

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W 2013 r., w wyniku pilnej procedury unijnej na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE (EMA/H/A-107i/1363), pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających flupirtynę zostały zmienione w celu nałożenia obowiązku wprowadzenia ograniczeń i środków zminimalizowania ryzyka ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby. W 2017 r. wyniki badań obserwacyjnych narzuconych w wyniku tej pilnej procedury unijnej wykazały niski poziom zgodności z zatwierdzonymi warunkami stosowania produktów leczniczych zawierających flupirtynę, a dokładniej – z wyżej wymienionymi ograniczeniami i środkami zminimalizowania ryzyka. Ponadto do bazy danych EudraVigilance nadal zgłaszano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby, w tym przypadki poważne, związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających flupirtynę, uznanych za produkty podejrzane lub interaktywne.

Biorąc pod uwagę wyniki ostatnich badań i nadal napływające zgłoszenia przypadków uszkodzenia wątroby, niemiecki właściwy organ krajowy (BfArM) uznał, że należy dokonać analizy wpływu ryzyka uszkodzenia wątroby na stosunek korzyści do ryzyka dla tych produktów leczniczych oraz adekwatności powiązanych środków zminimalizowania ryzyka.

W dniu 19 października 2017 r. BfArM wszczął zatem procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócił się do PRAC o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających flupirtynę oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy unieważnione.

W dniu 8 lutego 2018 r. PRAC przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez CMDh, zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Flupirtyna jest „związkiem selektywnie otwierającym neuronalny kanał potasowy”, którego działanie polega na otwieraniu kanałów potasowych Kv7 i prowadzi do funkcjonalnego antagonizmu w stosunku do receptorów N-metylo-D-asparaginowych. Opisano także pobudzający wpływ na receptory kwasu gamma-aminomasłowego typu A.

W 2013 r. wszczęto pilną procedurę unijną na podstawie art. 107i dyrektywy 2001/83/WE (EMA/H/A-107i/1363) w następstwie podwyższonej liczby zgłaszanych przypadków reakcji hepatotoksycznych w związku z flupirtyną. Na podstawie przeglądu wszystkich dostępnych wówczas danych PRAC uznał, że stosowanie flupirtyny jest związane z podwyższonym ryzykiem wystąpienia hepatotoksyczności. W tym czasie PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje korzystny w leczeniu ostrego bólu w przypadku, gdy leczenie innymi lekami przeciwbólowymi (np. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, słabymi opioidami) jest przeciwwskazane, pod warunkiem wdrożenia szeregu środków zminimalizowania ryzyka. Środki te obejmują ograniczenie maksymalnego czasu trwania leczenia do dwóch tygodni, przeciwwskazanie u pacjentów z wcześniej występującymi zaburzeniami czynności wątroby lub przyjmujących jednocześnie inny lek, o którym wiadomo, że powoduje polekowe uszkodzenie wątroby, oraz cotygodniowe monitorowanie czynności wątroby. O środkach tych powiadomiono w piśmie odpowiedniego pracownika służby zdrowia i wprowadzono materiały edukacyjne mające na celu informowanie lekarzy przepisujących lek i pacjentów o ryzyku i odpowiednich środkach zminimalizowania go. Podmioty odpowiedzialne były zobowiązane do przeprowadzenia badania nad stosowaniem leku, aby określić praktyki w zakresie przepisywania leków i porejestacyjnego badania bezpieczeństwa (PASS) w celu dokonania oceny skuteczności działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

W kontekście danych poddanych przeglądowi w ramach wcześniejszej procedury na podstawie art. 107i PRAC wziął pod uwagę wszystkie nowo udostępnione dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności, w tym przekazane przez podmioty odpowiedzialne informacje dotyczące przypadków uszkodzenia wątroby, wyniki wyżej wymienionych badań obserwacyjnych (nad stosowaniem leku i PASS), a także dane dostępne w bazie EudraVigilance i literaturze naukowej.

PRAC wyraził opinię, że wyniki nowych dostępnych badań potwierdzają skuteczność flupiryny w leczeniu ostrego (nocyceptywnego) bólu (o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim), wykazaną wcześniej w badaniach klinicznych. Stwierdzono, że nie udało się ustalić żadnych wytycznych medycznych zalecających stosowanie flupiryny w jakimkolwiek wskazaniu dotyczącym bólu.

Dane pochodzące ze spontanicznych zgłoszeń i literatury potwierdzają ryzyko niemożliwego do przewidzenia i potencjalnie śmiertelnego uszkodzenia wątroby powiązanego ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających flupirynę. Od czasu dokonania poprzedniego przeglądu otrzymywano zgłoszenia przypadków polekowego uszkodzenia wątroby, w tym przypadków ostrej niewydolności wątroby, przypadków wymagających transplantacji wątroby i przypadków zakończonych zgonem. Informacje o poważnych przypadkach otrzymywano także po wprowadzeniu odpowiednich środków zminimalizowania ryzyka. PRAC uznał, że nowo udostępnione dane dotyczące bezpieczeństwa potwierdziły znane ryzyko niemożliwego do przewidzenia i potencjalnie śmiertelnego uszkodzenia wątroby.

Pomimo tych ograniczeń w wyniku sześciu przeprowadzonych badań obserwacyjnych konsekwentnie wykazano znaczący brak zgodności ze środkami wymaganymi w celu zminimalizowania ryzyka hepatotoksyczności. Ponadto zgłoszenia indywidualnych przypadków toksyczności dla wątroby i dróg żółciowych wskazują na znaczny udział przypadków niezgodności z ograniczeniami wprowadzonymi ze względów bezpieczeństwa.

PRAC uznał, że pomimo spadku użycia produktów zawierających flupirynę wprowadzone środki są nieskuteczne w zakresie zminimalizowania ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności do akceptowalnego poziomu.

PRAC omówił także kwestię, czy dalsze zminimalizowanie ryzyka przyczyniłoby się w wystarczającym stopniu do zminimalizowania ryzyka hepatotoksyczności. Dyskusja dotyczyła ponadto dodatkowych materiałów przeznaczonych do przekazywania informacji o wcześniej stosowanych środkach, zmniejszeniu wielkości opakowań i wprowadzeniu nowego ostrzeżenia dotyczącego czynników ryzyka genetycznego. Uwzględniając jednak niepowodzenie wcześniej stosowanych środków, brak dostatecznie czułych czynników ryzyka pozwalających na przewidywanie ryzyka hepatotoksyczności i otoczenie kliniczne, w którym te produkty lecznicze są stosowane, PRAC nie był w stanie określić dalszych środków, które zapewniłyby skuteczne zminimalizowanie ryzyka hepatotoksyczności związanego ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających flupirynę. Z tego powodu, w związku z brakiem możliwości zminimalizowania w wystarczającym stopniu ryzyka hepatotoksyczności PRAC uznał, że ryzyko to przewyższa korzyści związane ze stosowaniem flupiryny w leczeniu ostrego bólu w przypadku, gdy leczenie innymi lekami przeciwbólowymi jest przeciwwskazane. Ponadto PRAC nie był w stanie określić warunków, których spełnienie w przyszłości wykazałoby dla tych produktów pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w obecnym wskazaniu. W związku z tym PRAC zalecił unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających flupirynę.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, że:

- PRAC rozważył procedurę wszczętą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE z powodu danych otrzymanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dotyczącą produktów leczniczych zawierających flupirynę (zob. aneks I).

- PRAC dokonał przeglądu wszystkich nowo udostępnionych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, w tym przekazanych przez podmioty odpowiedzialne informacji na temat przypadków uszkodzenia wątroby, wyników badań obserwacyjnych, danych dostępnych w bazie EudraVigilance i literaturze naukowej, w kontekście danych poddanych przeglądowi w ramach wcześniejszej procedury EMEA/H/A-107i/1363 i w odniesieniu do ryzyka hepatotoksyczności związanego ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających flupirтынę.
- PRAC uznał, że nie ma żadnych nowych istotnych informacji dotyczących wykazania skuteczności flupirтынy w leczeniu ostrego (nocyceptywnego) bólu (o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim).
- PRAC stwierdził, że dane dotyczące bezpieczeństwa potwierdzają, iż stosowanie produktów leczniczych zawierających flupirтынę jest związane z ryzykiem niemożliwego do przewidzenia i potencjalnie śmiertelnego uszkodzenia wątroby.
- Biorąc pod uwagę nowe zgłoszenia przypadków uszkodzenia wątroby, a także wyniki badań obserwacyjnych wskazujących na bardzo niski stopień stosowania się do zaleconych w 2013 r. środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka hepatotoksyczności, PRAC uznał, że środki te nie były skuteczne w zakresie odpowiedniego zminimalizowania tego ryzyka.
- PRAC omówił dalsze propozycje dotyczące zminimalizowania ryzyka i uznał, że żadne wykonalne środki nie zapewnią skutecznego zminimalizowania ryzyka hepatotoksyczności do akceptowalnego poziomu; z tego powodu ryzyko to przewyższa korzyści związane ze stosowaniem flupirтынy w leczeniu ostrego bólu w przypadku, gdy leczenie innymi lekami przeciwbólowymi jest przeciwwskazane.
- Ponadto PRAC nie był w stanie określić żadnego warunku, którego spełnienie wykazałoby pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w obecnym wskazaniu dla produktów leczniczych zawierających flupirтынę.

W związku z tym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych zawierających flupirтынę przestał być korzystny.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, Komitet zaleca unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających flupirтынę.

Opinia CMDh

Po analizie zalecenia PRAC CMDh zgadza się z ogółem wniosków PRAC i podstaw do wydanego zalecenia.

Wnioski ogólne

W związku z tym CMDh uznaje produkty lecznicze zawierające flupirтынę za szkodliwe, a stosunek korzyści do ryzyka w przypadku ich stosowania za niekorzystny.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, CMDh zaleca unieważnienie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających flupirтынę.