

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av läkemedel innehållande cilostazol (se bilaga I)

Cilostazol är ett dihydrokinolinonderivat som tillhör den farmakoterapeutiska gruppen antikoagulantia, trombocytageragationshämmande medel, exklusive heparin. Cilostazol är ett dihydrokinolinonderivat som hämmar cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP)-fosfodiesteras, vilket hämmar nedbrytning av cAMP och därmed ökar cAMP-nivåerna i trombocyter och blodkärl. Detta leder till hämning av aktivering och aggregation av trombocyter och förhindrar frisättning av protrombotiska inflammatoriska och vasoaktiva substanser. De vasodilaterande effekterna av cilostazol kan även medieras genom en ökning av cAMP. Det hämmar också proliferation av vaskulära glatta muskelceller, samt minskar triglycerider och ökar HDL-kolesterol.

Den terapeutiska indikation som har godkänts för läkemedel innehållande cilostazol i Europa är förbättring av den maximala och smärtfria gångsträcken för patienter med claudicatio intermittens (IC) (fönstertittarsjuka), vilka inte har smärta i vila och inte uppvisar tecken på perifer vävnadsnekros (perifer artärsjukdom [PAD] Fontaine stadium II).

Denna hänskjutning enligt artikel 31 initierades av Spanien efter granskning av mottagna säkerhetsrapporter i samband med cilostazol under de första 18 månadernas försäljning i Spanien (cilostazol godkändes i Spanien 2008). Den spanska myndighetens huvudsakliga bekymmer fokuserade på mottagna rapporter om kardiovaskulära reaktioner (inklusive dödsfall på grund av myokardinfarkt, angina pectoris och arytmier) och blödningar samt läkemedelsinteraktioner. En studie av läkemedelsanvändning som genomfördes i en region i Spanien fann att patienter som fick cilostazol var äldre och använde fler samtidiga läkemedel än de i de kliniska prövningarna. Spanien hänsköt därför cilostazol till CHMP/EMA och begärde ett yttrande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, om huruvida godkännandena för försäljning av läkemedel innehållande cilostazol bör behållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Klinisk effekt

Effekten av cilostazol har utvärderats i 14 kliniska prövningar som omfattade mer än 4 000 patienter med claudicatio intermittens (IC). Dessa inkluderade åtta dubbelblinda, kontrollerade fas III-prövningar, varav två jämförde effekten av cilostazol med ett jämförelseläkemedel (pentoxifyllin) och placebo under 24 veckor. Dessutom genomfördes också en dubbelblind, placebokontrollerad fas IV-effektstudie (PACE-studien) med pentoxifyllin som jämförelseläkemedel. Totalt 3 122 patienter randomiserades och fick minst en dos av prövningsläkemedlet i de nio effektprövningarna. Det primära effektmåttet i de nio effektprövningarna (kallas medellånga prövningar) var maximal gångsträcka (Absolute Claudication Distance – ACD), mätt genom test på löpband. Sekundära effektmått inkluderade smärtfri gångsträcka (Initial Claudication Distance – ICD) mätt genom test på löpband, samt bedömningar av livskvalitet.

Den primära analysen, som var förspecificerad i protokollen, visade statistiskt signifikant längre gångsträcka för patienter som fick cilostazol 100 mg två gånger dagligen jämfört med placebo. Punktuppskattningar i alla nio prövningarna talade till förmån för cilostazol 100 mg två gånger dagligen jämfört med placebo och analysen visade statistisk överlägsenhet för cilostazol jämfört med placebo i sex av de nio prövningarna.

En poolad metaanalys av dessa prövningar med hjälp av kvoten av de geometriska medelvärdena för logaritmerade data (ACD vid senaste besöket/ACD vid studiestart) för cilostazol jämfört med placebo visade en behandlingseffekt på 1,15 (95 procent KI: 1,11–1,19) för ACD.

I alla effektprövningar visade cilostazol högre procentuell förbättring av ACD jämfört med placebo och detta var statistiskt signifikant i sex av de nio prövningarna. Spridningsintervallet för förbättringar låg mellan +28 procent och +100 procent för cilostazol, samt –10 procent och +42 procent för placebo i de enskilda prövningarna. Ökningen i gångsträcka från gångsträckan vid studiestart med cilostazolbehandling var 35 procent högre än med placebo. Resultaten för de sekundära effektmåtten överensstämde med resultaten för ACD.

Cilostazols effekt på absoluta gångsträckor på löpband, uttryckt som en absolut ökning från gångsträckan vid studiestart, varierade från +23 m till +109 m, jämfört med –2 m till +65 m för placebo. Metaanalysen av viktad genomsnittlig skillnad (WMD) i de nio prövningarna visade också överensstämmande effekt av cilostazol i alla prövningarna. Viktad genomsnittlig skillnad uppskattar en genomsnittlig förbättring från studiestart av gångsträckan på 87,4 m för cilostazol 100 mg två gånger dagligen och 43,7 m för placebo ($p < 0,0001$) med en genomsnittlig gångsträcka vid studiestart på omkring 133 m (66 procent förbättring med cilostazol). CHMP konstaterade att ökningen i gångsträcka på plan mark sannolikt är större än den ökning som uppmättes på löpband – som är inställt på en lutning.

Uppgifter avseende bedömningar av livskvalitet och responderanalyser beaktades vid bedömningen, eftersom dessa uppgifter ger en viss inblick i frågan om behandlingseffektens kliniska relevans, vilket komplicerades av det faktum att patienter sannolikt har olika grader av nytta beroende på svårighetsgraden hos deras claudicatio intermittens-symtom. Poolade metaanalyser av patientrapporterade resultat från hälsoenkäten SF-36 (Short Form-36) och WIQ (Walking Impairment Questionnaire) visade signifikanta effekter av cilostazol jämfört med placebo på fysisk funktion och den fysiska komponentpoängen i SF-36, liksom signifikanta förbättringar av hastighets- och avståndspoäng i WIQ. En större andel fullföljande patienter ("completers") som behandlades med cilostazol klassificerades som "responder" än de som behandlades med placebo (39,6 procent mot 26,3 procent) där responder definierades som patienter vars gångsträcka hade förbättrats med 50 procent eller mer från studiestart.

CHMP ansåg därför att cilostazol har en statistiskt signifikant, om än måttlig, effekt på gångsträckor för patienter med IC och att vissa patienter kan ha en kliniskt relevant nytta av detta.

Klinisk säkerhet

Säkerhetsdata för cilostazol som fanns tillgängliga från effektprövningarna (medellånga prövningar), den långsiktiga säkerhetsprövningen CASTLE och strokepreventionsstudier, liksom fallrapporter från spontana källor och observationsstudier beaktades vid denna granskning.

Inga större säkerhetsproblem identifierades från de kliniska prövningarna. De vanligaste oönskade händelserna omfattade huvudvärk, diarré, onormal avföring, yrsel, hjärklappning och takykardi, vilka redan anges i produktinformationen. Inga tecken på ökad dödlighet observerades i kliniska prövningar, inklusive CASTLE-studien.

Det primära målet för CASTLE-prövningen var att utvärdera den långsiktiga effekten av cilostazol på den totala dödligheten. CASTLE-studien inkluderade patienter som behandlades i upp till tre år. Studien avbröts i förtid på grund av lägre frekvens av oönskade händelser än förväntat och högre bortfallsfrekvens än förväntat. Riskkvoten för dödlighet (cilostazol mot placebo) var 0,94, 95 procent KI [0,63-1,39].

Resultaten från kliniska prövningar visade inga tecken på allvarliga hjärtarytmier, men ett litet antal allvarliga oönskade händelser (ventrikulär takykardi, QT-förlängning på EKG (inklusive Torsade de Pointes)) rapporterades från spontana källor/observationsstudier och några av dessa ansågs stämma överens med cilostazols kronotropa effekter. CHMP ansåg att orsakssambandet var svårt att bedöma i dessa rapporter, särskilt med tanke på graden av förväxling på grund av bakgrundsförhållandena för dessa patienter. Det noterades dock att aktiviteten hos cilostazol som fosfodiesteras (PDE-3)-hämmare utgör en potentiell säkerhetsrisk när det gäller hjärtarytmier som kan bli följden av den ökade vilopulsen (cilostazol har visat sig öka hjärtfrekvensen med ungefär 5,1 till 7,4 slag per minut vid godkända doser). Hjärklappning och takykardi var väldokumenterade i kliniska prövningar. Mot bakgrund av detta ansåg CHMP att cilostazol bör vara kontraindicerat hos patienter med anamnes på svår takyarytmi och att ytterligare varningar bör föras in i produktinformationen.

Andra oönskade händelser av intresse, såsom myokardischemi (myokardinfarkt, angina pectoris, kranskärslssjukdom), kronisk hjärtsvikt och hypotoni, identifierades också under de medellånga kliniska effektprövningarna med högre incidens i gruppen som fick cilostazol jämfört med placebo. Dessa obalanser gällde dock ett litet antal oönskade händelser. Det konstaterades att det fanns en litet överskott av fall av hjärtsvikt (cilostazol: 2,9 procent mot placebo: 2,4 procent) och hypotoni (cilostazol: 0,7 procent mot placebo: 0,1 procent) i CASTLE-studien. CHMP ansåg därför att cilostazol bör vara kontraindicerat hos patienter med instabil angina pectoris, myokardinfarkt under de senaste sex månaderna, eller en koronarintervention under de senaste sex månaderna, och att ytterligare varningstext bör inkluderas i produktinformationen.

Cilostazols trombocytaggregationshämmande aktivitet väckte också en oro för blödningar. I CASTLE-prövningen observerades en lägre frekvens av blödningar i cilostazolarmen än i placeboarmen och användningen av samtidig acetylsalicylsyra ökade inte frekvensen av blödningar i den subgrupp som behandlades med cilostazol. Samtidig behandling med acetylsalicylsyra och klopido­gre­l tillsammans ökade dock blödningsrisken i cilostazolgruppen jämfört med placebo­gruppen. Mot bakgrund av detta ansåg CHMP att patienter som samtidigt behandlas med två eller flera ytterligare trombocytaggregationshämmande medel eller antikoagulantia (t.ex. acetylsalicylsyra, klopido­gre­l, heparin, warfarin, acenokumarol, dabigatran, rivaroxaban eller apixaban) bör inte behandlas med läkemedel som innehåller cilostazol.

Cilostazol metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4 och CYP2C19 och har två huvudsakliga aktiva metaboliter, OPC-13015 (dehydrocilostazol som är 3-7 gånger mer potent än cilostazol) och OPC-13213 (trans-hydroxicilostazol som är 2-5 gånger mindre potent än cilostazol). Med tanke på den ökade exponeringen för cilostazol till följd av samtidig användning av CYP3A4- och CYP2C19-

hämmare (såsom erytromycin, ketokonazol och omeprazol), ansåg CHMP att det finns stor risk för interaktioner med andra läkemedel, vilket kan öka riskerna med cilostazol och ansåg därför att formuleringen i avsnitt 4.5 i produktresumén bör förstärkas. CHMP rekommenderade också en dosreduktion till 50 mg två gånger dagligen av cilostazol vid samtidig användning av sådana läkemedel. Denna minskade dos har visat sig vara kliniskt effektiv i kliniska prövningar hos patienter som använder CYP3A4- eller CYP2C19-hämmare.

Huvudsakliga slutsatser

Cilostazol är förknippat med en blygsam, men statistiskt signifikant, ökning av gångsträcken jämfört med placebo hos patienter med IC, och detta har också visats med mätningar av livskvalitet. När det gäller säkerhet visade kliniska prövningsdata att de vanligaste rapporterade oönskade händelserna är huvudvärk, diarré, yrsel, hjärtklappning, perifert ödem och takykardi, och dessa händelser fanns angivna i produktinformationen. De farmakologiska effekterna av cilostazol tyder dock på att det kan orsaka allvarligare hjärtarytmier hos vissa patienter. Med tanke på dess trombocyttaggregationshämmande aktivitet förväntas cilostazol dessutom öka risken för blödningar. Det är dock svårt att kvantifiera denna risks orsakssamband och omfattning med tanke på avsaknaden av tydliga tecken i kliniska prövningar och graden av förväxling på grund av samtidiga bakgrunds läkemedel som används av dessa patienter. De problem som rör interaktioner med andra läkemedel (särskilt CYP3A4- och CYP2C19-hämmare) och möjligheten för en ökad risk för oönskade händelser har lösts genom rekommendationen om en dosreduktion till 50 mg två gånger dagligen hos patienter som samtidigt tar läkemedel som hämmar dessa enzymer.

Med tanke på de blygsamma fördelarna med cilostazol och de befintliga säkerhetsproblemen anser kommittén att användningen av cilostazol bör begränsas till dem som skulle ha störst nytta av behandlingen, dvs. patienter för vilka livsstilsförändringar (rökstopp och träningsprogram) och andra lämpliga åtgärder inte har gjort tillräcklig nytta. Lämpligheten för behandling med cilostazol bör nog övervägas, tillsammans med andra behandlingsalternativ såsom revaskularisering.

På begäran av CHMP sammankallades ett möte i den rådgivande ad hoc-expertgruppen i februari 2013. Experterna ombads först att diskutera nuvarande standard för klinisk hantering av perifer okklusiv artärsjukdom, karakteristika hos de patienter som behandlades med cilostazol och den kliniska relevansen av fördelarna med cilostazol. Experterna ansåg att cilostazol har en gynnsam effekt hos patienter med begränsande claudicatio intermittens, vilka inte kan hantera ett träningsprogram som får dem att övervinna "det första hindret" och som sedan skulle göra det möjligt för dem att fortsätta att öka sin gångsträcka genom träning. Experterna insåg att nyttan med läkemedel innehållande cilostazol var liten, men kliniskt signifikant, och tillräcklig för att återställa självständigheten hos vissa patienter och få dem att börja med sitt rehabiliteringsprogram. Alla enades om behovet av att granska patientens behandlingssvar vid tre månader och att fortsätta behandlingen endast om svaret är positivt. Experterna bekräftade att mindre oönskade händelser ofta ses hos vissa patienter, men inga större oönskade händelser registrerades av någon av experterna. Expertgruppen noterade de spontana rapporterna om blödningar när läkemedlet användes tillsammans med ett eller två trombocyttaggregationshämmande läkemedel, men blev lugnade av avsaknaden av bevis från de publicerade placebokontrollerade studierna. De insåg dock att det finns risk för blödningar med trippelbehandling och att trippelbehandling bör undvikas (cilostazol och två trombocyttaggregationshämmande läkemedel). Experterna enades om att CASTLE-studien hade vissa begränsningar (däribland för tidigt avbrytande och hög bortfallsfrekvens, studien begränsades till vissa patientgrupper, exkludering av högriskpatienter och undersökning av patienterna av deras läkare under en sexmånadersperiod), men att vissa av dessa var väntade med en så långvarig fas IV-studie. Det konstaterades att färre oönskade händelser än förväntat hade rapporterats. Experterna ansåg att de inkluderade patienterna gav en rimlig bild av verkligheten och det var svårt att påstå att studien inte var tillfredsställande. De enades om att cilostazol har visat en konsekvent tendens att vara lika säker som placebo i alla viktiga kardiovaskulära effektmått. Trots en post hoc-analys, ansågs bevisen för att nuvarande accepterade allvarliga kardiovaskulära oönskade händelser (MACE) i studier av nya läkemedel (kardiovaskulär död, icke-fatal myokardinfarkt och stroke) var statistiskt signifikant lägre i behandlingsgruppen ge en stark tillförsikt om kardiovaskulär säkerhet. Gruppen ansåg att det var möjligt att utesluta patienter med hög kardiovaskulär risk i praktiken och att detta även skulle begränsa risken för läkemedelsinteraktion med trombocyttaggregationshämmande medel (eftersom de flesta patienter i dessa grupper skulle få dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling). Förslaget från innehavarna av godkännandet för försäljning att rekommendera en reduktion till 50 mg två gånger dagligen hos vissa subgrupper av patienter välkomnades av gruppen. Generellt sett ansåg gruppen att för en liten grupp av patienter med låg risk för kardiovaskulära komorbiditeter, med begränsande claudicatio intermittens, vilka inte klarar initial träningsrehabilitering eller inte är lämpliga för revaskularisering, kan detta läkemedel fylla en funktion.

Med tanke på alla tillgängliga data om säkerhet och effekt av cilostazol, samt slutsatserna vid mötet i ad hoc-expertgruppen, enades CHMP om ett antal åtgärder, däribland en begränsning av indikationen till andrahandsanvändning hos patienter hos vilka livsstilsförändringar (däribland rökstopp och [övervakade] träningsprogram) och andra lämpliga åtgärder inte har lyckats förbättra claudicatio intermittens-symtomen tillräckligt. CHMP enades också om införande av tre nya kontraindikationer hos patienter med anamnes på svår takyarytmi, patienter som samtidigt behandlas med två eller flera ytterligare trombocyttaggregationshämmande medel/antikoagulantia och patienter med instabil angina pectoris, myokardinfarkt under de senaste sex månaderna eller en koronarintervention under de senaste sex månaderna.

En noggrannare kontroll av behandlingsframgång efter tre månader istället för sex månader, med avsikt att avbryta behandlingen med cilostazol om behandlingseffekten bedöms vara otillräcklig, rekommenderas nu. Dessutom bör cilostazol endast initieras av läkare med erfarenhet av behandling av claudicatio intermittens efter noggrant övervägande av lämpligheten med behandling med cilostazol, tillsammans med andra behandlingsalternativ såsom en revaskularisering.

För att minimera risken för läkemedelsmetabolisminteraktion har varningar införts i produktresumén och det rekommenderas nu att dosen reduceras till 50 mg två gånger dagligen hos patienter som tar läkemedel som hämmar CYP3A4 eller CYP2C19.

Säkerhetsövervakningsåtgärderna bör ökas genom att lämna in periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) var 6:e månad inklusive säkerhetsrapporter som fokuserar på kardiovaskulära oönskade händelser, oönskade händelser avseende blödningar och icke avsedd användning.

För att säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal informeras om korrekt indikation för användning av läkemedlet har innehavaren av godkännandet för försäljning infört följande åtgärder: proaktiv kommunikation till läkare på Otsuka Europes webbplats, omskolning av de medicinska informationsteamerna och säljteamen i de länder där cilostazol säljs. CHMP godkände en kommunikation, dvs. direktinformation till hälso- och sjukvårdspersonal, för att snabbt informera om resultatet av denna granskning.

För att mäta effekten av ovanstående åtgärder har CHMP enats om två studier av läkemedelsanvändning. Den första studien kommer att erhålla utgångsdata med målet att beskriva karakteristika hos nya användare av cilostazol och hur länge cilostazol används, samt mönster för avbrytande. Studien kommer också att ha som målsättning att kvantifiera icke avsedd användning, beskriva doseringsmönster och identifiera medicinska specialiteter för de läkare som förskriver cilostazol. Den andra studien kommer att ha målet att utvärdera effekten av de föreslagna ändringarna i produktresumén, utbildningsinitiativ och andra genomförda riskminimeringsåtgärder när det gäller minskning av icke avsedd användning och hur följsamma förskrivarna är till produktresumén jämfört med utgångsdata. Protokollet för studierna godkändes av CHMP.

Dessutom samtyckte innehavaren av godkännandet för försäljning till att utföra en mekanistisk studie för att ge ytterligare inblick i effekterna på trombocyttaggregation av cilostazol tillsammans med acetylsalicylsyra eller klopido­gre­l och deras konsekvenser på blödningstid. Alltför lång blödningstid under cilostazolbehandling, vilken ligger utanför ett fördefinierat intervall enligt definition i protokollet, kommer att bedömas och lämpliga riskminimeringsåtgärder kommer att föreslås när den slutliga studierapporten är tillgänglig.

Nytta-riskförhållande

Kommittén fann att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller cilostazol för förbättring av maximal gångsträcka och maximal smärtfri gångsträcka för patienter med claudicatio intermittens (IC), vilka inte har smärta i vila och inte uppvisar tecken på perifer vävnadsnekros (perifer artärsjukdom Fontaine stadium II), förblir positivt under normala användningsförhållanden, under förutsättning att överenskomna begränsningar, varningar, ändringar av produktinformationen och riskminimeringsåtgärder beaktas.

Skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för läkemedel innehållande cilostazol.
- Kommittén granskade alla de uppgifter som innehavarna av godkännandet för försäljning tillhandahållit skriftligen och i den muntliga förklaringen, samt resultatet av mötet i den rådgivande ad hoc-expertgruppen.
- Kommittén har granskat alla biverkningsdata och kliniska prövningsdata för cilostazol, i synnerhet kardiovaskulära oönskade händelser och blödningsreaktioner. Även om kliniska prövningsdata inte bekräftade de säkerhetsfarhågor som väcktes av spontan biverkningsrapportering, fann CHMP att risken för blödningar och vissa kardiovaskulära oönskade händelser inklusive takyarytmier inte kan uteslutas hos riskpatienter. CHMP konstaterade också att risken för blödningar var högre hos patienter som samtidigt behandlades med två eller flera ytterligare trombocyttaggregationshämmande medel eller antikoagulantia. Kommittén anser att det med tanke på cilostazols metabolism finns en risk för interaktioner som skulle kunna öka riskerna med cilostazol.
- Mot bakgrund av ovanstående säkerhetsproblem enades kommittén om ett antal riskminimeringsåtgärder, inklusive ändringar av produktinformationen för att förstärka formuleringen i produktinformationen för att minska risken för blödningar, oönskade händelser avseende hjärtat och potentiella läkemedelsinteraktioner (kontraindikation hos riskpatienter, rekommendation om justering av dosen, förstärkning av varningen för att säkerställa lämplighet av behandling med cilostazol). CHMP enades också om införande av åtgärder för att säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal informeras om villkoren för användning av läkemedlet. Slutligen samtyckte kommittén till studier av läkemedelsanvändning för att beskriva karakteristika hos nya användare av cilostazol och hur länge cilostazol används, samt mönster för avbrytande, och därigenom utvärdera effekten av de genomförda riskminimeringsåtgärderna.
- Kommittén anser att nyttan med cilostazol är måttlig, men att en statistiskt signifikant ökning av gångsträckan jämfört med placebo har visats hos patienter med claudicatio intermittens.
- Kommittén anser att vissa patienter kan ha kliniskt relevant nytta av behandling med cilostazol, men med tanke på de befintliga säkerhetsproblemen, ansåg kommittén att det är lämpligt att begränsa användningen till dem som inte har svarat på livsstilsbehandling och rekommenderar att behandling fortsätter endast hos dem som har visat ett betydelsefullt svar inom de första tre månaderna.
- Kommittén fann därför att nytta-riskförhållandet för läkemedel innehållande cilostazol är positivt under normala användningsförhållanden endast vid andrahandsanvändning, för patienter hos vilka livsstilsförändringar och andra lämpliga åtgärder inte har lyckats förbättra claudicatio intermittens-symtomen tillräckligt, och under förutsättning att överenskomna riskminimeringsåtgärder, inklusive ändringar av produktinformationen, beaktas.

Därför rekommenderade CHMP ändring av villkoren för godkännande för försäljning för de läkemedel innehållande cilostazol som hänvisas till i bilaga I, i enlighet med de ändringar av produktresumén, märkningen och bipacksedeln som anges i bilaga III och under förutsättning att de villkor som anges i bilaga IV beaktas.