi dostupni podaci i da neće biti u mogućnosti osigurati dodatne podatke koji bi pokazali kliničku korist oralne primjene almitrina u upravljanju kroničnom hipoksemijom kod KOBP-a. PRAC je uzeo u obzir stav MAH-a.

PRAC je stoga zaključio da uravnoteženost koristi i rizika medicinskih proizvoda za oralnu primjenu koji sadrže almitrin nije povoljna.

U pogledu negativne uravnoteženosti koristi i rizika, pacijenti će morati biti prebačeni na zamjenske terapije. Nacionalna nadležna tijela trebala bi poduzeti pravovremene korake radi osiguranja odgovarajućeg prebacivanja pacijenata na ostale zamjenske terapije.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju podataka o farmakovigilanciji, za proizvode za oralnu primjenu koji sadrže almitrin (vidjeti Prilog I.).
- PRAC je razmotrio ukupne dostupne podatke vezane za proizvode za oralnu primjenu koji sadrže almitrin u vezi s rizikom od periferne neuropatije i gubitka težine. Navedeno je uključivalo podatke iz država članica i objavljene literature koji su postali dostupni nakon prvotnog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i odgovora MAH-a.
- PRAC je uzeo u obzir da je oralna primjena almitrina povezana s ozbiljnim nuspojavama periferne neuropatije i gubitka težine, ponekad s posljedicama.
- PRAC je uzeo u obzir, na temelju ocjene učinka mjera smanjenja rizika koje se već provode (smanjenje doze i provedba sheme sekvencijalnog liječenja) i objavljene literature, da dodatne mjere smanjenja rizika koje predlaže nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) i o kojima je raspravljano tijekom postupka ocjene neće biti u mogućnosti primjereno smanjiti rizike od ozbiljnih nuspojava na klinički prihvatljivoj razini.
- PRAC je uzeo u obzir da su dostupni podaci o učinkovitosti, uključujući podatke koji su postali dostupni nakon prvotnog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, pokazali samo izuzetno ograničenu kliničku učinkovitost almitrina u njegovim odobrenim indikacijama.
- PRAC je uzeo u obzir stav MAH-a da su svi dostupni podaci izneseni i da ne postoji mogućnost pružanja dodatnih podataka radi pokazivanja kliničke koristi oralne primjene almitrina kod kronične opstruktivne bolesti pluća (KOBP).
- PRAC je, stoga, zaključio, s obzirom na dostupne podatke, da su rizici od nuspojava ozbiljne periferne neuropatije i gubitka težine povezanih s korištenjem medicinskih proizvoda za oralnu primjenu koji sadrže almitrin u liječenju respiratornih poremećaja i hipoksemije povezane s opstruktivnim bronhitisom značajniji od ograničene koristi.

Posljedično tome, PRAC je zaključio da u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ uravnoteženost koristi i rizika za proizvode za oralnu primjenu koji sadrže almitrin nije povoljna.

Stoga, u skladu s člancima 31. i 32. Direktive 2001/83/EZ, PRAC preporučuje opoziv odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet za sve medicinske proizvode navedene u Prilogu I.

Sporazum CMDh-a

CMDh je, nakon razmatranja preporuke PRAC-a od 16. svibnja 2013. u skladu sa stavcima 1. i 2. članka 107k Direktive 2001/83/EZ, postigao sporazum o opozivu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za proizvode za oralnu primjenu koji sadrže almitrin.

Rok za provedbu sporazuma naznačen je u Prilogu III.