

## **Allegato II**

### **Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Nel 2013, a seguito di una procedura d'urgenza dell'Unione ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE (EMA/H/A-107i/1363), le autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) per medicinali contenenti flupirtina sono state modificate al fine di imporre l'attuazione di restrizioni e misure di minimizzazione dei rischi in considerazione del rischio di danno epatico. Nel 2017 i risultati degli studi osservazionali imposti in esito a detta procedura d'urgenza dell'Unione hanno indicato un basso grado di conformità con le condizioni d'uso autorizzate dei medicinali contenenti flupirtina e, più specificamente, con le suddette restrizioni e misure di minimizzazione del rischio. Inoltre, hanno continuato a pervenire a EudraVigilance (EV) casi (anche gravi) di danno epatico indotto da farmaci (DILI), in relazione a medicinali contenenti flupirtina segnalati come prodotti sospetti o interagenti.

Alla luce dei risultati dei recenti studi e della continua segnalazione di casi di danno epatico, l'autorità competente nazionale tedesca (BfArM) ha ritenuto opportuno sottoporre a revisione l'impatto del rischio di danno epatico sul rapporto rischi/benefici di questi medicinali e l'adeguatezza delle relative misure di minimizzazione del rischio.

Il 19 ottobre 2017 la BfArM ha pertanto presentato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, risultante dai dati di farmacovigilanza, e ha fatto richiesta al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni riguardanti il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti flupirtina e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione l'8 febbraio 2018 che è stata quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

### Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Flupirtina è una "sostanza che apre in modo selettivo i canali neuronali del potassio": agisce aprendo i canali del potassio Kv7 con conseguente antagonismo funzionale del recettore N-metil-D-aspartato. Inoltre, è stato descritto un effetto di facilitazione sui recettori dell'acido gamma-amminobutirrico A.

Nel 2013 è stata avviata una procedura d'urgenza dell'Unione ai sensi dell'articolo 107 *decies* della direttiva 2001/83/CE (EMA/H/A-107i/1363) in seguito all'aumento delle segnalazioni di reazioni epatotossiche in associazione con flupirtina. In base all'esame di tutti i dati disponibili in quel momento, il PRAC ha concluso che flupirtina è associata a un maggior rischio di epatotossicità. All'epoca, il PRAC ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici sarebbe rimasto favorevole nella gestione del dolore acuto quando il trattamento con altri analgesici (ad es. farmaci antinfiammatori non steroidei, oppioidi deboli) era controindicato, a condizione che fossero attuate determinate misure di minimizzazione del rischio. Queste ultime comprendevano la limitazione della durata massima del trattamento a due settimane, una controindicazione nei pazienti con preesistente malattia epatica o in caso di uso concomitante di altri farmaci noti per causare danno epatico indotto da farmaci e il monitoraggio settimanale della funzionalità epatica. Tali misure sono state comunicate per lettera all'operatore sanitario competente e sono stati realizzati materiali formativi per informare i medici prescrittori e i pazienti del rischio e delle relative misure di riduzione al minimo. Ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato richiesto di condurre uno studio sull'utilizzazione del medicinale (DUS) per caratterizzare le pratiche di prescrizione e uno studio sulla sicurezza post-autorizzazione (PASS) per valutare l'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio.

Il PRAC ha considerato tutti i nuovi dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia, comprese le informazioni fornite dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sui casi di danno epatico, i risultati degli studi osservazionali sopra menzionati (DUS e PASS), i dati disponibili in EudraVigilance e la letteratura scientifica, nel contesto dei dati esaminati nella precedente procedura di cui all'articolo 107 *decies*.

Il PRAC è del parere che i risultati dei nuovi studi disponibili supportino l'efficacia di flupirtina nella gestione del dolore acuto (nocicettivo) (lieve, moderato e grave) precedentemente dimostrata negli studi clinici. È stato osservato che non è stata possibile l'individuazione di linee guida mediche che raccomandino l'uso di flupirtina per il dolore.

I dati provenienti da segnalazioni spontanee e dalla letteratura confermano il rischio di danno epatico imprevedibile e potenzialmente fatale associato all'uso di medicinali contenenti flupirtina. Dopo la precedente revisione sono pervenute segnalazioni di danno epatico indotto da farmaci (DILI), comprendenti casi di insufficienza epatica acuta, casi che hanno richiesto un trapianto di fegato e casi con esito fatale. Sono stati segnalati casi gravi anche dopo l'attuazione delle relative misure di minimizzazione del rischio. Il PRAC ha ritenuto che i nuovi dati di sicurezza disponibili confermassero il rischio noto di danno epatico imprevedibile e potenzialmente fatale.

Nonostante i loro limiti, i sei studi osservazionali eseguiti hanno evidenziato in modo coerente una sostanziale mancanza di conformità con le misure necessarie per ridurre al minimo il rischio di epatotossicità. Inoltre, le segnalazioni di singoli casi di tossicità epatobiliare indicano una percentuale sostanziale di casi di non conformità con le restrizioni di sicurezza.

Il PRAC ha concluso che, seppure l'uso di prodotti contenenti flupirtina sia diminuito, le misure attuate sono state inefficaci per ridurre il rischio di epatotossicità a un livello accettabile.

Il PRAC ha discusso se un'ulteriore minimizzazione dei rischi ridurrebbe in misura sufficiente il rischio di epatotossicità. Le ulteriori misure di minimizzazione comprendevano la predisposizione di materiali aggiuntivi per informare in merito alle misure precedenti, la riduzione delle dimensioni delle confezioni e l'introduzione di una nuova avvertenza riguardante i fattori di rischio genetici. Tuttavia, considerando l'inefficacia delle precedenti misure, l'assenza di fattori di rischio sufficientemente sensibili per predire il rischio di epatotossicità e il contesto clinico in cui tali medicinali vengono utilizzati, il PRAC non ha potuto individuare ulteriori misure in grado di garantire un'effettiva riduzione al minimo del rischio di epatotossicità associata all'uso di medicinali contenenti flupirtina. Pertanto, in considerazione dell'impossibilità di ridurre in misura sufficiente il rischio di epatotossicità, il PRAC ha concluso che tale rischio supera i benefici di flupirtina nel trattamento del dolore acuto, quando il trattamento con altri analgesici è controindicato. Inoltre, il PRAC non è stato in grado di individuare condizioni tali da dimostrare in futuro, se soddisfatte, un rapporto rischi/benefici positivo per questi medicinali nella loro indicazione attuale. Pertanto, il PRAC raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti flupirtina.

### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerando quanto segue:

- il PRAC ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE alla luce dei dati di farmacovigilanza riguardanti i medicinali contenenti flupirtina (v. allegato I).
- Il PRAC ha esaminato tutti i nuovi dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia, comprese le informazioni fornite dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sui casi di danno epatico, i risultati di studi osservazionali, i dati disponibili in EudraVigilance e la letteratura scientifica, nel contesto dei dati esaminati nella precedente procedura EMEA/H/A-107i/1363 e in relazione al rischio di epatotossicità associato ai medicinali contenenti flupirtina.
- Il PRAC ha ritenuto che non vi fossero nuove informazioni significative sull'efficacia dimostrata di flupirtina nella gestione del dolore acuto (nocicettivo) (lieve, moderato e grave).
- Il PRAC ha concluso che i dati sulla sicurezza confermano che l'uso di medicinali contenenti flupirtina è associato a un rischio di danno epatico imprevedibile e potenzialmente fatale.

- Considerando le nuove segnalazioni di danno epatico, unitamente ai risultati di studi osservazionali che indicano una conformità molto bassa alle misure raccomandate nel 2013 per ridurre al minimo il rischio di epatotossicità, il PRAC ha concluso che tali misure non sono state efficaci nel ridurre adeguatamente il rischio di epatotossicità.
- Il PRAC ha discusso ulteriori proposte di minimizzazione del rischio concludendo che nessuna misura realizzabile garantirebbe un'effettiva riduzione del rischio di epatotossicità a un livello accettabile e che pertanto tale rischio supera i benefici di flupirtina nel trattamento del dolore acuto, quando il trattamento con altri analgesici è controindicato.
- Inoltre, il PRAC non è stato in grado di individuare eventuali condizioni che, se osservate, potrebbero evidenziare un rapporto rischi/benefici positivo per i medicinali contenenti flupirtina nella loro attuale indicazione.

Il comitato ritiene, di conseguenza, che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti flupirtina non sia più favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il comitato raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti flupirtina.

#### **Posizione del CMDh**

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

#### ***Conclusione generale***

Di conseguenza, il CMDh ritiene che i medicinali contenenti flupirtina siano dannosi e il loro rapporto rischi/benefici non sia favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CMDh raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti flupirtina.