

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi per la sospensione della commercializzazione e dell'uso dei prodotti presentati dall'EMA

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica sui medicinali contenenti buflomedil (vedere Allegato I)

Il buflomedil è un agente α -1-, α -2-adrenolitico con azione vasoattiva ed emoreologica, che migliora il flusso ematico a livello del microcircolo e l'ossigenazione tissutale. I medicinali contenenti buflomedil sono autorizzati e commercializzati in 12 paesi UE in base alle procedure nazionali e sono stati autorizzati per la prima volta in Francia nel 1974. Il buflomedil è attualmente approvato in Francia per il trattamento "dei sintomi dell'arteriopatia occlusiva periferica (PAOD stadio II) sintomatica". La dose massima giornaliera approvata nei pazienti con funzione renale normale è di 600 mg, mentre nei pazienti con insufficienza renale è di 300 mg. L'impiego di buflomedil secondo tali condizioni è considerato nelle normali condizioni d'uso.

La Francia ha precedentemente condotto indagini di farmacovigilanza e tossicovigilanza in seguito a segnalazioni sugli eventi avversi gravi cardiaci e neurologici associati all'uso di buflomedil. In queste indagini, gli eventi avversi gravi neurologici riportati sono consistiti principalmente in convulsioni, mioclonia e stato epilettico, mentre gli eventi avversi gravi cardiaci sono stati principalmente rappresentati da tachicardia, ipotensione, disturbi del ritmo ventricolare e arresto cardiaco. A seguito di queste indagini, la Francia ha messo in atto diverse azioni regolatorie per ridurre il rischio di eventi avversi associati a buflomedil. Nel dicembre 2010, la Francia ha condotto un'ulteriore valutazione del rapporto rischi-benefici di buflomedil, a seguito della quale l'autorità nazionale competente francese ha sospeso tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio francesi dei medicinali contenenti buflomedil. Di conseguenza, è stata avviata automaticamente una procedura ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche. La procedura è stata avviata durante la riunione del CHMP tenutasi a febbraio 2011.

Discussione sulla sicurezza

Il CHMP ha osservato una revisione dei dati dell'EudraVigilance francese analizzando le segnalazioni spontanee associate al trattamento con buflomedil, allo scopo di identificare i casi di reazioni cardiache e neurologiche alle dosi terapeutiche normali (ad es., massimo 600 mg al giorno per la formulazione in compresse orali). Il CHMP ha inoltre considerato una revisione della banca dati per le relazioni sulla sicurezza riguardanti casi specifici (ICSR) condotta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per identificare i casi di eventi avversi cardiologici e neurologici nelle normali condizioni d'uso, cioè quando la dose non superava la dose giornaliera massima di 600 mg, nei casi di sovradosaggio accidentale oppure nelle situazioni riguardanti pazienti con compromissione renale nota che richiedeva un aggiustamento della dose. Il CHMP ha quindi esaminato una revisione di tutti i dati di sicurezza disponibili riguardanti casi specifici legati al buflomedil, condotta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e basata sui dati di sicurezza post-immissione in commercio ricavati dalla banca dati di sicurezza globale di Abbott Laboratories e dalla banca dati di sicurezza di Amdipharm, dalla letteratura medica pubblicata (mondiale) e da diverse altre fonti, inclusi i centri antiveleni e le autorità regolatorie.

Eventi avversi gravi cardiovascolari e neurologici nelle normali condizioni d'uso

La revisione di EudraVigilance ha identificato 74 casi di eventi avversi associati al buflomedil, con un totale di 35 casi che registravano eventi avversi cardiaci e 39 che registravano eventi avversi neurologici. Da questi casi, sono stati identificati 12 casi totali in cui i pazienti erano stati trattati all'interno del range di dosaggio terapeutico massimo (cioè, fino a 600 mg al giorno) di buflomedil. Si sono verificati 6 casi di eventi avversi gravi cardiovascolari e 6 di eventi avversi gravi neurologici. Sebbene questi 12 casi fossero complicati dalle condizioni cliniche sottostanti e da altre terapie concomitanti, il CHMP ne ha tenuto conto per confermare il rischio di eventi avversi gravi associato all'uso di buflomedil nelle normali condizioni d'uso.

La revisione della banca dati ICSR effettuata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha identificato 33 casi che comprendevano l'uso di una dose massima giornaliera di 600 mg e da questi sono stati recuperati 21 casi di eventi avversi neurologici. Un paziente ha sperimentato convulsioni dopo l'assunzione di due compresse da 300 mg allo stesso tempo invece di una compressa due volte al giorno. Il CHMP era del parere che questi dati mostrassero i rischi associati al buflomedil, considerato il suo margine terapeutico ristretto. Inoltre, sono stati recuperati 32 eventi avversi cardiologici rappresentati più spesso da tachicardia, ipertensione, vampate e ipotensione.

Eventi avversi gravi cardiovascolari e neurologici in pazienti anziani e pazienti con compromissione renale

La revisione della banca dati ICSR effettuata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha identificato 5 casi con dosaggio noto in pazienti anziani per i quali è stato necessario aggiustare il dosaggio. Le reazioni avverse al farmaco riportate erano principalmente gravi e di natura neurologica e cardiovascolare. Oltre a questi 5 casi, ne sono stati identificati altri due legati alla compromissione renale, dove la dose era sconosciuta. Inoltre, la revisione di tutti i dati di sicurezza disponibili riguardanti casi specifici correlati al buflomedil ha identificato 28 casi di sovradosaggio in pazienti anziani (oltre 65 anni di età). Nel 70% dei casi, la dose di buflomedil ricevuta dai pazienti era inappropriata a causa dell'insufficienza renale sottostante. Il CHMP ha inoltre osservato le due inchieste di farmacovigilanza francesi, svolte tra il 1998 ed il 2004 e tra il 2006 ed il 2009, nelle quali rispettivamente 188 e 26 pazienti avevano sperimentato eventi avversi. L'età media era rispettivamente di 70,2 e 71,6 anni.

Sicurezza delle formulazioni iniettabili di buflomedil

Il CHMP ha inoltre effettuato una valutazione separata sulla sicurezza delle formulazioni parenterali di buflomedil, che vengono impiegate in ambiente ospedaliero per il trattamento dell'ischemia cronica grave degli arti inferiori. Il CHMP ha osservato che dei 24 casi riportati (circa il 5% di tutte le reazioni avverse al farmaco registrate nella banca dati del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio) la maggior parte (13 su 24) riguardava casi di sovradosaggio accidentale. Pur riconoscendo la natura iatrogena dei casi riportati, il CHMP ha considerato che questi casi forniscono un'evidenza di supporto per i rischi cardiovascolari e neurologici associati al buflomedil, poiché erano stati osservati eventi avversi nei pazienti con dose giornaliera doppia rispetto alla norma, suggerendo così che i rischi sono associati a sovradosaggi di livelli relativamente bassi. Secondo l'indicazione approvata, la formulazione iniettabile di buflomedil viene impiegata per avviare la terapia della PAOD prima di passare alla terapia orale. Di conseguenza, prendendo in considerazione il rapporto rischi/benefici del buflomedil nelle normali condizioni d'uso, il CHMP ha ipotizzato un passaggio alle formulazioni orali e per questo ha ritenuto opportuno includere il rapporto rischi/benefici del buflomedil iniettabile nell'ambito della discussione generale sul rapporto rischi/benefici del buflomedil.

Conclusioni generali sulla sicurezza

Riassumendo, il CHMP ha concluso che l'uso del buflomedil è associato a una serie di eventi avversi gravi cardiologici (principalmente tachicardia, ipotensione, disturbi del ritmo ventricolare e arresto cardiaco) e neurologici (per lo più convulsioni, mioclonia e stato epilettico), che si verificano nelle normali condizioni d'uso, particolarmente nei pazienti anziani che costituiscono in modo prevalente la popolazione di pazienti interessati dall'indicazione approvata. Tali rischi sono aggravati dal fatto che il buflomedil è una sostanza con indice terapeutico ristretto e che il trattamento con buflomedil richiede un adattamento della dose in base alla funzione renale. Se tale adattamento non avviene correttamente, si determina una tossicità grave e potenzialmente mortale. Ciò desta particolare preoccupazione, poiché i pazienti con vasculopatia periferica hanno probabilità intrinseche di sperimentare una diminuzione della funzione renale dovuta alla natura della loro condizione.

Misure di minimizzazione del rischio

In seguito a una valutazione del PSUR europeo e ad una valutazione rischio/beneficio completa compiuta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a gennaio 2010, quest'ultimo ha proposto una serie di misure per affrontare i problemi identificati. Diverse indicazioni precedentemente registrate nell'UE sono state cancellate e l'indicazione è stata ristretta al *Trattamento sintomatico della vasculopatia periferica cronica (Stadio II) (claudicazione intermittente)*, allineandola con l'RCP francese. È stata inoltre introdotta la necessità di considerare la funzione renale. Il CHMP ha riconosciuto che le variazioni necessarie per attuare il processo di armonizzazione europeo dell'RCP sono tuttora in corso in alcuni paesi, ma ha osservato che il piano di gestione dei rischi proposto da Amdipharm nel maggio 2010 era ampiamente equivalente ai piani già adottati in Francia. Il CHMP ha inoltre osservato che i dati di farmacovigilanza e tossicovigilanza non mostrano alcun miglioramento del profilo di sicurezza di buflomedil nonostante l'attuazione del piano di gestione dei rischi francese nel 2006. Al contrario, è stato osservato un aumento doppio dell'uso improprio rispetto al periodo precedente. Il CHMP ha concluso che, date le analogie tra le misure di minimizzazione dei rischi proposte e quelle adottate in Francia, è possibile trarre conclusioni sull'efficacia delle prime, nonostante la mancata adozione in tutti gli Stati membri e che queste misure sono inadeguate a prevenire la comparsa degli eventi avversi gravi associati al buflomedil.

Il CHMP ha inoltre osservato i risultati dello studio osservazionale Thalès sull'utilizzazione del farmaco, che ha incluso 300.000 pazienti ed è stato condotto per valutare l'impatto sugli schemi di prescrizione delle misure di minimizzazione dei rischi adottate in Francia. Lo studio ha confrontato un periodo di riferimento di 6 mesi precedente la valutazione francese del 2006, con i due periodi di valutazione di 6 mesi seguenti l'adozione delle misure di minimizzazione dei rischi risultanti e la diffusione di una DHPC. Lo studio ha mostrato che circa il 30% dei pazienti con insufficienza renale riceve ancora una dose eccessiva, sebbene sia stata osservata la riduzione di tale valore rispetto al 75% precedente la DHPC. Il CHMP era del parere che, nonostante questa riduzione, la percentuale di pazienti a rischio restasse inaccettabilmente alta. Inoltre, il CHMP ha osservato con preoccupazione che una valutazione iniziale della funzione renale è stata condotta in appena il 20% dei pazienti e che la clearance della creatinina è stata misurata solo nel 17% dei pazienti, nonostante le raccomandazioni dell'RCP. Il CHMP ha concluso che l'impatto delle misure adottate fosse molto debole e che l'impatto previsto delle misure proposte fosse insufficiente ad affrontare adeguatamente i rischi identificati osservati con il buflomedil.

Dopo un chiarimento verbale fornito nel luglio 2011, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di proporre ulteriori misure di minimizzazione del rischio e di identificare l'eventuale presenza di una popolazione ristretta. Il CHMP ha osservato le revisioni aggiuntive proposte per l'RCP, restringendo la popolazione mediante ulteriore restrizione dell'indicazione per la PAOD e rivedendo la dicitura della controindicazione per la compromissione renale grave, al fine di migliorare il rispetto della prescrizione nei casi di insufficienza renale. Il CHMP ha inoltre osservato la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di ridurre le dimensioni della confezione, al fine di minimizzare le conseguenze di un sovradosaggio intenzionale. Il CHMP ha osservato che il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha proposto di ritirare la formulazione in compresse da 300 mg. Il CHMP ha considerato che la proposta di creare un sito Web dedicato al buflomedil avrebbe scarse probabilità di migliorare in modo significativo la consapevolezza dei medici prescrittori, poiché i precedenti strumenti di comunicazione già adottati in Francia non erano riusciti a migliorare il rispetto delle indicazioni e del monitoraggio renale. Per quanto riguarda le ulteriori attività di farmacovigilanza proposte, il CHMP era del parere che segnalare il rilevamento non costituisse più una priorità, poiché oggi i rischi associati al buflomedil sono stati identificati e confermati. Avendo valutato la totalità delle misure di minimizzazione dei rischi proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ha concluso che, dato il rischio elevato associato al buflomedil, soprattutto nei pazienti con funzione renale compromessa e nei pazienti anziani, non è possibile identificare misure per ridurre a un livello accettabile i rischi associati al buflomedil.

Sintesi generale sulla sicurezza e sulle misure di minimizzazione del rischio

Per quanto riguarda la sicurezza, il CHMP ha concluso che l'uso di buflomedil è associato a una serie di eventi avversi gravi cardiologici (principalmente tachicardia, ipotensione, disturbi del ritmo ventricolare e arresto cardiaco) e neurologici (per lo più convulsioni, mioclonia e stato epilettico), che si verificano nelle normali condizioni d'uso, particolarmente nei pazienti anziani che costituiscono in modo prevalente la popolazione di pazienti interessati dall'indicazione approvata. Tali rischi sono aggravati dal fatto che il buflomedil è una sostanza con indice terapeutico ristretto e che il trattamento con buflomedil richiede un adattamento della dose in base alla funzione renale. Se tale adattamento non avviene correttamente, si determina una tossicità grave e potenzialmente mortale. Ciò desta particolare preoccupazione, poiché i pazienti con vasculopatia periferica hanno probabilità intrinseche di sperimentare una diminuzione della funzione renale dovuta alla natura della loro condizione.

Per quanto riguarda le misure di minimizzazione del rischio, il CHMP ha osservato le proposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ma le ha considerate difficilmente sufficienti a prevenire la comparsa di eventi avversi gravi cardiaci e neurologici nelle normali condizioni d'uso e incapaci di ridurre a un livello accettabile i rischi ben identificati di sovradosaggi accidentali e mancato rispetto del monitoraggio della funzione renale associati all'uso di buflomedil. Il CHMP ha osservato che in base all'esperienza francese (compresi i risultati dello studio Thalès e la pubblicazione di *Bruhat et al.*), persistono casi di mancato rispetto della dose raccomandata, mancato aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale e mancato monitoraggio della funzione renale, generando casi di eventi avversi gravi. Ciò risulta inaccettabile per un prodotto il cui unico vantaggio è un livello di efficacia limitato nell'indicazione della vasculopatia periferica degli arti inferiori. Considerato che il piano di gestione dei rischi (RMP) proposto nell'obiettivo della procedura del presente articolo 107 è equivalente al piano francese adottato nel 2006, il CHMP era quindi del parere che fosse possibile trarre conclusioni sull'efficacia

delle misure di minimizzazione dei rischi proposte, nonostante la mancata adozione in tutti gli Stati membri.

Avendo valutato le misure di minimizzazione dei rischi proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ha concluso che, dato il rischio elevato associato a buflomedil, soprattutto nei pazienti con vasculopatia avanzata e/o diabete e sindrome metabolica, nei pazienti con funzione renale compromessa e nei pazienti anziani, non è possibile identificare misure sufficienti per ridurre a un livello accettabile i rischi associati al buflomedil.

Discussione sull'efficacia

Il CHMP ha osservato i dati di efficacia presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, incluso l'ampio studio controllato con placebo LIMB (Limbs International Medicinal Buflomedil) condotto recentemente. Per quanto riguarda lo studio LIMB, i risultati hanno indicato una tendenza verso la diminuzione dei sintomi (deterioramento sintomatico della PAOD, amputazioni), sebbene a fronte di un aumento negli eventi cardiovascolari (IM, ictus, decessi per cause cardiovascolari). Il CHMP ha tuttavia osservato che l'analisi non ha dimostrato una significatività statistica e che i risultati non consentono quindi di confermare una riduzione statisticamente significativa nell'endpoint primario combinato rispetto al placebo. Nel complesso, il CHMP ha ritenuto limitati i dati clinici presentati a supporto dell'efficacia del buflomedil. Di conseguenza, sebbene l'efficacia resti largamente invariata sin dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, il CHMP era del parere che l'evidenza disponibile non confermasse un'efficacia clinica significativa del buflomedil sugli eventi cardiovascolari e sulla distanza percorsa camminando.

Valutazione complessiva del rapporto rischi-benefici

Per quanto riguarda la sicurezza, il CHMP ha concluso che l'uso di buflomedil è associato a una serie di eventi avversi gravi cardiologici (principalmente tachicardia, ipotensione, disturbi del ritmo ventricolare e arresto cardiaco) e neurologici (per lo più convulsioni, mioclonia e stato epilettico), che si verificano nelle normali condizioni d'uso, particolarmente nei pazienti anziani che costituiscono in modo prevalente la popolazione di pazienti interessati dall'indicazione approvata. Tali rischi sono aggravati dal fatto che il buflomedil è una sostanza con indice terapeutico ristretto e che il trattamento con buflomedil richiede un adattamento della dose in base alla funzione renale. Se tale adattamento non avviene correttamente, si determina una tossicità grave e potenzialmente mortale. Ciò desta particolare preoccupazione, poiché i pazienti con vasculopatia periferica hanno probabilità intrinseche di sperimentare una diminuzione della funzione renale dovuta alla natura della loro condizione. Sono state anche reiterate le preoccupazioni riguardanti il rapido deterioramento della funzione renale in questi pazienti, che richiede un monitoraggio regolare e frequente.

Il CHMP ha valutato l'impatto delle misure di minimizzazione del rischio precedentemente adottate in Francia, consistenti principalmente nelle revisioni dell'RCP e della comunicazione, osservando l'estensione proposta di queste misure agli altri Stati membri. Tuttavia, il CHMP ha considerato che le misure di minimizzazione del rischio proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sarebbero difficilmente in grado di ridurre a un livello clinicamente accettabile gli eventi avversi gravi cardiaci e neurologici associati all'uso del buflomedil.

Inoltre, il CHMP ha osservato un'evidenza dell'efficacia clinica limitata del buflomedil, come dimostrato in recenti studi clinici.

In conclusione, tenendo conto degli eventi avversi gravi cardiaci e neurologici associati all'uso dei medicinali contenenti buflomedil nelle normali condizioni d'uso, l'evidenza di un'efficacia clinica limitata che è insufficiente a compensare i rischi associati sull'uso di buflomedil e i problemi stabiliti relativi all'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio, il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti buflomedil non sia positivo nelle normali condizioni d'uso.

Motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerando che:

- Il comitato ha osservato che è stata riportata una serie di eventi avversi gravi cardiaci e neurologici associati all'uso di buflomedil nelle normali condizioni d'uso, soprattutto nei pazienti anziani.

- Il comitato ha osservato che, in questo contesto, l'indice terapeutico ristretto del buflomedil è un problema maggiore, poiché i pazienti con vasculopatia periferica trattati con buflomedil hanno probabilità intrinseche di sperimentare una riduzione della funzione renale, data la natura della loro condizione.
- Il comitato ha sollevato riserve sul rapido deterioramento della funzione renale nei pazienti con vasculopatia periferica, che richiede un monitoraggio regolare e frequente.
- Il comitato ha considerato, in base alla valutazione dell'impatto delle misure di minimizzazione del rischio già adottate in alcuni Stati membri e della letteratura pubblicata, che le misure di minimizzazione del rischio proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sarebbero in grado di ridurre adeguatamente a un livello clinicamente accettabile i rischi di eventi avversi gravi.
- Il comitato ha considerato che i medicinali contenenti buflomedil hanno mostrato solo un'efficacia limitata nel trattamento sintomatico della vasculopatia periferica cronica.
- Considerati i dati disponibili, il comitato ha quindi concluso che i rischi di eventi avversi gravi cardiaci e neurologici associati all'uso dei medicinali contenenti buflomedil nel trattamento sintomatico della vasculopatia periferica e nelle normali condizioni d'uso prevalgono sui limitati benefici.
- Il comitato ha quindi considerato che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti buflomedil non è positivo nelle normali condizioni d'uso.

Di conseguenza, il CHMP ha raccomandato alla Commissione europea la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti buflomedil elencati nell'Allegato I del parere in tutti gli Stati membri UE interessati. Tale parere sostituisce quello sulle misure temporanee adottato il 4 luglio 2011.

Per quanto riguarda la revoca della sospensione, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono fornire dati convincenti per identificare una popolazione dove i benefici del buflomedil prevalgono chiaramente sui relativi rischi identificati (vedere Allegato III).