

Bilag II

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Som følge af en hasteprocedure i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF i 2003 (EMA/H/A-107i/1363) blev markedsføringstilladelserne for flupirtin-holdige lægemidler ændret, således at der blev indført restriktioner og risikominimerende foranstaltninger på grund af risikoen for leverskade. I 2017 viste resultaterne af en række observationsundersøgelser, der var blevet pålagt som følge af denne hasteprocedure, at der var en lav grad af kompliance med de godkendte anvendelsesbetingelser for flupirtin-holdige lægemidler og mere præcist med de førnævnte restriktioner og risikominimerende foranstaltninger. Derudover blev der i EudraVigilance-databasen fortsat indberettet tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade, herunder alvorlige tilfælde, hvor flupirtin-holdige lægemidler blev angivet som formodede eller interagerende produkter.

I lyset af de nylige undersøgelsesresultater, og da der fortsat indberettes tilfælde af leverskade, fandt den tyske nationale kompetente myndighed (BfArM), at betydningen af risikoen for leverskade på benefit/risk-forholdet for disse lægemidler og relevansen af de relaterede risikominimerende foranstaltninger bør gennemgås.

På baggrund af lægemiddelovervågningsdata indledte BfArM derfor den 19. oktober 2017 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv nr. 2001/83/EF og bad PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for flupirtin-holdige lægemidler og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC vedtog den 8. februar 2018 en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CMDh i overensstemmelse med artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Flupirtin er en "selektiv neuronal kaliumkanalåbner", der virker ved at åbne Kv7-kaliumkanaler, hvilket medfører funktionel N-methyl-D-aspartat-receptorantagonisme. Der er desuden beskrevet en fremmede virkning på gammaaminobutansyre-A-receptorer.

I 2013 blev der indledt en hasteprocedure i henhold til artikel 107i i direktiv 2001/83/EF (EMA/H/A-107i/1363) som følge af den øgede indberetning af levertoksiske reaktioner i forbindelse med flupirtin. På grundlag af gennemgangen af de tilgængelige data på daværende tidspunkt konkluderede PRAC, at flupirtin er forbundet med en øget risiko for levertoksicitet. På det tidspunkt vurderede PRAC, at benefit/risk-forholdet fortsat ville være positivt ved behandling af akutte smerter, når behandling med andre analgetika (f.eks. nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler, svage opioider) er kontraindiceret, forudsat at en række risikominimerende foranstaltninger blev gennemført. Disse omfattede restriktion af den maksimale behandlingsvarighed til to uger, en kontraindikation hos patienter, der har eksisterende leversygdom eller samtidigt tager et andet lægemiddel, der er kendt for at medføre leverskade, samt ugentlig overvågning af leverfunktionen. Disse foranstaltninger blev kommunikeret i et direkte brev til de relevante sundhedspersoner, og der blev udarbejdet informationsmateriale for at informere ordinerende læger og patienter om risikoen og de foranstaltninger, der blev taget for at minimere den. Indehaverne af markedsføringstilladelse blev pålagt at gennemføre en undersøgelse af lægemiddelanvendelsen (DUS) for at karakterisere ordineringspraksis og en sikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PASS) for at vurdere virkningen af de risikominimerende aktiviteter.

PRAC vurderede alle nylige, tilgængelige data for sikkerhed og virkning, herunder oplysninger fra indehaverne af markedsføringstilladelse om tilfælde af leverskade, resultater af de førnævnte observationsundersøgelser (DUS og PASS), data fra EudraVigilance-databasen og den videnskabelige litteratur, i sammenhæng med de data, der var gennemgået i den tidligere artikel 107i-procedure.

PRAC er af den opfattelse, at de nylige resultater af undersøgelserne understøtter flupirtins virkning ved håndtering af akutte (nociceptive) smerter (milde, moderate og svære) som tidligere påvist i kliniske undersøgelser. Det blev bemærket, at der ikke var fundet nogen medicinske retningslinjer, der anbefaler brugen af flupirtin i en smerterelateret indikation.

Data fra spontane indberetninger og litteraturen bekræfter risikoen for uforudsigelig og potentielt dødelig leverskade ved brug af flupirtin-holdige lægemidler. Siden forrige gennemgang er der indberettet tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade, herunder tilfælde af akut leversvigt, levertransplantation og dødsfald. Der er også indberettet alvorlige tilfælde efter gennemførelsen af de relaterede risikominimerende foranstaltninger. PRAC vurderede, at de nylige sikkerhedsdata bekræftede den kendte risiko for uforudsigelig og potentielt dødelig leverskade.

På trods af deres begrænsninger har de 6 gennemførte observationsundersøgelser konsekvent vist en væsentlig mangel på kompliance med de krævede foranstaltninger til minimering af risikoen for levertoksicitet. Desuden viser de enkelte indberetninger af lever- og galdevejstoksicitet en væsentlig andel af tilfælde af manglende compliance med sikkerhedsrestriktionerne.

Selvom brugen af flupirtin-holdige lægemidler er faldet, konkluderede PRAC, at de gennemførte foranstaltninger ikke har været tilstrækkeligt effektive til at minimere risikoen for levertoksicitet til et acceptabelt niveau.

PRAC drøftede, om yderligere risikominimerende foranstaltninger kunne minimere risikoen for levertoksicitet i tilstrækkelig grad. Dette skulle omfatte yderligere materialer til oplysning om de tidligere foranstaltninger, reduktion af pakningsstørrelsen og introduktion af en ny advarsel vedrørende genetiske risikofaktorer. I betragtning af den utilstrækkelige effekt af de tidligere foranstaltninger, manglen på risikofaktorer, der er tilstrækkeligt følsomme til at forudsige risikoen for levertoksicitet, og det kliniske miljø, hvori disse lægemidler anvendes, var PRAC ikke i stand til at identificere yderligere foranstaltninger, der kunne sikre en effektiv minimering af risikoen for levertoksicitet ved brug af flupirtin-holdige lægemidler. I betragtning af den manglende mulighed for at minimere risikoen for leverskade tilstrækkeligt konkluderede PRAC derfor, at denne risiko opvejer fordelene ved flupirtin til behandling af akutte smerter, når behandling med andre analgetika er kontraindiceret. PRAC kunne desuden ikke identificere nogen betingelser, der, selvom de blev opfyldt på et senere tidspunkt, kunne påvise et positivt benefit/risk-forhold for disse lægemidler i deres nuværende indikation. CHMP anbefaler derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for flupirtin-holdige lægemidler.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

PRAC fremsætter sin anbefaling ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede sagen som følge af data fra bivirkningsovervågning af flupirtin-holdige lægemidler i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF (se bilag I).
- PRAC gennemgik alle nylige, tilgængelige data for sikkerhed og virkning, herunder oplysninger fra indehaverne af markedsføringstilladelse om tilfælde af leverskade, resultater af observationsundersøgelser, data fra EudraVigilance-databasen og den videnskabelige litteratur, i sammenhæng med de data, der var gennemgået i den tidligere procedure EMEA/H/A-107i/1363, og i forhold til risikoen for levertoksicitet ved flupirtin-holdige lægemidler.
- PRAC vurderede, at der ikke er nye væsentlige oplysninger om den dokumenterede virkning af flupirtin ved behandling af akutte (nociceptive) smerter (milde, moderate og svære).
- PRAC konkluderede, at sikkerhedsdataene bekræfter, at brugen af flupirtin-holdige lægemidler er forbundet med en risiko for uforudsigelig og potentielt dødelig leverskade.

- I lyset af de nye indberetninger af leverskade og sammenholdt med resultaterne af observationsundersøgelser, der indikerer en meget lav grad af kompliance med de foranstaltninger, der blev anbefalet i 2013 for at minimere risikoen for levertoksicitet, konkluderede PRAC, at disse foranstaltninger ikke har været tilstrækkeligt effektive til at minimere risikoen for levertoksicitet.
- PRAC drøftede yderligere risikominimerende foranstaltninger og konkluderede, at der ikke findes nogen gennemførlige foranstaltninger, der kan sikre en effektiv minimering af risikoen for levertoksicitet til et acceptabelt niveau, og at denne risiko opvejer fordelene ved flupirtin ved behandling af akutte smerter, når behandling med andre analgetika er kontraindiceret.
- Derudover har PRAC ikke kunnet identificere nogen betingelser, der, selv hvis de blev opfyldt, kan påvise et positivt benefit/risk-forhold for flupirtin-holdige lægemidler i deres aktuelle indikationer.

Udvalget vurderer som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for flupirtin-holdige lægemidler ikke længere er positivt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler udvalget derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for flupirtin-holdige lægemidler.

CMDh's indstilling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Overordnet konklusion

CMDh vurderer som følge heraf, at flupirtin-holdige lægemidler er skadelige, og at deres benefit/risk-forhold ikke er positivt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler CMDh derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelserne for flupirtin-holdige lægemidler.