

**ANEXA**

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE ALE REFUZULUI PREZENTATE DE EMEA**

## REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU IMPULSOR

Impulsor conține milnacipran, o substanță activă cunoscută care aparținând clasei de inhibitori ai recaptării norepinefrinei și serotoninei (IRNS), care își exercită efectele prin inhibarea preferențială a recaptării NE în locul 5-HT. Indicația revendicată constă în tratamentul sindromului fibromialgiei.

### Calitatea

Au fost prezentate în mod satisfăcător informații referitoare la dezvoltarea, fabricarea și controlul substanței active milnacipran clorhidrat și produsului medicamentos Impulsor 25 mg, 50 mg și 100 mg capsule tari. Rezultatele obținute au indicat un proces adecvat de fabricare și stabilitatea produsului medicamentos.

### Farmacologie și toxicologie non-clinică

Testarea toxicității orale acute a demonstrat că milnacipranul este moderat toxic. Valorile DL50 au fost de 240 mg/kg, p.o., și 36 mg/kg, i.v., la șoareci, și de 228 mg/kg, p.o., și 51,2 mg/kg, i.v., la șobolani. Principalele semne clinice au inclus convulsii, hipoactivitate și prostrație.

În studiile subcronice, principalul organ afectat a fost ficatul. Au fost observate creșteri ușoare până la moderate ale greutății ficatului și/sau hipertrofie centrolobulară hepatocelulară. Aceste transformări nu au implicat modificări biochimice adverse sau histologice majore. La doze mai mari decât concentrația la care nu se observă reacții adverse (NOAEL), s-a observat, în principal, hipertrofie hepatocitară cu vacuolizare, predominant în zona centrolobulară, uneori cu o ușoară acumulare lipidică, dar fără efecte semnificative asupra enzimelor hepatice.

Milnacipran nu a demonstrat un potențial cancerigen, genotoxic, embriotoxic, teratogen, fototoxic sau imunotoxic în studiile preclinice.

Studiile toxicocinetice demonstrează că milnacipranul se absoarbe cu ușurință și nu prezintă o acumulare majoră.

### Eficacitatea

Eficacitatea milnacipranului în sindromul fibromialgiei (SFM) a fost evaluată în opt studii clinice de eficacitate: 1 studiu de fază II, în dublu orb, controlat prin placebo, 4 studii pivot de fază III, în dublu orb, controlate prin placebo și 3 studii de extensie pe termen lung, de fază III, în dublu orb.

Obiectivul principal al studiilor pivot a fost de a evalua eficacitatea milnacipran administrat în doze de 200 mg/zi (BID – de două ori pe zi) și (de asemenea, de 100 mg/zi (BID) în studiile americane), în comparație cu placebo pentru întregul complex al sindromului fibromialgiei, incluzând durere, efecte fizice și emoționale.

În ceea ce privește analizele primare ale celor trei studii pivot (studiul FMS031: analize post-hoc), ameliorarea statistic semnificativă ar putea fi demonstrată în cadrul criteriului compus principal pentru tratamentul cu milnacipran 200 mg/zi și parțial și pentru tratamentul cu 100 mg/zi după reperul de 3 luni. Cu toate acestea, în ceea ce privește criteriile principale de evaluare a eficacității și analizele suplimentare ale populației cu răspuns la tratament, efectul clinic a fost modest, inconstant și cu relevanță îndoielnică. Inițial, studiul FMS031 nu a demonstrat un efect statistic semnificativ pentru indicația revendicată de tratament al durerii în fibromialgie și tratament al sindromului fibromialgiei la niciuna din doze. Deși semnificația statistică a fost observată pentru o analiză post-hoc sugerată de FDA după elaborarea a 3 modificări ale analizei

predefinite, acest studiu nu furnizează dovezi viabile ale eficacității. Analizele de sensibilitate nu au confirmat în mod sistematic viabilitatea ameliorărilor. Analize suplimentare ale criteriilor principale de evaluare, precum și analize ale altor variabile de eficacitate secundare au arătat o tendință spre un efect superior în cazul tratamentului cu milnacipran, în lipsa unei concordanțe stricte cu parametrii de rezultat primari.

Analizele prezentate și explicațiile suplimentare acordate de solicitant nu sunt considerate acceptabile pentru demonstrarea unui beneficiu constant și clinic relevant pentru pacienți în materie de ameliorare a durerii și ameliorare funcțională. Aceasta a avut legătură cu tratamentul cu milnacipran la doze de 100 mg/zi, dar, în special, la doze de 200 mg/zi. Întrucât nu a existat un efect convingător în cazul dozei mai mari (200 mg/zi), rezultatele studiului pentru doza de tratament mai mică (100 mg/zi) prezintă o relevanță îndoielnică. Studiile prezentate nu au oferit răspunsul la întrebarea dacă cea mai bună abordare o reprezintă dozajul o dată pe zi sau de două ori pe zi. Prin urmare, răspunsul în funcție de doză nu a fost complet definit, iar doza optimă nu a fost stabilită.

Analizele suplimentare prezentate, stratificate după pacienți bărbați și femei, nu au demonstrat efecte semnificative și clinic relevante în cazul populației masculine.

A fost efectuat doar un singur studiu la populația europeană pentru demonstrarea eficacității pe termen scurt. Au fost indicate mai multe neconcordanțe metodice între acest studiu și 2 studii pivot din SUA. Solicitantul nu a furnizat nicio explicație adecvată pentru justificarea suficientă a acestor neconcordanțe. Pe baza acestor discrepanțe, datele comasate sunt considerate nesigure pentru demonstrarea eficacității. Trebuie reținut că, în pofida unei tendințe a efectului, unul din cele trei studii a eșuat la analizele sale primare. Acest lucru trebuie avut în vedere în momentul aprecierii valorii analizelor comasate prezentate de solicitant.

Întrucât medicamentul testat prezintă proprietăți antidepresive, trebuie să fie clar faptul că amploarea observată a efectului nu poate fi pusă pe seama unei dispoziții ameliorate. Nu se poate evalua în prezent, pe baza datelor prezentate, dacă efectul tratamentului în fibromialgie este independent de ameliorările simptomelor depresive. Cu toate acestea, pare să existe o legătură între efectul medicamentului și dispoziție.

Eficacitatea pe termen lung a milnacipranului nu a fost demonstrată convingător în rândul populației americane. Discuția privind menținerea efectului s-a bazat pe studii care au fost efectuate exclusiv în Statele Unite. Valabilitatea externă a acestor dovezi, încă discutabile, pentru populația UE este incertă întrucât există evident diferențe de atitudine față de fibromialgie, de tratament și de percepție a bolii și percepție a eficacității. Din acest motiv, este necesar să se obțină dovezi de menținere a eficacității de la populația UE.

Prin răspunsul la lista de probleme nerezolvate din ziua 180, solicitantul a prezentat studiul GE 304, un studiu necontrolat de lungă durată, conceput să evalueze siguranța pe termen lung a milnacipranului în tratamentul FM în cursul a 12 luni de expunere la dozele țintă de 100, 150 și 200 mg/zi. Eficacitatea pe termen lung (inclusiv durabilitatea eficacității) a acestor doze de milnacipran în materie de ameliorare a durerii, îmbunătățire a evaluărilor globale ale pacienților cu privire la schimbarea și ameliorarea simptomelor asociate ale FM a fost studiată ca obiectiv secundar. Studiul a fost efectuat în regim dublu-orb. Numărul pacienților retrași din studiu a fost mare, în special din cauza reacțiilor adverse, eșecului terapeutic și deciziei pacientului. În general, din datele prezentate se poate observa un efect modest al milnacipranului la pacienții cu fibromialgie. A existat o tendință spre un efect superior la punctul final pentru doza de 200 mg. Cu toate acestea, având în vedere absența unui grup de control cu placebo, relevanța clinică a efectelor estimate nu este clar inteligibilă. Având în vedere că obiectivul principal a fost evaluarea siguranței pe termen lung și că lipsește un control prin placebo, studiul GE 304 are doar valoare auxiliară pentru evaluarea eficacității milnacipranului în tratamentul fibromialgiei. Sunt în continuare considerate necesare date pe termen lung de la populația europeană.

## **Siguranța**

Din baza de date de siguranță, toate reacțiile adverse raportate în studiile clinice și în experiența post-punere pe piață au fost incluse în Rezumatul caracteristicilor produsului.

Având în vedere proprietățile farmacologice ale milnacipranului ca inhibitor al recaptării serotoninei și noradrenalinei, nu este nimic neașteptat în profilul RA. Efectele de clasă includ creșteri ale tensiunii arteriale și ritmului cardiac, potențiale interacțiuni cu IMAO, sindrom serotoninic și creșterea nivelurilor aminotransferazelor.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în studiile la pacienți cu SFM au fost greață, dureri de cap, constipație, hiperhidroză și bufeuri de căldură, iar tipologia nu pare foarte diferită în comparație cu profilul reacțiilor adverse la pacienții tratați cu milnacipran pentru TDM.

Au existat întreruperi de tratament semnificativ mai crescute din cauza reacțiilor adverse la grupul de pacienți cu milnacipran față de cel cu placebo, cu o dependență clară de doză în ceea ce privește greața, durerile de cap, hiperhidroza, insomnia, ritmul cardiac accelerat, vărsăturile, constipația și durerile abdominale. Profilul reacțiilor adverse în studiul MLN-MD-O3 de 12 săptămâni, prezentat sub forma unui raport pe scurt împreună cu răspunsul la lista de probleme nerezolvate din ziua 180, nu a diferit de datele pe termen scurt raportate în prealabil. Nu au fost raportate reacții adverse urinare în acest studiu.

Profilul de siguranță observat în studiul european pe termen lung F02207 GE 3 04, prezentat împreună cu răspunsul la lista de probleme nerezolvate din ziua 180, a fost satisfăcător și nu s-au observat reacții adverse și/sau rezultate de siguranță neașteptate în cazul administrării cronice de milnacipran pentru tratamentul FM. Datele nu au confirmat o dependență de doză pe termen lung a reacțiilor adverse.

Rata de abandon însă este considerată a fi ridicată (39,5%). 28,6% din pacienți au prezentat RA care au dus la întreruperea tratamentului.

Milnacipranul acționează prin modularea neurotransmisiei noradrenergice și poate cauza, prin urmare, modificări ale tensiunii arteriale și ritmului cardiac și o predispoziție spre reacțiile adverse cardiovasculare.

Incidența crescută a TA sistolice și diastolice ridicate și incidența crescută a ritmului cardiac accelerat sunt bine documentate în cazul milnacipran.

Există dovezi că fibromialgia este asociată independent cu un risc crescut de evenimente BCV. Hipertensiunea preexistentă și tratamentul fibromialgiei măresc acest risc.

Prin urmare, a fost aplicată o contraindicație la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau cu un risc identificat foarte ridicat de aritmie cardiacă gravă (de exemplu, cei cu disfuncție ventriculară stângă semnificativă, clasa NYHA III/IV), hipertensiune necontrolată, boală cardiacă coronariană severă sau instabilă, deoarece aceste afecțiuni preexistente pot fi agravate de creșterea tensiunii arteriale sau a ritmului cardiac. De asemenea, acestea ar trebui incluse în planul de management al riscurilor.

Pe baza celor de mai sus, CHMP a considerat, la 23 iulie 2009, că raportul risc/beneficiu al Impulsor pentru tratamentul sindromului fibromialgiei este nefavorabil și a recomandat refuzul autorizației de punere pe piață din următoarele motive:

1. Există o lipsă de dovezi viabile privind eficacitatea pe termen scurt, în special la doza recomandată de 100 mg/zi. De asemenea, efectul observat nu a fost demonstrat în mod convingător a fi clinic semnificativ.
2. Menținerea efectului a fost demonstrată insuficient în studii concepute în mod corespunzător cu relevanță pentru populația UE.

3. Rezultatele studiilor din SUA nu pot fi extrapolate la populația UE, ținând cont de diferențele dintre proceduri.
4. Profilul de siguranță, deși bine caracterizat, nu este considerat a fi surclasat de către beneficii, având în vedere lipsa de dovezi viabile privind eficacitatea.
5. Datorită motivelor de îngrijorare exprimate mai sus, nu se poate accepta un rezumat satisfăcător al caracteristicilor produsului în acest stadiu.

### **PROCEDURA DE REEXAMINARE**

La 24 septembrie 2009, solicitantul a furnizat motive detaliate pentru reexaminarea motivelor de refuz, prezentându-și argumentul în sprijinul reexaminării.

În urma unei cereri din partea solicitantului, CHMP a consultat, de asemenea, Grupul științific consultativ (SAG) pentru neuroștiințe clinice cu privire la motivele procedurii de reexaminare. CHMP a primit raportul SAG și l-a luat în considerare în formularea avizului său.

Solicitantul a acordat, de asemenea, o explicație verbală în cadrul reuniunii CHMP din noiembrie 2009.

În ceea ce privește primul motiv de refuz, solicitantul a argumentat că programul de dezvoltare clinică desfășurat cu milnacipran este cuprinzător și a inclus atât studii mecanistice (preclinice și clinice), cât și un program complet de eficacitate/siguranță; prin urmare, solicitantul estimează că dimensiunea și compoziția acestui program sunt suficiente pentru a asigura o demonstrație adecvată a eficacității și siguranței. În toate studiile, eficacitatea milnacipranului a fost evaluată într-un mod cuprinzător și adecvat: rezultatele clinice au evaluat diferitele simptome de fibromialgie utilizând rezultate validate raportate de pacient.

Problema relevanței clinice a rezultatelor observate a fost considerată principala obiecție ridicată de CHMP și este deosebit de importantă pentru fibromialgie, în care un număr de intervenții par să aibă un oarecare efect, dar răspunsul la orice modalitate de tratament individuală pare să fie inadecvat.

CHMP și-a exprimat, de asemenea, un motiv de îngrijorare legat de demonstrarea menținerii efectului (al doilea motiv de refuz). Solicitantul a prezentat o analiză repetată a datelor pentru a confirma efectul pe termen lung al tratamentului cu milnacipran și a propus o indicație restrânsă, care să se limiteze la managementul pe termen scurt al sindromului fibromialgiei la adulți, cu posibilitatea continuării tratamentului la pacienții care răspund după 3 luni de tratament. CHMP a considerat că eficacitatea pe termen lung a milnacipranului în fibromialgie este insuficient demonstrată, deoarece aceste date erau necontrolate, și că ar putea exista posibilitatea unui efect de sevraj.

În ceea ce privește extrapolarea rezultatelor studiilor americane la populația UE (al treilea motiv de refuz), DAPP a oferit justificări legate de similaritățile dintre caracteristicile demografice ale pacienților și rezultatele de eficacitate ale studiilor derulate în ambele regiuni (SUA și UE). Acest lucru este recunoscut, dar CHMP a considerat totuși că sindromul fibromialgiei prezintă particularități unice în care condițiile locale, percepțiile și accesul la intervenții medicale suplimentare capătă relevanță specială. Prin urmare, în acest context, sunt necesare date viabile de

eficacitate (și siguranță) pentru UE, iar rezultatele din alte regiuni (respectiv, datele din SUA) trebuie considerate auxiliare.

Cu privire la cel de-al patrulea motiv de refuz, CHMP a fost de acord cu solicitantul că profilul de siguranță pe termen lung al milnacipranului este suficient de bine cunoscut, iar principalele riscuri sunt în prezent identificate în mod rezonabil. Acest lucru nu atrage după sine absența riscului pentru acei pacienți care sunt tratați cu acest produs medicamentos. Prin urmare, doar o evaluare clar pozitivă a eficacității ar fi putut surclasa riscurile potențiale ale unui tratament pe termen lung semnificativ. CHMP a considerat acest punct nerezolvat.

### **Concluzii generale privind motivele de reexaminare**

CHMP a evaluat toate motivele detaliate de reexaminare și argumentațiile prezentate de solicitant și a analizat punctele de vedere ale SAG.

O dată cu motivele de reexaminare, solicitantul și-a reiterat poziția cu privire la deficiențele identificate în evaluarea CHMP și a prezentat discuții suplimentare privind punctele care constituie motivele de refuz ale CHMP. Solicitantul a propus o indicație limitată la managementul pe termen scurt al sindromului fibromialgiei la adulți.

Cu toate acestea, CHMP a susținut că estimarea amplitudinii efectului nu este încurajatoare. Acest lucru este valabil nu numai pentru evaluarea durerii, ci și pentru evaluarea funcțională.

Prin urmare, CHMP a concluzionat că până și pentru această indicație limitată, evaluarea raportului risc/beneficiu al milnacipranului rămâne negativă, întrucât amplitudinea efectului este considerată modestă și cu relevanță clinică îndoielnică. Acest efect redus pe termen scurt nu este considerat suficient pentru a obține o indicație la o afecțiune cronică fără a fi justificat prin date viabile pe termen lung.

Prin urmare, CHMP a considerat că motivele de refuz inițiale se mențin în continuare.



## **MOTIVE ALE REFUZULUI**

Întrucât:

- Există o lipsă de dovezi viabile privind eficacitatea pe termen scurt, în special la doza recomandată de 100 mg/zi. De asemenea, efectul observat nu a fost demonstrat în mod convingător a fi clinic semnificativ;
- Menținerea efectului a fost demonstrată insuficient în studii concepute în mod corespunzător cu relevanță pentru populația UE;
- Rezultatele studiilor din SUA nu pot fi extrapolate la populația UE, având în vedere diferențele dintre proceduri;
- Profilul de siguranță, deși bine caracterizat, nu este considerat a fi surclasat de către beneficii, având în vedere lipsa de dovezi viabile privind eficacitatea;
- Ca urmare a motivelor de îngrijorare exprimate mai sus, nu se poate accepta un rezumat satisfăcător al caracteristicilor produsului în acest stadiu.

Luând în considerare motivele de îngrijorare exprimate mai sus, CHMP a recomandat refuzul acordării autorizației de punere pe piață pentru Impulsor.