

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivazioni della revoca delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche e motivazioni della revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Il CMDh, in considerazione della raccomandazione del PRAC in data 16 maggio 2013 riguardante i medicinali per uso orale contenenti almitrina, condivide la sua raccomandazione come nel seguito indicato:

Sintesi generale della valutazione scientifica dei medicinali per uso orale contenenti almitrina da parte del PRAC

Almitrina bismesilato è indicata in pazienti affetti da insufficienza respiratoria con ipossiemia correlata a bronchite ostruttiva.

La prima autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE è stata ottenuta in Francia il 10 dicembre 1982. I medicinali per uso orale contenenti almitrina sono attualmente autorizzati in 3 Stati membri europei (Francia, Polonia e Portogallo) e commercializzati solo in Francia e in Polonia (vedere allegato I per l'elenco dei medicinali per uso orale contenenti almitrina nell'UE).

Il 27 novembre 2012 la Francia ha informato l'Agenzia europea dei medicinali, in virtù dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, dell'intenzione di revisionare il rapporto rischi/benefici dell'almitrina per uso orale nel trattamento delle malattie respiratorie croniche, risultante dalla valutazione dei dati relativi alla farmacovigilanza.

In Francia, i medicinali per uso orale contenenti almitrina sono stati sottoposti a stretto monitoraggio a causa delle gravi reazioni avverse. Le reazioni riportate consistevano principalmente in neuropatia periferica e perdita di peso. La Francia ha intrapreso un certo numero di azioni nazionali regolatorie per minimizzare il rischio di queste reazioni avverse associate ad almitrina per uso orale. Nel novembre 2012 l'autorità nazionale competente francese ha considerato che gli importanti timori sulla sicurezza sopramenzionati non erano stati controllati in modo completo nella pratica clinica nonostante le misure di minimizzazione dei rischi messe a punto. Ciò è stato supportato dal fatto che da settembre 2003 a novembre 2012 hanno continuato a essere riportati casi di neuropatia periferica nonostante le misure di minimizzazione applicate (inizialmente, raccomandazione di uno schema sequenziale di somministrazione e aggiustamento della dose, in seguito controindicazioni e avvertenze). Inoltre, la Francia aveva timori riguardo al beneficio dell'almitrina nelle sue indicazioni approvate.

Sicurezza

In base ai dati ottenuti in studi clinici e all'esperienza post-immissione in commercio, i due principali timori sulla sicurezza con l'almitrina sono la neuropatia periferica e la perdita di peso. Le misure di minimizzazione dei rischi (riduzione della dose e applicazione di uno schema di trattamento sequenziale) sono state applicate sin dall'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale.

L'uso a lungo termine di almitrina bismesilato è attualmente raccomandato a un dosaggio compreso tra 50 e 100 mg al giorno con una limitazione a 50 mg al giorno in pazienti con peso corporeo inferiore a 50 kg. Dopo 3 mesi di trattamento, è raccomandata una terapia di mantenimento di tipo sequenziale: 1 mese d'intervallo ogni 2 mesi di trattamento.

Dati delle sperimentazioni cliniche

L'almitrina per uso orale è stata studiata in diversi studi clinici. Tra gli studi clinici in pazienti con pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), solo quelli con più di 30 pazienti trattati con dosi terapeutiche di almitrina per almeno 3 mesi sono stati scelti per una panoramica in merito a efficacia e sicurezza. □ stato

revisionato un totale di 11 studi clinici pubblicati resi disponibili dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale. Nel loro insieme, queste sperimentazioni cliniche hanno reclutato 2036 pazienti (1380 trattati con almitrina, 656 trattati con placebo). Le prime sperimentazioni, condotte con trattamento non sequenziale, riguardavano 1670 pazienti (1006 che seguivano un disegno in doppio cieco, controllato verso placebo). Le ultime sperimentazioni, condotte con trattamento sequenziale e seguendo un disegno in doppio cieco, controllato verso placebo, riguardavano 366 pazienti. La durata del trattamento era al massimo di 2 anni.

In studi clinici pubblicati con somministrazione continua¹²³⁴⁵⁶⁷, si sono riscontrate neuropatie periferiche e perdita di peso quando la durata dello studio era superiore a 3 mesi, il che indica che la durata dell'esposizione continua ha giocato un ruolo nel loro sviluppo. I dosaggi di 100-200 mg di almitrina assunti in modo continuativo sono stati associati a un'incidenza maggiore di effetti avversi e sospensioni rispetto al placebo.

Oltre alle neuropatie periferiche con sensazioni anomale o parestesie localizzate agli arti inferiori e perdita di peso fino a -6%, nelle pubblicazioni che riportano studi clinici con somministrazione continua, sono stati anche più frequenti nei gruppi che assumevano almitrina i seguenti eventi avversi:

- Eventi respiratori, dovuti principalmente a consapevolezza dei movimenti respiratori
- Eventi digestivi (nausea, sensazione di bruciore e sensazione di pesantezza epigastrica, dispepsia)
- Eventi del sistema nervoso centrale (disturbi del sonno come insonnia, sonnolenza, agitazione, ansietà, palpitazioni, capogiri)

Sulla base delle pubblicazioni disponibili di studi clinici con schema di trattamento sequenziale⁸⁹¹⁰¹¹ (cioè due mesi di trattamento seguiti da un mese d'interruzione del trattamento), il tasso di sospensioni è rimasto predominante nei gruppi che assumevano almitrina rispetto ai gruppi placebo nella maggioranza delle pubblicazioni.

Segnalazioni spontanee

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)

Oltre alle pubblicazioni degli studi clinici, il PRAC ha revisionato i dati post-immissione in commercio forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

In merito alla neuropatia periferica, dal momento del lancio del prodotto (dal 1983 a dicembre 2012), sono stati segnalati spontaneamente in totale 2304 casi in pazienti esposti all'almitrina. Le segnalazioni spontanee di neuropatie periferiche persistono anche dopo l'introduzione dello schema di somministrazione sequenziale. Durante il periodo tra settembre 2003 e dicembre 2012, sono stati riportati 20 casi di neuropatia periferica, suggerendo che le misure di minimizzazione dei rischi non sono state in grado di prevenire il verificarsi di queste reazioni. La diminuzione delle segnalazioni di neuropatia periferica menzionata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, è probabilmente principalmente correlata alla diminuzione delle vendite nell'arco degli ultimi 10 anni.

Nell'insieme, una percentuale importante di casi ha presentato un esito riferito come non ristabilito o ristabilito con sequele (489 casi sui 2304 riportati, cioè 21,2%). Il PRAC ha rilevato che la maggior parte dei casi di neuropatie periferiche riportate da settembre 2003 a dicembre 2012 non si erano ristabiliti o si erano ristabiliti con sequele. Anche se il verificarsi di neuropatia periferica in pazienti affetti da BPCO con condizioni associate può essere considerato come un fattore di confondimento, il verificarsi di casi con riesposizione positiva ad almitrina durante l'esperienza post-immissione in commercio è fortemente a favore di un rapporto causale tra almitrina e neuropatie periferiche.

In merito alla perdita di peso, sono stati riportati 795 casi dal momento del lancio, alcuni dei quali gravi. Il tempo medio di esordio per i casi riportati era di 5 mesi ma il tempo di esordio era variabile e oscillava tra 15 giorni e 2,5 anni. Nel 50% dei casi, è stata anche riportata neuropatia. Il PRAC ha rilevato che la perdita di peso riportata ha portato all'interruzione dell'assunzione di almitrina nel 90,9% dei casi.

Sembra sia stata riportata una proporzione importante di casi con esito non ristabilito durante il periodo tra settembre 2003 e dicembre 2012 (5 sui 7 casi riportati).

La perdita di peso osservata in pazienti con insufficienza respiratoria è progressiva. Tuttavia, il PRAC ha rilevato che la perdita di peso riportata con almitrina si verifica più velocemente ed è più grave rispetto a quella osservata comunemente nell'insufficienza respiratoria cronica. La sola ipossiemia non è sufficiente a spiegare la grave perdita di peso riportata con almitrina. Questo effetto avverso è stato anche chiaramente riconosciuto nelle sperimentazioni che hanno confrontato almitrina a dosi elevate con il placebo.

In base a quanto affermato in precedenza il PRAC ha considerato che l'uso orale di almitrina è associato a gravi reazioni avverse di neuropatia periferica e perdita di peso talvolta associate a sequele.

Inoltre, il PRAC ha rilevato che il meccanismo di queste due reazioni avverse rimane sconosciuto. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha mai condotto sperimentazioni o studi per documentare/stabilire il meccanismo di azione di questi effetti avversi. Non è stato fornito da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio alcun dato pubblicato focalizzato sul meccanismo proprio dell'almitrina nel verificarsi di tali eventi avversi.

Sono anche stati sollevati timori riguardo ai rischi potenziali di patologie epatobiliari, disturbi cutanei e citopenia con l'uso orale di almitrina.

Nel complesso, sulla base dei dati disponibili pubblicati e dei dati provenienti da segnalazioni spontanee, il PRAC considera che l'uso di almitrina è associato a gravi casi di neuropatia periferica, alcuni con riesposizione positiva, e perdita di peso. Sono ancora riportate con almitrina importanti perdite di peso e neuropatie periferiche che potenzialmente possono non ristabilirsi o possono portare a sequele, nonostante le misure di minimizzazione dei rischi in atto da diversi anni. Sono state anche considerate ulteriori misure di minimizzazione dei rischi, come proposto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, come correzioni aggiuntive alle informazioni sul prodotto (restrizione delle indicazioni e

controindicazioni), materiale di comunicazione (comunicazioni inviate agli operatori sanitari) e prescrizioni ristrette (restrizione a un mese per l'uso ospedaliero e da parte di pneumologi). Sulla base della letteratura pubblicata e dei dati post-immissione in commercio, il PRAC è dell'opinione che le misure di minimizzazione dei rischi proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono in grado di ridurre in modo adeguato i rischi di gravi reazioni avverse a un livello clinicamente accettabile: qualsiasi comunicazione aggiuntiva sui rischi di neuropatie e perdita di peso, già ben note ai prescrittori, non può contribuire a un uso sicuro del prodotto. Inoltre, non è disponibile alcun dato per supportare un beneficio dell'almitrina nell'indicazione restrittiva proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (paziente con PaO₂ compresa tra 55 mmHg e 65 mmHg).

Nel complesso, un numero significativo di casi con esiti riportati come non ristabiliti o ristabiliti con sequele non è accettabile per il PRAC.

Efficacia

Alla luce degli 11 studi clinici pubblicati sopra menzionati, è riconosciuto che i risultati di efficacia negli studi clinici sono contraddittori e non sono possibili estrapolazioni. Il PRAC ha rilevato che nelle sperimentazioni cliniche con risultati a favore dell'almitrina, l'effetto dell'almitrina può essere stato sovrastimato poiché una maggiore percentuale di pazienti ha sospeso il trattamento nel gruppo che assumeva almitrina rispetto al placebo (Voisin et al, 1987 e nella maggior parte delle sperimentazioni cliniche).

Il PRAC ha considerato che molte delle pubblicazioni riportavano che non può essere riscontrato un vantaggio clinico dell'almitrina orale in termini di esacerbazioni o ospedalizzazioni, capacità di compiere esercizi fisici, esito clinico, sopravvivenza o qualità della vita. Non è stato osservato alcun effetto sullo stato di funzionalità polmonare.

Una delle misure di minimizzazione dei rischi ulteriormente proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio era un'indicazione ristretta nei pazienti con PaO₂ tra 55 mmHg e 65 mmHg o come trattamento adiuvante dell'ossigenoterapia a lungo termine (LTOT).

Tuttavia, nessun dato supporta l'indicazione restrittiva proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Inoltre, il vantaggio rivendicato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che l'ossigenoterapia possa essere ritardata con almitrina non è convalidato da dati di supporto. La considerazione che l'ossigenoterapia a lungo termine possa essere interrotta, ritardata o persino evitata con l'almitrina non è basata su prove scientifiche o cliniche. Non è stato dimostrato alcun vantaggio quando l'almitrina è stata usata come adiuvante in tale intervento. Il PRAC è dell'opinione che l'almitrina non possa essere considerata come un'alternativa alla LTOT, terapia con cui si realizza una riduzione della mortalità.

Sono state rilevate dal PRAC le incertezze correlate ai meccanismi di azione che implicano la vasocostrizione della vascolarizzazione polmonare (che è inversa all'effetto benefico della LTOT sulla pressione arteriosa polmonare).

Infine il PRAC ha rilevato che l'attuale consenso internazionale per la gestione della BPCO e dell'ipossiemia cronica (Iniziativa globale per la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e altre raccomandazioni pratiche) non fa più riferimento all'uso di almitrina.

In base a quanto affermato in precedenza, il PRAC ha considerato che i dati disponibili di efficacia, inclusi i dati disponibili sin dall'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, hanno mostrato un'efficacia molto limitata dell'almitrina orale nelle sue indicazioni approvate che non si traducono in prove di un vantaggio per i pazienti nel contesto attuale della strategia terapeutica e delle conoscenze acquisite nelle malattie respiratorie.

Conclusione generale

Il PRAC ha considerato che l'uso orale di almitrina è associato a gravi reazioni avverse di neuropatia periferica e perdita di peso a volte associate a sequele.

Il PRAC ha considerato che le misure di minimizzazione dei rischi sono state già applicate (riduzione della dose e applicazione di uno schema di trattamento sequenziale) per mitigare il rischio di neuropatie e di perdita di peso. Nonostante il regime a dosi sequenziali e le correzioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto, il PRAC ha rilevato che si sono continuati a riferire casi gravi di neuropatia e perdita di peso, inclusi alcuni casi con riesposizione positiva, e a volte inducenti sequele.

Inoltre sono state anche considerate durante la discussione misure supplementari di minimizzazione dei rischi, come correzioni aggiuntive alle informazioni sul prodotto (restrizione delle indicazioni e controindicazioni), materiale di comunicazione (comunicazioni inviate agli operatori sanitari) e prescrizioni ristrette. Il PRAC è dell'opinione che le misure di minimizzazione dei rischi proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono in grado di ridurre in modo adeguato i rischi di gravi reazioni avverse a un livello clinicamente accettabile: qualsiasi comunicazione aggiuntiva sui rischi di neuropatie e perdita di peso, già ben note ai prescrittori, non può contribuire a un uso sicuro del prodotto. Inoltre, non è disponibile alcun dato per supportare qualsiasi beneficio dell'almitrina nell'indicazione restrittiva proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (paziente con PaO₂ compresa tra 55 mmHg e 65 mmHg).

Oltre alla revisione dei dati disponibili di efficacia, inclusi i dati disponibili sin dall'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, il PRAC ha concluso che i dati disponibili mostravano un'efficacia molto limitata dell'almitrina orale nelle sue indicazioni approvate che non si traducono in prove di un vantaggio per i pazienti nel contesto attuale della strategia terapeutica e delle conoscenze acquisite nelle malattie respiratorie. Inoltre, il PRAC ha anche rilevato che la conoscenza del meccanismo fisiopatologico e la gestione della BPCO (inclusa l'aspettativa di vita in caso di BPCO) sono considerevolmente migliorate. Infine il PRAC ha rilevato che l'attuale consenso internazionale per la gestione della BPCO e dell'ipossiemia cronica (Iniziativa globale per la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e altre raccomandazioni pratiche) non fa più riferimento all'uso di almitrina.

Nel corso della valutazione, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha confermato che sono stati forniti tutti i dati disponibili e che non era in grado di fornire alcun dato ulteriore per dimostrare il vantaggio clinico dell'almitrina orale nella gestione dell'ipossiemia cronica in corso di BPCO. Il PRAC ha tenuto conto della posizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il PRAC ha pertanto concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti almitrina per somministrazione orale non è favorevole.

Alla luce del rapporto rischi/benefici negativo, sarà necessario spostare i pazienti verso terapie alternative. Le NCA devono eseguire tempestivamente azioni che consentano di spostare i pazienti verso altre alternative terapeutiche.

Motivazioni per la raccomandazione del PRAC

Considerando che

- Il PRAC ha considerato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE risultante dai dati di farmacovigilanza, per i prodotti contenenti almitrina per somministrazione orale (vedere allegato I).
- Il PRAC ha considerato la totalità dei dati disponibili per i prodotti contenenti almitrina per somministrazione orale in relazione al rischio di neuropatia periferica e perdita di peso. Questi includevano i dati provenienti dagli Stati membri e i dati della letteratura pubblicata resi disponibili sin dalla data iniziale delle autorizzazioni all'immissione in commercio e le risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Il PRAC ha considerato che l'uso orale di almitrina è associato a gravi reazioni avverse di neuropatia periferica e perdita di peso a volte associate a sequele.
- Il PRAC ha considerato, in base alla valutazione dell'impatto delle misure di minimizzazione del rischio già adottate (riduzione della dose e applicazione di uno schema di trattamento sequenziale) e della letteratura pubblicata, che le misure di minimizzazione del rischio aggiuntive proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e discusse durante la valutazione non sarebbero in grado di ridurre adeguatamente a un livello clinicamente accettabile i rischi di eventi avversi gravi.
- Il PRAC ha considerato che i dati di efficacia disponibili, inclusi i dati che sono stati resi disponibili sin dall'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, hanno mostrato un'efficacia clinica solo molto limitata dell'almitrina per le sue indicazioni approvate.
- Il PRAC ha tenuto conto della posizione del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in merito al fatto che tutti i dati disponibili sono stati forniti e che non esiste alcuna possibilità di fornire dati aggiuntivi per dimostrare il vantaggio clinico dell'almitrina orale per la pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).
- Il PRAC ha pertanto concluso, alla luce dei dati disponibili, che i gravi rischi di reazioni avverse di neuropatia periferica e perdita di peso associati all'uso di medicinali contenenti almitrina per somministrazione orale nel trattamento dell'insufficienza respiratoria con ipossiemia correlata a bronchite ostruttiva superano i benefici limitati.

Il PRAC, di conseguenza, ha concluso che a norma dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE il rapporto rischi/benefici per i prodotti contenenti almitrina per somministrazione orale non è favorevole.

Pertanto, in conformità agli articoli 31 e 32 della direttiva 2001/83/CE, il PRAC raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali riportati nell'allegato I.

Parere del CMDh

Il CMDh, dopo aver considerato la raccomandazione del PRAC in data 16 maggio 2013, a norma dell'articolo 107k(1) e (2) della direttiva 2001/83/CE, ha raggiunto un accordo in merito alla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per uso orale contenenti almitrina.

Il programma per l'applicazione dell'accordo figura nell'Allegato III.