

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA REVOCA DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI LUMIRACOXIB (cfr. allegato I)

Lumiracoxib è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) che appartiene al gruppo degli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 (COX-2) indicati per la terapia sintomatica dell'osteoartrosi di ginocchio e anca.

I medicinali contenenti 100 mg di lumiracoxib sono stati autorizzati nel Regno Unito nel 2003 e successivamente in alcuni Stati membri dell'UE tramite la procedura di mutuo riconoscimento (vedi nell'allegato I l'elenco dei medicinali contenenti lumiracoxib autorizzati nell'UE). Essi sono disponibili con i nomi di fantasia Frexocel, Hirzia, Prexige e Stellige, sotto forma di compresse rivestite da somministrare per via orale.

Il 9 novembre 2007 l'autorità competente del Regno Unito (MHRA) ha emesso un allerta rapida per informare gli Stati membri, l'EMA e la Commissione europea, ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, della sua intenzione di sospendere le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti lumiracoxib all'interno del proprio Stato membro. Nella sua valutazione, l'MHRA ha concluso che lumiracoxib, alla dose di 100 mg, era associato a un aumento del rischio di epatotossicità.

Il CHMP ha discusso la questione nel corso della riunione plenaria del novembre 2007. È stata quindi avviata la procedura ai sensi dell'articolo 107, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche.

Sicurezza

Dagli studi clinici sono emerse prove che lumiracoxib si associa a un maggior rischio di reazioni avverse epatiche rispetto a naprossene, ibuprofene e celecoxib. Inoltre, sono pervenute alcune segnalazioni spontanee relative ad alterazioni epatiche associate all'utilizzo di lumiracoxib (in totale 181, fino al 15 novembre 2007), comprese 74 segnalazioni di reazioni considerate gravi e ricondotte all'uso di lumiracoxib. Benché la maggior parte di questi eventi fosse stata segnalata per le dosi di 200 o 400 mg, non sono mancate le segnalazioni anche per la dose di 100 mg, che è quella approvata nell'UE. Non è possibile stimare in modo affidabile l'entità del rischio sulla base delle percentuali di segnalazioni spontanee. I dati disponibili (risultati di studi clinici e segnalazioni spontanee) suggeriscono un effetto dipendente dalla dose e probabilmente dalla durata della terapia, sebbene alcuni episodi (anche alla dose di 100 mg) siano stati osservati dopo un trattamento di breve durata.

È riconosciuto il fatto che lumiracoxib 100 mg una volta al dì offre una maggiore sicurezza gastroenterica rispetto a naprossene 1000 mg e ibuprofene 2400 mg. Tuttavia, non è noto ed è discutibile se questi vantaggi si possano mantenere qualora il FANS venga associato a un inibitore di pompa protonica o nei pazienti trattati contemporaneamente con acido acetilsalicilico a basse dosi. Non è stato dimostrato alcun vantaggio gastroenterico di lumiracoxib rispetto a celecoxib, un altro inibitore della COX-2.

Attualmente sono in vigore alcune misure per la riduzione del rischio, tra cui la controindicazione nei pazienti con epatopatie in atto o pregresse o trattati con altri farmaci epatotossici, oltre alla raccomandazione di controllare gli esami di funzionalità epatica al basale e durante la terapia. Le informazioni disponibili (basate sulle ultime analisi delle segnalazioni di reazione avversa) suggeriscono, tuttavia, che le attuali prescrizioni sul monitoraggio e le altre misure di riduzione del rischio sono inadeguate per garantire a sufficienza la sicurezza del paziente.

Ulteriori misure di riduzione del rischio, proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, comprendevano la diminuzione della dimensione della confezione a 2 settimane di trattamento, l'introduzione di un registro di trattamento e uno studio epidemiologico di coorte a lungo

termine. Questa breve durata della terapia non è però compatibile con un trattamento efficace di una patologia cronica (osteoartrosi di ginocchio e anca) e, considerando le caratteristiche della malattia, si renderebbe necessaria una nuova somministrazione di lumiracoxib. È importante sottolineare che non è noto l'intervallo tra i periodi di trattamento e la frequenza del controllo degli esami di funzionalità epatica necessario per garantire a sufficienza un utilizzo sicuro. Inoltre, il rischio di un utilizzo fuori scheda tecnica e dell'uso di dosi maggiori rispetto a quelle approvate, per periodi più lunghi rispetto a quanto raccomandato, ha sollevato ulteriori preoccupazioni a causa della dose potenziale e dell'aumento del rischio in rapporto alla durata della terapia. In conclusione, le restrizioni proposte di recente non sono considerate sufficientemente rassicuranti per prevenire il rischio di reazioni avverse epatiche quali quelle per le quali sono state inviate segnalazioni spontanee.

Rapporto rischi/benefici

Lumiracoxib è indicato per il trattamento dell'osteoartrosi di ginocchio e anca, malattie croniche ma non pericolose per la vita, per le quali solitamente è necessaria una terapia a lungo termine. Lumiracoxib ha dimostrato di possedere un vantaggio sulla sicurezza gastroenterica rispetto ai FANS ad alte dosi. Esistono tuttavia alternative con un profilo di sicurezza gastroenterica paragonabile, tra cui altri inibitori della COX-2 e FANS somministrati in associazione a gastroprotettori. Per lumiracoxib è stato identificato un aumento del rischio di reazioni avverse epatiche gravi per le quali non si può escludere un esordio precoce. Le misure proposte per la riduzione del rischio non sono considerate adeguate per garantire la sicurezza dei pazienti e nemmeno realistiche, data l'indicazione clinica approvata.

Prendendo in considerazione tutti questi elementi, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici per lumiracoxib non è da considerare favorevole e ha raccomandato la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali elencati nell'allegato I.

MOTIVI DELLA REVOCA DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Considerato che

Il comitato ha tenuto conto della procedura presentata ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti lumiracoxib 100 mg.

Il comitato ha concluso che lumiracoxib è indicato per la terapia sintomatica nel trattamento dell'osteoartrite di ginocchio e anca e che questa non è una malattia pericolosa per la vita. Inoltre, il comitato ha ribadito che sono disponibili terapie alternative.

Il comitato ha concluso che esistono prove crescenti che lumiracoxib è associato a un rischio di epatotossicità alla dose di 100 mg e che, in alcuni casi, non è possibile escludere un esordio a breve termine.

Il comitato ha considerato che le misure proposte per la riduzione del rischio non sono in grado di garantire una sicurezza adeguata per i pazienti e non si possono considerare realistiche, data l'indicazione clinica approvata.

Il comitato, alla luce di tali considerazioni sopra, ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti lumiracoxib alla dose di 100 mg non è favorevole.

In conformità al dettato dell'articolo 107, paragrafo 2, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, il 13 dicembre 2007 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'agenzia ha prodotto un parere raccomandando la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali contenenti lumiracoxib elencati nell'allegato I. Il CHMP ha anche raccomandato la necessità di introdurre misure provvisorie allo scopo di proteggere la salute pubblica e, quindi, invita la Commissione europea a sospendere immediatamente la commercializzazione e l'utilizzo di medicinali contenenti lumiracoxib in tutti gli Stati membri dell'UE interessati, in attesa dell'adozione di misure definitive.