

Anexa II

Concluzii științifice și motivele revocării autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice și motivele revocării autorizațiilor de punere pe piață

După analiza recomandărilor PRAC din data de 16 mai 2013 cu privire la medicamentele cu administrare orală care conțin almitrină, CMDh este de acord cu recomandarea acestuia, astfel cum este redată mai jos:

Rezumat general al evaluării științifice PRAC pentru medicamentele cu administrare orală care conțin almitrină

Bismesilatul de almitrină este indicat la pacienții cu insuficiență respiratorie însoțită de hipoxemie asociată bronșitei obstructive.

Prima autorizație de punere pe piață în UE a fost acordată în Franța la 10 decembrie 1982. Medicamentele cu administrare orală care conțin almitrină sunt autorizate în prezent în 3 state membre ale Uniunii Europene (Franța, Polonia și Portugalia) și sunt comercializate numai în Franța și Polonia (pentru lista medicamentelor cu administrare orală care conțin almitrină autorizate în UE, vezi Anexa I).

La 27 noiembrie 2012, Franța a informat Agenția Europeană pentru Medicamente, în conformitate cu articolul 31 din Directiva 2001/83/CE, cu privire la intenția de a revizui raportul beneficiu-risc pentru almitrina cu administrare orală în tratamentul bolilor respiratorii cronice, care a rezultat din evaluarea datelor de farmacovigilență.

În Franța, medicamentele cu administrare orală care conțin almitrină au fost atent monitorizate din cauza reacțiilor adverse grave. Reacțiile raportate au fost în principal neuropatie periferică și pierdere în greutate. Franța a luat o serie de măsuri de reglementare la nivel național pentru a reduce la minimum riscul acestor reacții adverse asociate cu almitrina administrată oral. În noiembrie 2012, autoritatea națională competentă franceză a considerat că motivele de îngrijorare privind siguranța menționate mai sus nu au fost controlate în totalitate în practica clinică, în pofida măsurilor aplicate pentru reducerea la minimum a riscurilor. Acest lucru a fost confirmat și de faptul că, din septembrie 2003 până în noiembrie 2012, au continuat să fie raportate cazuri de neuropatie periferică, în pofida măsurilor de reducere la minimum puse în aplicare (recomandarea unei scheme de administrare secvențiale și de ajustare inițială a dozei, urmate de contraindicații și de avertismente). În plus, Franța a avut motive de îngrijorare cu privire la beneficiul almitrinei în indicațiile aprobate.

Siguranță

Pe baza datelor obținute din studiile clinice și din experiența acumulată după punerea pe piață a medicamentului, cele două motive de îngrijorare principale privind siguranța în legătură cu almitrina sunt neuropatia periferică și pierderea în greutate. De la autorizarea inițială pentru punerea pe piață au fost puse în aplicare măsuri de reducere la minimum a riscurilor (reducerea dozei și aplicarea unei scheme de tratament secvențial).

În prezent, utilizarea pe termen lung a bismesilatului de almitrină este recomandată la un nivel al dozei de 50 până la 100 mg pe zi, cu limitarea dozei la 50 mg pe zi la pacienții cu greutate corporală sub 50 kg. După 3 luni de tratament, se recomandă terapia de întreținere de tip secvențial: un interval de o lună pentru fiecare 2 luni de tratament.

Date obținute din studii clinice

Almitrina cu administrare orală a fost studiată în mai multe studii clinice. Dintre studiile clinice la pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), doar cele cu mai mult de 30 de pacienți tratați cu doze terapeutice de almitrină timp de cel puțin 3 luni au fost selectate pentru o analiză generală a eficacității și siguranței. Au fost examinate în total 11 studii clinice publicate, care au devenit disponibile după acordarea autorizației de punere pe piață inițiale. Împreună, aceste studii clinice au înrolat 2 036 de pacienți (1 380 tratați cu almitrină, 656 tratați cu placebo). Primele studii, realizate cu tratament non-secvențial, au numărat 1 670 de pacienți (1 006 urmând un model dublu-orb, controlat cu placebo). Ultimele studii, realizate cu tratament secvențial și care au urmat un model dublu-orb, controlat cu placebo, au numărat 366 de pacienți. Durata tratamentului a fost de până la 2 ani.

În studiile clinice cu administrare continuă publicate¹²³⁴⁵⁶⁷, au fost observate neuropatii periferice și scăderea în greutate atunci când durata studiului a fost mai mare de 3 luni, indicând faptul că durata expunerii continue a avut un rol în apariția acestora.

Dozele de almitrină de 100-200 mg au fost permanent asociate cu o incidență mai mare a reacțiilor adverse și a ratelor de întrerupere a tratamentului comparativ cu placebo.

În plus față de neuropatia periferică cu senzații anormale la nivelul membrelor inferioare sau parestezie și pierderea în greutate de până la -6%, în publicațiile de raportare a studiilor clinice cu administrare continuă, următoarele evenimente adverse au fost, de asemenea, mai frecvente în grupurile tratate cu almitrină:

- evenimente respiratorii, în principal datorită percepției mișcărilor respiratorii
- evenimente digestive (greață, senzație de arsură și senzație de greutate epigastrică, dispepsie),
- evenimente la nivelul sistemului nervos central (tulburări de somn – cum ar fi insomnie – somnolență, agitație, anxietate, palpitații, amețeli)

Pe baza publicațiilor disponibile ale studiilor clinice cu schemă de tratament secvențial⁸⁹¹⁰¹¹ (adică două luni de tratament, urmate de o lună de întrerupere a tratamentului), rata de

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., Ivicevic 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)

Înterupere a tratamentului s-a menținut predominantă în grupurile tratate cu almitrină în comparație cu grupurile tratate cu placebo în majoritatea publicațiilor.

Raportări spontane

În plus față de publicațiile studiilor clinice, PRAC a analizat date obținute după punerea pe piață furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață.

În ceea ce privește neuropatia periferică, un total de 2 304 de cazuri de neuropatie periferică au fost raportate spontan la pacienții expuși la almitrină de la lansarea produsului (din 1983 până în decembrie 2012). Raportările spontane de neuropatii periferice se mențin chiar și după introducerea schemei de administrare secvențială. În perioada septembrie 2003-decembrie 2012, au fost raportate 20 de cazuri de neuropatie periferică, sugerând că măsurile de reducere la minimum a riscului nu pot preveni apariția acestor reacții. Scăderea raportărilor neuropatiei periferice menționată de deținătorul autorizației de punere pe piață este, probabil, legată în principal de scăderea vânzărilor din ultimii 10 ani.

La nivel global, rezultatul raportat pentru un procentaj important din numărul de cazuri a fost de nevindecare sau de vindecare cu sechele (489 de cazuri din 2 304 raportate, adică 21,2%). PRAC a reținut faptul că cele mai multe cazuri de neuropatie periferică raportate din septembrie 2003 până în decembrie 2012 nu au fost vindecate sau au fost vindecate cu sechele. Chiar dacă apariția neuropatiei periferice la pacienții cu BPOC împreună cu afecțiunile asociate ar putea fi considerată un factor de confuzie, apariția de cazuri cu reacție pozitivă la readministrarea almitrinei în timpul experienței de după punerea pe piață susține puternic relația de cauzalitate între almitrină și neuropatia periferică.

În ceea ce privește pierderea în greutate, de la lansare au fost raportate 795 de cazuri, unele dintre ele severe. Timpul mediu până la debut pentru cazurile raportate a fost de 5 luni, dar timpul până la debut a fost variabil, fiind cuprins între 15 zile și 2,5 ani. În 50% din cazuri, a fost raportată și o neuropatie. PRAC a reținut faptul că pierderea în greutate raportată a dus la întreruperea almitrinei în 90,9% din cazuri.

În perioada septembrie 2003-decembrie 2012, rezultatul raportat pentru un procentaj important de cazuri pare să fi fost de nevindecare (5 cazuri din 7 raportate).

Pierderea în greutate observată la pacienții cu insuficiență respiratorie este progresivă. Cu toate acestea, PRAC a reținut faptul că pierderea în greutate raportată în asociere cu almitrina ar putea să apară mai repede și să fie mai severă decât ceea ce se observă frecvent în insuficiența respiratorie cronică. Numai hipoxemia nu este suficientă pentru a explica pierderea severă în greutate raportată în asociere cu almitrina. Această reacție adversă a fost, de asemenea, recunoscută în mod clar în studiile care au comparat almitrina în doze mari cu placebo.

Pe baza celor de mai sus, PRAC a considerat că utilizarea almitrinei cu administrare orală este asociată cu reacții adverse grave de neuropatie periferică și de pierdere în greutate, uneori cu sechele.

În plus, PRAC a reținut că mecanismul acestor două reacții adverse rămâne necunoscut. Deținătorul autorizației de punere pe piață nu a efectuat niciodată studii sau investigații pentru a documenta/determina mecanismele de acțiune ale acestor reacții adverse. Deținătorul autorizației

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)

de punere pe piață nu a furnizat date publicate care să se concentreze asupra mecanismului specific al almitrinei în apariția acestor reacții adverse.

De asemenea, au fost formulate motive de îngrijorare cu privire la riscurile potențiale de tulburări hepatobiliare, afecțiuni ale pielii și citopenie asociate cu utilizarea almitrinei cu administrare orală.

În general, pe baza datelor publicate disponibile și a datelor obținute din raportările spontane, PRAC consideră că utilizarea almitrinei este asociată cu cazuri grave de neuropatie periferică, unele cu reacție pozitivă la readministrare, și cu pierderea în greutate. Pierderile importante în greutate și neuropatiile periferice, care este posibil să nu se poată vindeca sau să poată determina sechele, sunt încă raportate în asociere cu almitrina, în pofida măsurilor de reducere la minimum a riscurilor care se aplică de mai mulți ani. De asemenea, în timpul dezbaterilor au fost analizate măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, astfel cum au fost propuse de titularul autorizației de punere pe piață, cum ar fi modificări suplimentare ale informațiilor referitoare la produs (limitarea indicației și contraindicațiilor), materiale de comunicare (scrisori adresate personalului medical) și prescriere restrictivă (limitarea la o lună pentru pneumologi și utilizarea în mediu spitalicesc). Pe baza literaturii de specialitate publicate și a datelor obținute după punerea pe piață, PRAC este de părere că măsurile de reducere la minimum a riscului propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață nu ar putea să reducă în mod corespunzător riscul de reacții adverse grave la un nivel acceptabil clinic: orice comunicare suplimentară privind riscurile de neuropatii și de pierdere în greutate, deja bine cunoscute medicilor care prescriu medicamente, nu ar contribui la o utilizare mai sigură a produsului. În plus, nu sunt disponibile date pentru a susține vreun beneficiu al almitrinei în indicația limitată propusă de titularul autorizației de punere pe piață (pacient cu PaO_2 : $55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

În general, pentru PRAC nu este acceptabil un număr semnificativ de cazuri cu rezultate raportate ca nevindecare sau vindecare cu sechele.

Eficacitate

Având în vedere cele 11 studii clinice publicate menționate mai sus, este recunoscut faptul că rezultatele privind eficacitatea obținute în studiile clinice sunt contradictorii și că extrapolările nu sunt fezabile. PRAC a reținut că, în cadrul studiilor clinice cu rezultate favorabile almitrinei, este posibil ca efectul almitrinei să fi fost supraestimat, întrucât un număr mare de pacienți s-au retras predominant din grupul tratat cu almitrină comparativ cu placebo (Voisin *et al*, 1987 și în majoritatea studiilor clinice).

PRAC a considerat că multe dintre publicațiile au raportat că nu a putut fi observat un beneficiu clinic pentru almitrina administrată oral în ceea ce privește exacerbările sau spitalizarea, capacitatea de efort, rezultatele clinice, supraviețuirea sau calitatea vieții. Nu a fost observat niciun efect asupra statusului funcțional pulmonar.

Una dintre măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscurilor propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață a fost indicația limitată la pacienții cu PaO_2 cuprinsă între 55 mmHg și 65 mmHg sau ca tratament adjuvant pentru terapia cu oxigen pe termen lung (Long Term Oxygen Therapy - LTOT).

Propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață privind indicația limitată nu este însă susținută de date. În plus, beneficiul revendicat de deținătorul autorizației de punere pe piață cu privire la faptul că terapia cu oxigen pe termen lung poate fi întârziată prin administrarea almitrinei nu este fundamentat de datele de susținere. Considerentul că terapia cu oxigen pe termen lung poate fi întreruptă, întârziată sau chiar evitată la administrarea almitrinei nu se bazează pe dovezi

științifice sau clinice. Nu a fost demonstrat niciun beneficiu atunci când almitrina a fost utilizată ca adjuvant în intervenția respectivă. PRAC consideră că almitrina nu poate fi avută în vedere ca alternativă la LTOT pentru care s-a obținut o reducere a mortalității.

PRAC a reținut incertitudinile în legătură cu mecanismele de acțiune care implică vasoconstricția vaselor sanguine pulmonare (care sunt contrare efectului benefic al LTOT asupra tensiunii arteriale pulmonare).

În sfârșit, PRAC a reținut că prezentele elemente de consens la nivel internațional privind gestionarea BPOC și a hipoxemiei cronice [Inițiativa globală privind bronhopneumopatia cronică obstructivă - Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) și celelalte recomandări practice] nu mai fac referire la utilizarea almitrinei.

Pe baza celor de mai sus, PRAC a considerat că datele disponibile privind eficacitatea, inclusiv datele care au devenit disponibile de la autorizarea inițială de punere pe piață, au demonstrat doar o eficacitate foarte limitată a almitrinei administrate oral în indicațiile aprobate, care nu se traduce în dovada unui beneficiu pentru pacienți în contextul actual al strategiei terapeutice și al cunoștințelor dobândite în domeniul bolilor respiratorii.

Concluzie generală

PRAC a considerat că utilizarea almitrinei cu administrare orală este asociată cu reacții adverse grave de neuropatie periferică și de pierdere în greutate, uneori cu sechele.

PRAC a analizat măsurile de reducere la minimum a riscurilor deja puse în aplicare (reducerea dozei și aplicarea unei scheme de tratament secvențial) pentru a reduce riscurile de neuropatii și de pierdere în greutate. În pofida schemei de tratament secvențial și a modificărilor din RCP, PRAC a reținut faptul că au continuat să fie raportate cazuri grave de neuropatie și de pierdere în greutate, inclusiv unele cazuri cu reacție pozitivă la readministrare, și care au dus uneori la sechele.

De asemenea, în timpul dezbaterilor au fost analizate măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, cum ar fi modificări suplimentare ale informațiilor referitoare la produs (limitarea indicațiilor și contraindicațiilor), materiale de comunicare (scrisori adresate personalului medical) și prescriere restrictivă. PRAC este de părere că măsurile de reducere la minimum a riscului propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață nu ar putea să reducă în mod corespunzător riscul de reacții adverse grave la un nivel acceptabil clinic: orice comunicare suplimentară privind riscurile de neuropatii și de pierdere în greutate, deja bine cunoscute medicilor care prescriu medicamente, nu ar contribui la o utilizare mai sigură a produsului. În plus, nu sunt disponibile date pentru a susține vreun beneficiu al almitrinei în indicația limitată propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață (pacient cu $\text{PaO}_2: 55 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2 < 65 \text{ mmHg}$).

În urma evaluării datelor disponibile privind eficacitatea, inclusiv a datelor care au devenit disponibile de la autorizarea inițială de punere pe piață, PRAC a concluzionat că datele disponibile au demonstrat doar o eficacitate foarte limitată a almitrinei administrate oral în indicațiile aprobate, care nu se traduc în dovada unui beneficiu pentru pacienți în contextul actual al strategiei terapeutice și al cunoștințelor dobândite în domeniul bolilor respiratorii. În plus, PRAC a reținut și faptul că s-au îmbunătățit considerabil cunoștințele în privința mecanismului fiziopatologic și al gestionării BPOC (inclusiv speranța de viață pentru BPOC). În final, PRAC a reținut că prezentele elemente de consens la nivel internațional privind gestionarea BPOC și a hipoxemiei cronice [Inițiativa globală privind bronhopneumopatia cronică obstructivă - Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) și celelalte recomandări practice] nu mai fac referire la utilizarea almitrinei.

În timpul evaluării, deținătorul autorizației de punere pe piață a confirmat faptul că au fost furnizate toate datele disponibile și că nu va putea furniza date suplimentare pentru a demonstra beneficiul clinic al almitrinei administrate oral în gestionarea hipoxemiei cronice în BPOC. PRAC a ținut cont de punctul de vedere al deținătorului autorizației de punere pe piață.

Prin urmare, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele cu administrare pe cale orală care conțin almitrină nu este favorabil.

Având în vedere raportul beneficiu-risc negativ, pacienții vor trebui trecuți pe tratamente alternative. Autoritățile naționale competente trebuie să ia din timp măsuri care să permită o trecere corespunzătoare a pacienților la alte alternative de tratament.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, care a rezultat din datele de farmacovigilență, pentru produsele cu administrare orală care conțin almitrină (vezi Anexa I).
- PRAC a analizat toate datele disponibile pentru produsele cu administrare orală care conțin almitrină în legătură cu riscul de neuropatie periferică și de pierdere în greutate. Acestea au inclus date din partea statelor membre și date din literatura de specialitate publicată, care au devenit disponibile de la autorizările inițiale de punere pe piață, precum și răspunsul deținătorului autorizației de punere pe piață.
- PRAC a considerat că utilizarea almitrinei cu administrare orală este asociată cu reacții adverse grave de neuropatie periferică și de pierdere în greutate, uneori cu sechele.
- PRAC a considerat, pe baza evaluării impactului măsurilor de reducere la minimum a riscurilor deja puse în aplicare (reducerea dozei și aplicarea unei scheme de tratament secvențial) și a literaturii de specialitate publicate, că măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscurilor propuse de deținătorul autorizației de punere pe piață și discutate în timpul evaluării nu ar putea să reducă în mod adecvat riscurile de reacții adverse grave la un nivel acceptabil clinic.
- PRAC a considerat că datele disponibile privind eficacitatea, inclusiv datele care au devenit disponibile de la autorizarea inițială de punere pe piață, au demonstrat doar o eficacitate clinică foarte limitată a almitrinei în indicațiile aprobate.
- PRAC a ținut cont de punctul de vedere al deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la faptul că au fost furnizate toate datele disponibile și că nu exista posibilitatea de furnizare a unor date suplimentare pentru demonstrarea beneficiului clinic al almitrinei cu administrare orală în boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC).
- Prin urmare, ținând cont de datele disponibile, PRAC a concluzionat că riscurile de reacții adverse de neuropatie periferică gravă și de pierdere în greutate asociate cu utilizarea medicamentelor cu administrare orală care conțin almitrină în tratamentul insuficienței respiratorii însoțită de hipoxemie asociată bronșitei obstructive depășesc beneficiile limitate.

Drept consecință, PRAC a concluzionat că, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, raportul beneficiu-risc pentru medicamentele cu administrare orală care conțin almitrină nu este favorabil.

Prin urmare, în conformitate cu articolele 31 și 32 din Directiva 2001/83/CE, PRAC recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate medicamentele menționate în Anexa I.

Acordul CMDh

CMDh, după ce a analizat recomandarea PRAC din data de 16 mai 2013 în temeiul articolului 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, a ajuns la un acord privind revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin almitrină cu administrare orală.

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului este prevăzut în Anexa III.