

Annexe II

Conclusions scientifiques

Si la notice et le résumé des caractéristiques du produit actuels contiennent des informations correspondantes dans toute autre rubrique, il convient de les supprimer afin d'éviter la répétition de ces informations.

Conclusions scientifiques

Des cas d'agranulocytose et de neutropénie grave ont continué d'être signalés en Finlande dans un contexte où le seul médicament contenant du métamizole autorisé dans cet État membre est le Litalgin (métamizole/pitophénone) et malgré des mesures d'atténuation des risques supplémentaires adoptées en 2017 et renforcées en 2021. Compte tenu du manque d'efficacité des mesures d'atténuation des risques en vigueur en Finlande, de la difficulté d'identifier d'autres mesures d'atténuation des risques susceptibles d'être efficaces et de la pertinence de cette question pour tous les médicaments contenant du métamizole, ce grave problème de sécurité a conduit l'autorité nationale compétente finlandaise (Fimea) à faire part de ses préoccupations quant au rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du métamizole.

En outre, sur la base des cas signalés après 2021, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (titulaire de l'AMM) du Litalgin a estimé que le risque d'agranulocytose associé à son médicament était supérieur à son bénéfice et a adopté des mesures visant à obtenir le retrait de son autorisation de mise sur le marché.

Le 5 juin 2024, l'autorité nationale compétente finlandaise (Fimea) a lancé une procédure d'urgence de l'Union au titre de l'article 107 de la directive 2001/83/CE et a demandé au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) d'évaluer l'incidence des préoccupations précitées sur le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du métamizole et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché de ces produits.

Le PRAC a adopté une recommandation le 5 septembre 2024, qui a ensuite été examinée par le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain, conformément à l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le métamizole est un dérivé de pyrazolone [code anatomique, thérapeutique et chimique (ATC): N02BB02] possédant des propriétés analgésiques, antipyrétiques et spasmolytiques. Les médicaments contenant du métamizole sont autorisés dans plusieurs États membres de l'UE et indiqués en cas de douleurs aiguës et chroniques sévères ainsi qu'en cas de fièvre, lorsque les autres traitements se révèlent inefficaces.

En Finlande, à la suite d'une augmentation du nombre de cas d'agranulocytose et de neutropénie grave signalés au registre finlandais des effets indésirables du médicament entre 2011 et 2015 (20 rapports, dont deux faisant état de décès), Fimea a limité l'utilisation du Litalgin à la durée la plus courte possible et encouragé les praticiens à surveiller la numération sanguine sur base hebdomadaire en cas de traitement excédant une semaine. Par ailleurs, des mesures d'atténuation des risques supplémentaires ont été sollicitées au niveau national afin de prévenir le risque d'agranulocytose chez les patients finlandais [en 2017: suppression du conditionnement de 100 comprimés, carte de mise en garde destinée aux patients, lettre de communication directe aux professionnels de santé (DHPC), modifications des informations sur le produit]. Malgré la mise en œuvre de ces mesures d'atténuation des risques supplémentaires, de nouveaux cas d'agranulocytose et de neutropénie grave ont été signalés (12 rapports, dont deux cas ayant nécessité une admission aux soins intensifs et une intubation, et huit patients ayant été hospitalisés pour être traités). Par conséquent, les mesures nationales ont encore été renforcées en 2021 [ajout d'avertissements encadrés sur les emballages extérieurs, résumé des caractéristiques du produit (RCP) et notice (PL), diffusion d'une lettre DHPC et ajout d'informations sur ce risque sur la carte de mise en garde destinée au patient]. Depuis la mise en œuvre des mesures supplémentaires renforcées mentionnées ci-dessus en 2021, sept cas

d'agranulocytose et de neutropénie grave ont été signalés en Finlande, dont un s'est avéré mortel, un a engendré un dommage de santé définitif, un a nécessité des soins intensifs et quatre ont donné lieu à des hospitalisations à des fins de traitement. À la suite de ces nouveaux cas, le titulaire de l'AMM du Litalgin (métamizole/pitophénone) a estimé que le risque d'agranulocytose associé à ce médicament était supérieur à son bénéfice et a pris des mesures pour faire retirer son autorisation de mise sur le marché.

Le manque d'efficacité des mesures d'atténuation des risques liés au Litalgin en vigueur en Finlande et la difficulté d'identifier d'autres mesures d'atténuation des risques susceptibles d'être efficaces ont incité Fimea à déclencher la présente évaluation afin d'étudier les préoccupations susmentionnées ainsi que leur incidence que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du métamizole.

Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles relatives au risque d'agranulocytose causée par les médicaments contenant du métamizole. Parmi ces données figuraient notamment des réponses fournies par les titulaires de l'AMM, des données d'EudraVigilance, de la littérature scientifique, des points de vue exprimés par un groupe d'experts indépendants [groupe d'experts ad hoc (AHEG)], des contributions émanant des parties prenantes et de l'intervention écrite d'une tierce partie.

Le PRAC a considéré que les données mises à disposition dans le cadre de cette procédure de saisine ne remettaient pas en cause l'efficacité établie des médicaments contenant du métamizole. En ce qui concerne le risque d'agranulocytose associée aux médicaments contenant du métamizole, aucune modification de la nature et de l'ampleur connues du risque n'est constatée, à l'exception du délai d'apparition (TTO). Les données disponibles examinées donnent à penser que le risque est toujours considéré comme rare, bien qu'il soit noté que les incidences signalées varient largement selon les différentes sources ainsi que sur le plan géographique. La rareté de l'agranulocytose induite par le métamizole (MIA) a été confirmée dans les points de vue partagés par le groupe d'experts ad hoc et les parties prenantes consultées. Ils ont affirmé que dans l'ensemble, une vaste expérience avait été acquise avec des médicaments contenant du métamizole (en fonction de l'exposition des patients) alors que cette expérience n'était que limitée en ce qui concerne ces effets indésirables. Toutefois, il est apparu clairement au cours de l'examen que l'agranulocytose pouvait survenir à n'importe quel moment du traitement et peu de temps après, contrairement à l'hypothèse précédente selon laquelle le risque serait majoritairement accru après une semaine d'exposition ou dans le cadre de traitements à long terme, comme en témoignent les informations sur le produit de certains médicaments contenant du métamizole.

Dans l'ensemble, les données examinées indiquent que l'agranulocytose induite par le métamizole (MIA) est assortie d'un délai d'apparition court (délai médian de sept à 14 jours) et se déclare au cours de la première semaine de traitement dans au moins 30 à 50 % des cas examinés. Une diminution progressive du nombre de cas a été observée au fil du temps. Des délais d'apparition plus longs ont été observés chez les sujets étudiés recevant du métamizole en ambulatoire par rapport aux personnes traitées en milieu hospitalier. Toutefois, les estimations précises de la période de latence pourraient s'avérer inexactes en raison d'un éventuel diagnostic tardif de l'agranulocytose et des incertitudes liées à la caractérisation des délais d'apparition en cas d'administration intermittente. La réexposition des patients au métamizole a en outre été associée à des délais d'apparition de l'agranulocytose plus courts. Néanmoins, une proportion considérable de cas à latence très brèves ont été signalés sans utilisation antérieure de métamizole documentée. Aucune donnée adéquate n'est disponible pour comparer les estimations d'utilisation à court terme et à long terme ou pour caractériser l'évolution des risques au fil du temps. L'analyse de l'évolution de la réaction dans le temps a également révélé que des périodes de latence plus longues étaient susceptibles de résulter d'un retard de diagnostic en raison de la non-consultation d'un médecin en temps utile par les patients, et étaient associées à des résultats moins favorables pour ceux-ci. Il a également été observé que les effets indésirables pouvaient se produire à la suite d'épisodes d'utilisation du métamizole exempts de problèmes, ce qui

étaye le mécanisme présumé d'agranulocytose à médiation immunitaire, par lequel les expositions antérieures pourraient entraîner la sensibilisation des patients et l'apparition rapide d'effets indésirables lors d'expositions ultérieures. Il est par ailleurs possible que la MIA soit détectée un certain temps après l'arrêt du traitement, ce qui peut s'expliquer par la pharmacocinétique des métabolites potentiellement responsables de la réaction, par le retard de la réponse immunitaire dirigée contre les granulocytes, par une période asymptomatique jusqu'à l'apparition de symptômes de l'infection ou par la consultation tardive d'un médecin. En conclusion, sur la base des données examinées, la MIA est considérée comme une réaction idiosyncratique non dose-dépendante pouvant survenir à tout moment au cours du traitement et même peu de temps après l'arrêt de celui-ci. Le PRAC a relevé que les données existantes fournies dans les informations sur le produit de certains médicaments contenant du métamizole indiquent que le risque augmente après une semaine de traitement ou en cas d'utilisation à long terme, ce qui n'est étayé par aucun des éléments de preuve examinés. Le PRAC a estimé que ces informations devaient être supprimées conformément aux connaissances actuelles.

En ce qui concerne les facteurs de risque de l'agranulocytose, il n'existe pas d'analyse scientifique multifactorielle faisant état de facteurs de risque indépendants liés à l'utilisation du métamizole. De surcroît, l'évaluation n'a pu ni confirmer ni réfuter l'hypothèse des différences ethniques expliquant la sensibilité ou le rôle des infections sous-jacentes dans le cadre des infections à l'issue plus graves.

Le PRAC a toutefois pu identifier des patients atteints de MIA dont le pronostic était défavorable. Comme décrit ci-dessus, on soupçonne la MIA d'être une réaction à médiation immunitaire, caractérisée par la destruction des neutrophiles circulants par des lymphocytes T activés ou des anticorps pharmacodépendants ou induits par le médicament. Les réactions à médiation immunitaire sont plus graves et se développent plus rapidement en cas de réexposition. Par conséquent, la présence d'une précédente agranulocytose dans les antécédents médicaux, causée par le métamizole et des substances semblables telles que les pyrazolones (par exemple, le phénazone, le propylphénazone ou l'isopropylaminophénazone) ou les pyrazolidines (par exemple, la phénylbutazone, l'oxyphenbutazone), expose ces patients à un niveau de risque inacceptable en cas d'utilisation ultérieure de médicaments contenant du métamizole. De même, si l'agranulocytose survient chez des patients présentant déjà une altération de la fonction médullaire ou des maladies du système hématopoïétique, le risque d'agranulocytose plus grave est accru et, par conséquent, le résultat plus défavorable. Globalement, les patients présentant une altération de la fonction médullaire ou des maladies du système hématopoïétique ont été exclus des études en raison d'un risque potentiellement plus élevé d'agranulocytose à effets plus graves et, par conséquent, ils ont également été exclus des études postérieures à la mise sur le marché. Tout en notant que des contre-indications similaires sont déjà en vigueur pour certains médicaments contenant du métamizole, le PRAC a conclu que des contre-indications relatives aux patients atteints d'agranulocytose causée par le métamizole ou des substances similaires dans les antécédents médicaux ou présentant une altération de la fonction médullaire ou des maladies du système hématopoïétique doivent être ajoutées aux informations sur le produit de tous les médicaments contenant du métamizole.

La consultation tardive d'un médecin à la suite de l'apparition des symptômes augmente la durée de la neutropénie et la probabilité de complications graves de la MIA. Par conséquent, il est essentiel que les professionnels de santé et les patients soient informés des premiers symptômes évoquant l'agranulocytose (par exemple, fièvre, frissons, mal de gorge et modifications douloureuses des muqueuses, en particulier dans la bouche, le nez et la gorge ou dans la région génitale ou anale), de l'importance de l'arrêt immédiat du traitement si de tels symptômes surviennent et de la nécessité d'un avis médical dès que possible et sans délai. Comme la fièvre peut constituer le symptôme d'un début d'agranulocytose, une fièvre persistante ou récurrente peut être mal interprétée, à savoir comme un symptôme de l'affection traitée si le métamizole est pris à des fins antipyrétiques. Le cas échéant, l'agranulocytose est susceptible de passer inaperçue. De même, certains symptômes

évoquant une agranulocytose pourraient également être masqués chez les patients sous antibiothérapie. Il est nécessaire d'attirer l'attention des patients sur la nécessité de rester vigilants dans les situations où des symptômes pourraient être masqués, mal interprétés ou confondus avec ceux de la maladie traitée.

Il convient d'insister sur l'importance de procéder à une numération sanguine complète (y compris une formule sanguine différentielle) chez les patients présentant des symptômes évoquant une agranulocytose. Sur la base de l'examen des données, le PRAC a conclu que, bien que les analyses de la numération sanguine soient essentielles pour confirmer les cas suspectés de MIA, il n'existe aucun élément de preuve à l'appui de l'efficacité des recommandations existantes relatives à la surveillance régulière de la numération sanguine chez les patients sous métamizole en vue de la détection précoce de l'agranulocytose et de la réduction du risque de complications liées à la MIA. La surveillance de routine actuellement en place et principalement destinée aux patients sous métamizole à plus long terme pourrait ne pas permettre de détecter les cas de manière adéquate, et ce, en raison de la faible latence observée dans une proportion considérable de cas, de la forte diminution du nombre de neutrophiles et de l'apparition brutale de la MIA. L'absence de soutien en faveur de cette mesure devrait être considérée à l'aune de la rareté de l'agranulocytose dont il est fait état et parallèlement à une exposition significative des patients aux médicaments contenant du métamizole. En outre, l'absence d'éléments de preuve attestant de l'efficacité de la surveillance régulière de la numération sanguine a également été confirmée par certains groupes de parties prenantes ayant apporté leur contribution, ainsi que par le groupe d'experts ad hoc, qui a souligné l'absence de données scientifiques claires à l'appui de cette recommandation et a mentionné la charge que pourrait représenter cette surveillance régulière pour les patients et les systèmes de santé. Par conséquent, le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur le produit doivent être mises à jour afin de supprimer toute référence à la surveillance régulière de la numération sanguine des patients traités par des médicaments contenant du métamizole, le cas échéant.

Le PRAC note qu'il existe des différences nationales en ce qui concerne les mesures déjà en place pour atténuer le risque de MIA. Il est admis que ces différences peuvent refléter les différences existant entre les systèmes de soins de santé nationaux, ceux-ci étant en principe une prérogative des États membres. Bien que d'autres mesures d'atténuation des risques aient été discutées au cours de l'examen, le PRAC a estimé que la reconnaissance précoce des symptômes et l'interruption du traitement en cas d'apparition de ceux-ci étaient essentielles pour atténuer le risque de complications de l'agranulocytose associée à l'utilisation de médicaments contenant du métamizole. Cette nécessité est soutenue par les parties prenantes qui ont présenté leur point de vue ainsi que par les experts du groupe d'experts ad hoc consultés au cours de la procédure. Par conséquent, le PRAC a recommandé que des modifications soient apportées aux informations sur le produit afin de présenter des informations mises à jour et conformes aux connaissances actuelles, facilitant ainsi l'identification et le diagnostic rapides de la MIA. Une DHPC a également été convenue, assortie d'un plan de communication, dans le but de favoriser la conscientisation des professionnels de la santé

Compte tenu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du métamizole utilisés dans leurs indications approuvées reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 107 decies de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant du métamizole.

- Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles relatives au risque d'agranulocytose causée par les médicaments contenant du métamizole. Il s'agissait notamment de réponses fournies par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), de données d'EudraVigilance, de littérature scientifique, des points de vue exprimés par un groupe d'experts indépendants, des contributions émanant des parties prenantes et de l'intervention écrite d'une tierce partie.
- Le PRAC a pris note de l'efficacité établie des médicaments contenant du métamizole dans le cadre de leurs indications approuvées.
- Sur la base des connaissances actuelles relatives au risque établi d'agranulocytose à la suite de l'examen, le PRAC a considéré que l'identification précoce des symptômes évoquant l'agranulocytose, l'interruption du traitement au métamizole et la réalisation rapide de tests cliniques étaient essentielles pour atténuer le risque de complications de l'agranulocytose induite par le métamizole.
- Par conséquent, le PRAC a conclu que les mises en garde existantes figurant dans les informations sur le produit des médicaments contenant du métamizole nécessitaient une mise à jour conformément aux connaissances actuelles afin de faciliter l'identification et le diagnostic rapides de l'agranulocytose induite par le métamizole.
- Sur la base des données examinées, le PRAC a conclu qu'il n'existait aucun élément de preuve étayant l'efficacité des recommandations existantes de surveillance régulière de la numération sanguine chez les patients afin de réduire le risque de complications de l'agranulocytose induite par le métamizole. L'agranulocytose induite par le métamizole n'est pas dose-dépendante et peut survenir à tout moment au cours du traitement et peu de temps après l'interruption de celui-ci. Une surveillance de la numération sanguine doit être effectuée en cas de suspicion d'agranulocytose. Le PRAC est donc parvenu à la conclusion que les informations sur le produit doivent être mises à jour afin de supprimer les références à la surveillance régulière de la numération sanguine des patients.
- Le PRAC a également relevé des préoccupations concernant l'utilisation de médicaments contenant du métamizole chez les patients dont les antécédents médicaux font état d'agranulocytose causée par le métamizole (ou d'autres pyrazolones ou pyrazolidines) ou chez les patients présentant une altération existante de la fonction médullaire ou des maladies du système hématopoïétique, étant donné que ces patients présentent un risque accru de développer une agranulocytose. Le PRAC a conclu que les contre-indications concernant ces groupes de patients doivent se refléter dans les informations sur le produit des médicaments contenant du métamizole.

Au vu des informations qui précèdent, le comité considère que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du métamizole reste favorable, sous réserve des modifications convenues concernant les informations sur le produit.

Par conséquent, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du métamizole.

Position du CMDh

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Conclusion générale

Par conséquent, le CMDh considère que le rapport bénéfices/risques des médicaments contenant du métamizole reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Le CMDh recommande dès lors la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du métamizole.