

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Naar aanleiding van een Unie-spoedprocedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG (EMA/H/A-107i/1363) werden de vergunningen voor het in de handel brengen voor geneesmiddelen die flupirtine bevatten in 2013 gewijzigd om beperkingen en risicobeperkende maatregelen te kunnen opleggen vanwege het risico op leverschade. In 2017 wezen resultaten van observationele onderzoeken die als uitkomst van deze Unie-spoedprocedure werden opgelegd op een slechte naleving van de goedgekeurde gebruiksvoorwaarden voor geneesmiddelen die flupirtine bevatten en meer in het bijzonder van de bovengenoemde beperkingen en risicobeperkende maatregelen. Daarnaast bleven er in EudraVigilance (EV) meldingen komen van gevallen van geneesmiddelgeïnduceerde leverschade (DILI), waaronder ernstige gevallen, waarbij geneesmiddelen die flupirtine bevatten werden genoemd als verdachte of interacterende producten.

Gezien de recente onderzoeksresultaten en aangezien er meldingen van leverschade blijven komen, was de Duitse nationale bevoegde instantie (BfArM) van oordeel dat de invloed van het risico op leverschade op de baten-risicoverhouding van deze geneesmiddelen en de toereikendheid van de betrokken risicobeperkende maatregelen moeten worden beoordeeld.

Het BfArM zette daarom op 19 oktober 2017 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking, en verzocht het PRAC de invloed van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die flupirtine bevatten te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC stelde op 8 februari 2018 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door het CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Flupirtine is een 'selectieve opener van neuronale kaliumkanalen' waarvan de werking berust op het openen van Kv7-kaliumkanalen die leiden tot functioneel N-methyl-D-aspartaat-receptorantagonisme. Daarnaast werd een faciliterend effect op gamma-aminoboterzuur-A-receptoren beschreven.

In 2013 werd een Unie-spoedprocedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG (EMA/H/A-107i/1363) in gang gezet naar aanleiding van het toegenomen aantal meldingen van hepatotxische reacties in verband met flupirtine. Op basis van de beoordeling van alle destijds beschikbare gegevens heeft het PRAC geconcludeerd dat flupirtine wordt geassocieerd met een verhoogd risico op hepatotoxiciteit. Het PRAC was destijds van oordeel dat de baten-risicoverhouding bij de behandeling van acute pijn gunstig zou blijven wanneer behandeling met andere analgetica (bijvoorbeeld niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen en zwakke opioïden) gecontra-indiceerd is, mits een aantal risicobeperkende maatregelen werd opgelegd, waaronder de beperking van de maximale behandelingsduur tot twee weken, een contra-indicatie bij patiënten met reeds bestaande leverziekte of bij gelijktijdig gebruik van andere medicatie waarvan bekend is dat deze leverschade veroorzaakt en wekelijkse controle van de leverfunctie. De betrokken professionele zorgverleners werd in een brief op deze maatregelen gewezen en er werd voorlichtingsmateriaal gepubliceerd om voorschrijvers en patiënten te informeren over het risico en hiermee in verband staande risicobeperkende maatregelen. De vergunninghouders werden verplicht een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing (DUS) uit te voeren om de voorschrijfpraktijken te karakteriseren en een veiligheidsonderzoek na vergunningverlening (PASS) uit te voeren om de effectiviteit van de risicobeperkende activiteiten te beoordelen.

Het PRAC heeft gekeken naar alle nieuwe beschikbare veiligheids- en werkzaamheidsgegevens, waaronder door de vergunninghouders verstrekte informatie over gevallen van leverschade, resultaten

van de bovengenoemde observationele onderzoeken (DUS en PASS) en gegevens die beschikbaar zijn in EudraVigilance en de wetenschappelijke literatuur, in het kader van de gegevens die tijdens de eerdere procedure krachtens artikel 107 decies werden beoordeeld.

Het PRAC is van mening dat de resultaten van de nieuwe beschikbare onderzoeken de werkzaamheid van flupirtine bij de behandeling van acute (nociceptieve) (lichte, matige en ernstige) pijn die eerder in klinische proeven werd aangetoond, ondersteunen. Er werd opgemerkt dat er geen medische richtsnoeren konden worden aangewezen die het gebruik van flupirtine bij pijnindicaties aanbevelen.

Gegevens van spontane meldingen en de literatuur bevestigen het risico op onvoorspelbare en potentieel fatale leverschade in verband met het gebruik van geneesmiddelen die flupirtine bevatten. Sinds de vorige beoordeling zijn er meldingen ontvangen van gevallen van geneesmiddelgeïnduceerde leverschade (DILI), waaronder acuut leverfalen, gevallen die leidden tot een levertransplantatie en gevallen met een dodelijke afloop. Er zijn ook meldingen van ernstige gevallen ontvangen na de invoering van de betrokken risicobeperkende maatregelen. Het PRAC was van oordeel dat de nieuwe beschikbare veiligheidsgegevens het bekende risico op onvoorspelbare en potentieel fatale leverschade bevestigden.

Ondanks de beperkingen ervan, kwam uit de zes uitgevoerde observationele onderzoeken naar voren dat de maatregelen die werden opgelegd om het risico op hepatotoxiciteit tot een minimum te beperken, zeer slecht werden nageleefd. Verder blijkt uit de individuele meldingen van hepatobiliaire toxiciteit dat in een aanzienlijk deel van de gevallen sprake is van niet-naleving van de veiligheidsbeperkingen.

Het PRAC concludeerde dat het gebruik van geneesmiddelen die flupirtine bevatten weliswaar is afgenomen, maar dat de ingevoerde maatregelen niet effectief zijn geweest bij het beperken van het risico op hepatotoxiciteit tot een aanvaardbaar niveau.

Het PRAC besprak de vraag of verdere risicobeperkende maatregelen het risico op hepatotoxiciteit voldoende zouden beperken. Het betrof onder andere aanvullend materiaal om over de eerdere maatregelen te communiceren, een kleinere verpakkingsgrootte en de invoering van een nieuwe waarschuwing met betrekking tot genetische risicofactoren. Gezien het mislukken van de eerdere maatregelen, het ontbreken van risicofactoren die gevoelig genoeg zijn om het risico op hepatotoxiciteit te kunnen voorspellen en de klinische setting waarin deze geneesmiddelen worden gebruikt, kon het PRAC echter geen verdere maatregelen aanwijzen waarmee kan worden gegarandeerd dat het risico op hepatotoxiciteit in verband met het gebruik van geneesmiddelen die flupirtine bevatten op effectieve wijze wordt beperkt. Aangezien het onmogelijk is het risico op hepatotoxiciteit voldoende te beperken, concludeerde het PRAC dat dit risico groter is dan de voordelen van flupirtine bij de behandeling van acute pijn, wanneer de behandeling van andere analgetica gecontra-indiceerd is. Het PRAC kon bovendien geen voorwaarden aanwijzen aan de hand waarvan, indien daar in de toekomst aan werd voldaan, een positieve baten-risicoverhouding voor deze geneesmiddelen kon worden aangetoond voor de huidige indicatie. Daarom adviseerde het PRAC de vergunningen voor het in de handel brengen voor geneesmiddelen die flupirtine bevatten in te trekken.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die flupirtine bevatten, in aanmerking genomen (zie bijlage I).
- Het PRAC heeft gekeken naar alle nieuwe beschikbare veiligheids- en werkzaamheidsgegevens, waaronder door de vergunninghouders verstrekte informatie over gevallen van leverschade, resultaten van observationele onderzoeken en gegevens die beschikbaar zijn in EudraVigilance

en de wetenschappelijke literatuur, in het kader van de gegevens die tijdens de eerdere procedure EMEA/H/A-107i/1363 werden beoordeeld en het risico op hepatotoxiciteit dat wordt geassocieerd met geneesmiddelen die flupirtine bevatten.

- Het PRAC was van oordeel dat er geen nieuwe significante informatie is over de aangetoonde werkzaamheid van flupirtine bij de behandeling van acute (nociceptieve) (lichte, matige en ernstige) pijn.
- Het PRAC concludeerde dat de veiligheidsgegevens bevestigen dat het gebruik van geneesmiddelen die flupirtine bevatten wordt geassocieerd met een risico op onvoorspelbare en potentieel fatale leverschade.
- Met het oog op de nieuwe meldingen van leverschade en de resultaten van observationele onderzoeken, die wijzen op een zeer slechte naleving van de maatregelen die in 2013 werden aanbevolen om het risico op hepatotoxiciteit te beperken, concludeerde het PRAC dat deze maatregelen niet effectief zijn geweest bij het afdoende beperken van de risico's op hepatotoxiciteit.
- Het PRAC besprak verdere voorstellen voor risicobeperkende maatregelen en concludeerde dat met geen enkele haalbare maatregel kan worden gegarandeerd dat het risico op hepatotoxiciteit op effectieve wijze tot een aanvaardbaar niveau wordt beperkt en dat dit risico daarom groter is dan de voordelen van flupirtine bij de behandeling van acute pijn, wanneer de behandeling van andere analgetica gecontra-indiceerd is.
- Het PRAC kon bovendien geen voorwaarden aanwijzen aan de hand waarvan, indien daaraan werd voldaan, een positieve baten-risicoverhouding voor geneesmiddelen die flupirtine bevatten kon worden aangetoond voor de huidige indicatie.

Het Comité is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van middelen die flupirtine bevatten niet gunstig meer is.

Het Comité beveelt daarom uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen aan voor geneesmiddelen die flupirtine bevatten.

Standpunt van de CMD(h)

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algehele conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Algehele conclusie

De CMD(h) is derhalve van oordeel dat geneesmiddelen die flupirtine bevatten schadelijk zijn en dat de baten-risicoverhouding ervan niet gunstig is.

De CMD(h) beveelt daarom uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen aan voor geneesmiddelen die flupirtine bevatten.