Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

En 2013, como consecuencia de un procedimiento de urgencia de la Unión Europea de conformidad con el artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE (EMEA/H/A-107i/1363), se modificaron las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen flupirtina para imponer restricciones y medidas de minimización de riesgos a la vista del riesgo de lesión hepática. En 2017, los resultados de los estudios de observación exigidos a raíz de este procedimiento de urgencia de la Unión Europea indicaron un bajo grado de cumplimiento de las condiciones de uso autorizadas para los medicamentos que contienen flupirtina y, más concretamente, de las restricciones y medidas de minimización de riesgos mencionadas anteriormente. Además, en el sistema EudraVigilance (EV) se han seguido recibiendo notificaciones de casos de lesión hepática inducida por fármacos (LHIF), algunos de ellos graves, con medicamentos que contienen flupirtina, en forma de sospechas o interacciones.

A la vista de los resultados de recientes estudios y de que se siguen notificando casos de lesión hepática, la autoridad nacional competente alemana (BfArM) consideró que era necesario evaluar la repercusión del riesgo de lesión hepática en la relación riesgo/beneficio de estos medicamentos y la idoneidad de las medidas de minimización de riesgos asociadas.

Por consiguiente, el 19 de octubre de 2017, el BfArM inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a raíz de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen flupirtina y que emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización.

El PRAC adoptó una recomendación el 8 de febrero de 2018 que a continuación fue estudiada por el CMDh, de conformidad con el Artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

La flupirtina es un «activador selectivo de los canales de potasio neuronales» que actúa abriendo los canales de potasio Kv7, lo que provoca un antagonismo funcional del receptor de N-metil-D-aspartato. Además, se ha descrito un efecto facilitador sobre los receptores A del ácido γ-aminobutírico.

En 2013 se inició un procedimiento de urgencia en la Unión Europea de conformidad con el artículo 107i de la Directiva 2001/83/CE (EMEA/H/A-107i/1363) a raíz del aumento de notificaciones de reacciones de hepatotoxicidad asociadas a la flupirtina. Después de examinar todos los datos entonces disponibles, el PRAC concluyó que la flupirtina se asocia a un mayor riesgo de hepatotoxicidad. En aquel momento, el PRAC consideró que la relación riesgo/beneficio seguía siendo favorable en el tratamiento del dolor agudo cuando estuviera contraindicado el tratamiento con otros analgésicos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos débiles), siempre que se implantara una serie de medidas de minimización de riesgos. Estas medidas consistían en limitar la duración máxima del tratamiento a dos semanas, contraindicar el uso en pacientes con hepatopatía preexistente o que recibieran al mismo tiempo otros medicamentos con hepatotoxicidad conocida y establecer controles semanales de la función hepática. Las medidas se comunicaron a los profesionales sanitarios pertinentes a través de una carta y se facilitaron materiales educativos para informar a los médicos y a los pacientes de los riesgos y de las medidas de minimización relacionadas. Los titulares de las autorizaciones de comercialización debían llevar a cabo un estudio sobre el consumo de fármacos (DUS) para caracterizar las prácticas de prescripción y un estudio de seguridad posterior a la autorización (PASS) para evaluar la eficacia de las medidas de minimización de riesgos.

El PRAC examinó todos los datos de seguridad y eficacia recién obtenidos, entre ellos la información aportada por los titulares de las autorizaciones de comercialización sobre los casos de lesión hepática, los resultados de los estudios observacionales mencionados anteriormente (DUS y PASS), los datos

disponibles en EudraVigilance y la bibliografía científica, en el contexto de los datos examinados en el procedimiento anterior conforme al artículo 107i.

El PRAC considera que los resultados de los estudios obtenidos recientemente confirman la eficacia de la flupirtina en el tratamiento del dolor (leve, moderado e intenso) agudo (nociceptivo), que se había demostrado con anterioridad en ensayos clínicos. Se indicó que no fue posible detectar directrices médicas que recomendaran el uso de la flupirtina en ninguna indicación de dolor.

Los datos de las notificaciones espontáneas y bibliográficas confirman el riesgo de lesión hepática imprevisible y potencialmente mortal asociada al uso de medicamentos que contienen flupirtina. Desde la revisión previa se han notificado casos de lesión hepática inducida por fármacos (LHIF), entre ellos, casos de insuficiencia hepática aguda, casos que precisaron un trasplante hepático y casos que tuvieron un desenlace mortal. También se han recibido casos graves tras la aplicación de las medidas de minimización de los riesgos relacionadas. El PRAC consideró que los datos de seguridad recién disponibles confirmaban el riesgo conocido de lesión hepática imprevisible y potencialmente mortal.

A pesar de sus limitaciones, los seis estudios observacionales realizados mostraron sistemáticamente una importante falta de cumplimiento de las medidas necesarias para reducir al mínimo el riesgo de hepatotoxicidad. Además, las notificaciones de casos individuales de toxicidad hepatobiliar muestran una proporción considerable de casos en los que se incumplieron las restricciones de seguridad.

El PRAC concluyó que, aunque el uso de productos que contienen flupirtina ha disminuido, las medidas aplicadas han sido ineficaces para reducir el riesgo de hepatotoxicidad hasta un nivel aceptable.

El PRAC valoró si la adopción de medidas adicionales de minimización de riesgos lograría disminuir suficientemente el riesgo de hepatotoxicidad. Estas nuevas medidas consistían en materiales adicionales para comunicar las medidas anteriores, la reducción del tamaño del envase y la introducción de una nueva advertencia sobre los factores de riesgo genéticos. Sin embargo, teniendo en cuenta el fracaso de las medidas anteriores, la ausencia de factores de riesgo suficientemente sensibles para predecir el riesgo de hepatotoxicidad y el contexto clínico en el que se utilizan estos medicamentos, el PRAC no pudo identificar otras medidas que garantizaran una minimización eficaz del riesgo de hepatotoxicidad asociada al uso de medicamentos que contienen flupirtina. Por consiguiente, dada la imposibilidad de reducir suficientemente el riesgo de hepatotoxicidad, el PRAC concluyó que este riesgo supera a los beneficios de la flupirtina en el tratamiento del dolor agudo cuando el tratamiento con otros analgésicos está contraindicado. Además, el PRAC no pudo identificar ninguna condición que, de cumplirse en el futuro, permitiera demostrar una relación riesgo/beneficio favorable de estos productos en su indicación actual. En consecuencia, el PRAC recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen flupirtina.

Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando lo siguiente:

- El PRAC ha tenido en cuenta el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, motivado por los datos de farmacovigilancia sobre los medicamentos que contienen flupirtina (ver Anexo I).
- El PRAC examinó todos los datos de seguridad y eficacia recién obtenidos, entre ellos la información aportada por los titulares de las autorizaciones de comercialización sobre los casos de lesión hepática, los resultados de los estudios observacionales mencionados anteriormente, los datos disponibles en EudraVigilance y la bibliografía científica, en el contexto de los datos examinados en el procedimiento anterior EMEA/H/A-107i/1363 y en relación con el riesgo de hepatotoxicidad asociada a los medicamentos que contienen flupirtina.

- El PRAC consideró que no se dispone de nueva información significativa sobre la eficacia demostrada de la flupirtina en el tratamiento del dolor (leve, moderado o intenso) agudo (nociceptivo).
- El PRAC concluyó que los datos de seguridad confirman que el uso de medicamentos que contienen flupirtina se asocia a un riesgo de lesión hepática imprevisible y potencialmente mortal.
- Teniendo en cuenta las nuevas notificaciones de lesión hepática, junto con los resultados de los estudios de observación, que indican un cumplimiento muy bajo de las medidas recomendadas en 2013 para minimizar el riesgo de hepatotoxicidad, el PRAC concluyó que estas medidas no han sido eficaces para reducir suficientemente el riesgo de hepatotoxicidad.
- El PRAC analizó otras propuestas de minimización de riesgos y concluyó que ninguna medida viable podría garantizar una reducción eficaz del riesgo de hepatotoxicidad hasta un nivel aceptable y que, por tanto, este riesgo supera a los beneficios de la flupirtina en el tratamiento del dolor agudo cuando el tratamiento con otros analgésicos está contraindicado.
- Además, el PRAC no pudo identificar ninguna condición cuyo cumplimiento permitiera demostrar una relación riesgo/beneficio favorable de los medicamentos que contienen flupirtina en su indicación actual.

En consecuencia, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen flupirtina ya no es favorable.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el Comité recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen flupirtina.

Dictamen del CMDh

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Conclusiones generales

En consecuencia, el CMDh considera que los medicamentos que contienen flupirtina son perjudiciales y que su relación riesgo/beneficio no es favorable.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CMDh recomienda la revocación de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen flupirtina.