

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

[Als de huidige samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter overeenkomstige informatie bevat in andere rubrieken, moet deze worden verwijderd om herhaling van informatie te voorkomen.]

Wetenschappelijke conclusies

In Finland werden nog steeds gevallen van agranulocytose en ernstige neutropenie gemeld in verband met het enige metamizol bevattende geneesmiddel dat in deze lidstaat is toegelaten (Litaglin (metamizol/pitofenon)), ondanks aanvullende risicobeperkende maatregelen die in 2017 zijn ingevoerd en in 2021 verder zijn versterkt. Gezien het gebrek aan effectiviteit van de in Finland van kracht zijnde risicobeperkende maatregelen en de moeilijkheid om verdere, potentieel effectieve risicobeperkende maatregelen te vinden alsmede de relevantie van deze kwestie voor alle metamizol bevattende geneesmiddelen, heeft dit ernstige veiligheidsrisico de Finse nationale bevoegde instantie (Fimea) ertoe gebracht haar bezorgdheid te uiten over de baten/risicoverhouding van metamizol bevattende geneesmiddelen.

Op basis van de na 2021 gemelde gevallen was de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van Litalgin bovendien van mening dat het risico op agranulocytose in verband met het geneesmiddel groter was dan het voordeel ervan en heeft hij maatregelen getroffen om de vergunning voor het in de handel brengen van Litalgin te laten intrekken.

Op 5 juni 2024 heeft de Finse nationale bevoegde instantie (Fimea) een urgente Unieprocedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG ingeleid en het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) verzocht het effect van de bovenstaande bedenkingen op de baten-
risicoverhouding van metamizol bevattende geneesmiddelen te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van deze middelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC heeft op 5 september 2022 een aanbeveling gedaan die vervolgens is beoordeeld door de CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Metamizol is een pyrazolon-derivaat (anatomische therapeutische chemische [ATC] code: N02BB02) met analgetische, antipyretische en spasmolytische eigenschappen. Geneesmiddelen die metamizol bevatten zijn in verschillende lidstaten in de EU goedgekeurd en zijn geïndiceerd bij ernstige acute en chronische pijn, alsmede bij koorts die niet reageert op andere behandelingen.

Na een toenemend aantal gevallen van agranulocytose en ernstige neutropenie die tussen 2011-2015 werden gemeld bij het Finse register van bijwerkingen (20 meldingen, waarvan 2 met fatale afloop), beperkte Fimea het gebruik van Litalgin tot de kortst noodzakelijke periode, en vroeg het om wekelijkse controle van het bloedbeeld als de behandeling langer dan een week duurde. Bovendien werd op nationaal niveau verzocht om aanvullende risicobeperkende maatregelen ter voorkoming van het risico op agranulocytose bij Finse patiënten (ingevoerd in 2017: stopzetting van verpakkingen met 100 tabletten, een waarschuwingskaart voor patiënten, een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners, wijzigingen in de productinformatie). Ondanks de implementatie van deze aanvullende risicobeperkende maatregelen werden er nieuwe gevallen van agranulocytose en ernstige neutropenie gemeld (12 meldingen, waarvan er 2 intensieve zorg nodig hadden, waaronder intubatie, en 8 patiënten in het ziekenhuis werden opgenomen voor behandeling). Daarom werden de nationale maatregelen in 2021 verder versterkt (toevoeging van omkaderde waarschuwingen op de buitenverpakking, in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter, verspreiding van een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners en toevoeging van informatie over dit risico op de waarschuwingskaart voor patiënten). Sinds de uitvoering in 2021 van de hierboven genoemde verdere versterkte aanvullende maatregelen zijn in Finland 7 gevallen van agranulocytose en ernstige neutropenie gemeld, waarvan er 1 fataal was, 1 leidde tot permanent letsel, 1 patiënt intensieve zorg nodig had en 4 patiënten werden opgenomen voor behandeling. Op grond van deze nieuwe gevallen

was de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van Litalgin (metamizol/pitofenon) van oordeel dat het risico op agranulocytose in verband met dit geneesmiddel groter was dan het voordeel ervan, en heeft hij actie ondernomen om de vergunning voor het in de handel brengen van dit geneesmiddel in te laten trekken.

Gezien het gebrek aan effectiviteit van de in Finland van kracht zijnde risicobeperkende maatregelen en de moeilijkheid om verdere, potentieel effectieve risicobeperkende maatregelen te vinden, heeft Fimea daarom de onderhavige beoordeling in gang gezet om de bovengenoemde punten van zorg en het effect ervan op de baten-risicoverhouding van metamizol bevattende geneesmiddelen verder te onderzoeken.

Het PRAC heeft het geheel aan beschikbare gegevens met betrekking tot het risico op agranulocytose voor metamizol bevattende geneesmiddelen beoordeeld. Dit omvatte antwoorden van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen, gegevens uit EudraVigilance, wetenschappelijke literatuur, de standpunten van een groep onafhankelijke deskundigen (ad-hocgroep van deskundigen), opmerkingen van belanghebbenden en de schriftelijke interventie van een derde partij.

Het PRAC was van mening dat de gegevens die in het kader van deze verwijzingsprocedure beschikbaar zijn gesteld, geen afbreuk doen aan de vastgestelde werkzaamheid van geneesmiddelen die metamizol bevatten. Met betrekking tot het risico op agranulocytose in verband met geneesmiddelen die metamizol bevatten, is er geen verandering in de bekende aard en omvang van het risico, met uitzondering van de tijd tot manifestatie (time to onset – TTO). Op basis van de beoordeelde beschikbare gegevens wordt het risico nog steeds als zeldzaam beschouwd, terwijl wordt opgemerkt dat de gerapporteerde incidenties zowel per bron als geografisch sterk verschillen. De zeldzaamheid van door metamizol geïnduceerde agranulocytose (MIA) werd bevestigd in de standpunten van de ad-hocgroep van deskundigen en de geraadpleegde belanghebbenden. Zij gaven aan dat er over het algemeen uitgebreide ervaring is met geneesmiddelen die metamizol bevatten (in overeenstemming met de blootstelling van de patiënt), maar slechts beperkte ervaring met deze bijwerking. Tijdens het onderzoek werd echter duidelijk dat agranulocytose zich op elk moment tijdens de behandeling en kort daarna kan voordoen, in tegenstelling tot de eerdere aanname dat het risico voornamelijk toeneemt na één week blootstelling of bij langdurige behandeling zoals weergegeven in de productinformatie van sommige metamizol bevattende geneesmiddelen.

Over het geheel genomen wijzen de beoordeelde gegevens erop dat MIA binnen een korte TTO (mediaan van 7-14 dagen) optreedt in ten minste 30-50 % van de onderzochte gevallen in de eerste behandelingsweek. Er werd een incrementele daling van het aantal gevallen in de loop der tijd waargenomen. Er werden langere TTO's waargenomen bij proefpersonen die metamizol kregen in de poliklinische setting versus de klinische setting. Een nauwkeurige schatting van de latentietijd kan echter onjuist zijn als gevolg van een mogelijke late diagnose van agranulocytose en onzekerheid bij het bepalen van de TTO's in geval van intermitterende toediening. Verder werd herblootstelling van patiënten aan metamizol in verband gebracht met kortere TTO's van agranulocytose. Niettemin werd een aanzienlijk deel van de gevallen met zeer korte latentietijden gemeld zonder gedocumenteerd eerder gebruik van metamizol. Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar om risicoschattingen van kortstondig gebruik met langetermijngebruik te vergelijken of om te karakteriseren hoe het risico in de loop der tijd verandert. Analyse van het tijdsverloop van de reactie toonde ook aan dat langere latentietijden het gevolg kunnen zijn van een vertraagde diagnose doordat de patiënt niet op tijd medische hulp heeft gezocht. Dit wordt geassocieerd met slechtere resultaten voor de patiënt. Er werd ook waargenomen dat de bijwerking kon optreden na ongecompliceerde perioden van gebruik van metamizol, wat het veronderstelde mechanisme van immuungemedieerde agranulocytose ondersteunt waarbij eerdere blootstellingen patiënten kunnen sensibiliseren en leiden tot een snel optreden van de gebeurtenis bij verdere blootstellingen. Bovendien kan MIA enige tijd na het staken van de behandeling worden gedetecteerd, wat kan worden verklaard door de farmacokinetiek van metabolieten die

mogelijk verantwoordelijk zijn voor de reactie, de vertraging van de immuunrespons gericht tegen granulocyten, een asymptomatische periode tot het optreden van infectiesymptomen of vertraging bij het zoeken van medische hulp. Concluderend kan op basis van de onderzochte gegevens worden gesteld dat MIA wordt beschouwd als een niet-dosisafhankelijke idiosyncratische reactie, die op elk moment tijdens de behandeling kan optreden en zelfs kort na het staken van de behandeling. Het PRAC merkte op dat bestaande informatie in de productinformatie van sommige metamizol bevattende geneesmiddelen aangeeft dat het risico toeneemt na een week behandeling of bij langdurig gebruik, wat niet wordt gestaafd door het onderzochte bewijs. Het PRAC was van mening dat deze informatie in overeenstemming met de huidige kennis moet worden verwijderd.

Wat de risicofactoren betreft, is er een gebrek aan wetenschappelijke multifactoriële analyse die wijst op onafhankelijke risicofactoren voor agranulocytose gerelateerd aan het gebruik van metamizol. Daarnaast kon de beoordeling de veronderstelling van etnische verschillen in gevoeligheid of de rol van onderliggende infecties bij ernstigere uitkomsten bevestigen noch weerleggen.

Het PRAC kon echter wel patiënten met een slechte prognose van MIA identificeren. Zoals hierboven beschreven, wordt MIA verondersteld een immuungemedieerde reactie te zijn, gekenmerkt door de vernietiging van circulerende neutrofielen door geneesmiddelaafhankelijke of geneesmiddelgeïnduceerde antilichamen of geactiveerde T-cellen. Immuungemedieerde reacties zijn ernstiger en ontwikkelen zich sneller na hernieuwde blootstelling. Daarom geeft eerdere agranulocytose veroorzaakt door metamizol en vergelijkbare stoffen zoals pyrazolonen (bijv. fenazon, propyfenazon, isopropylaminophenazon) of pyrazolidinen (bijv. fenylobutazon, oxyfenbutazon) in de medische voorgeschiedenis deze patiënten een onaanvaardbaar risiconiveau als vervolgens metamizol bevattende geneesmiddelen worden gebruikt. Ook als agranulocytose optreedt bij patiënten met een reeds verminderde beenmergfunctie of ziekten van het hematopoëtische systeem, lopen deze patiënten een hoger risico op ernstiger agranulocytose en bijgevolg op een slechtere uitkomst. In het algemeen zijn patiënten met een verminderde beenmergfunctie of ziekten van het hematopoëtische systeem uitgesloten van studies vanwege een mogelijk hoger risico op ernstigere uitkomsten van agranulocytose, en bijgevolg van post-marketingstudies. Het PRAC merkte op dat soortgelijke contra-indicaties al bestaan voor sommige metamizol bevattende geneesmiddelen, maar concludeerde dat contra-indicaties voor patiënten met agranulocytose veroorzaakt door metamizol of soortgelijke stoffen in de medische voorgeschiedenis of met een bestaande verminderde beenmergfunctie of ziekten van het hematopoëtische systeem moeten worden toegevoegd aan de productinformatie van alle metamizol bevattende geneesmiddelen.

Vertraging bij het zoeken van medische hulp na het verschijnen van de symptomen verhoogt de duur van de neutropenie en de kans op ernstige complicaties van MIA. Daarom is het van cruciaal belang dat professionele zorgverleners en patiënten zich bewust zijn van de vroege symptomen die wijzen op agranulocytose (bv. koorts, koude rillingen, keelpijn en pijnlijke slijmvliesveranderingen, vooral in de mond, neus en keel of in de genitale of anale regio), het belang van onmiddellijke stopzetting van de behandeling als dergelijke symptomen optreden en de noodzaak om zo snel mogelijk medische hulp in te roepen. Als metamizol wordt ingenomen tegen koorts, wat ook een symptoom kan zijn van een opkomende agranulocytose, kan aanhoudende of terugkerende koorts verkeerd worden geïnterpreteerd als symptoom van de behandelde aandoening en kan agranulocytose onopgemerkt blijven. Evenzo kunnen sommige symptomen die wijzen op agranulocytose ook worden gemaskeerd bij patiënten die een antibioticakuur krijgen. De aandacht van patiënten moet worden gevestigd op waakzaamheid in situaties waarin symptomen kunnen worden gemaskeerd of verkeerd geïnterpreteerd met de behandelde aandoening.

Het belang van het uitvoeren van een complete telling van bloedcellen (inclusief differentieel bloedbeeld) bij patiënten die zich presenteren met symptomen die wijzen op agranulocytose, moet worden benadrukt voor professionele zorgverleners. Op basis van de beoordeling van de gegevens

heeft het PRAC geconcludeerd dat er, hoewel bloedbeeldtests essentieel zijn om vermoedelijke gevallen van MIA te bevestigen, geen bewijs is ter ondersteuning van de werkzaamheid van bestaande aanbevelingen voor regelmatige controle van het bloedbeeld bij patiënten die metamizol gebruiken met het oog op de vroegtijdige opsporing van agranulocytose om het risico op MIA-complicaties te verminderen. De routinematige controle die momenteel voornamelijk wordt uitgevoerd bij patiënten die metamizol langdurig gebruiken, is mogelijk niet in staat gevallen adequaat op te sporen. Dit komt door de korte latentietijd in een aanzienlijk deel van de gevallen, de sterke daling van het aantal neutrofielen en het abrupte begin van de waargenomen MIA. Het gebrek aan steun voor deze maatregel moet worden gezien in samenhang met de beschreven zeldzaamheid van agranulocytose en in combinatie met aanzienlijke blootstelling van patiënten aan geneesmiddelen die metamizol bevatten. Bovendien werd het gebrek aan bewijs voor de effectiviteit van routinematige monitoring van het bloedbeeld ook bevestigd door sommige groepen belanghebbenden die input leverden, en door de ad-hocgroep van deskundigen die het gebrek aan duidelijke wetenschappelijke gegevens ter ondersteuning van een dergelijke aanbeveling benadrukte en wees op de last die routinematige monitoring van patiënten en gezondheidszorgstelsels met zich mee kan brengen. Daarom concludeerde het PRAC dat de productinformatie moet worden bijgewerkt om elke verwijzing naar regelmatige controle van het bloedbeeld bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die metamizol bevatten, te schrappen.

Het PRAC merkte op dat er nationale verschillen bestaan met betrekking tot reeds bestaande maatregelen om MIA tot een minimum te beperken. Erkend wordt dat deze verschillen een weerspiegeling kunnen zijn van de verschillen tussen de nationale gezondheidszorgstelsels, die in beginsel een prerogatief van de lidstaten zijn. Hoewel tijdens de beoordeling verdere risicobeperkende maatregelen werden besproken, was het PRAC van mening dat de vroegtijdige herkenning van symptomen en de onderbreking van de behandeling bij het optreden ervan van cruciaal belang zijn om het risico op complicaties van agranulocytose in verband met het gebruik van geneesmiddelen die metamizol bevatten, tot een minimum te beperken. Deze noodzaak werd ondersteund door de belanghebbenden die hun standpunten indienden, en door de deskundigen van de ad-hocgroep van deskundigen die tijdens de procedure werden geraadpleegd. Het PRAC deed daarom de aanbeveling om de productinformatie aan te passen om bijgewerkte informatie in overeenstemming met de huidige kennis over te brengen ter vergemakkelijking van de snelle herkenning en diagnosticering van MIA. Ter vergroting van het bewustzijn onder professionele zorgverleners werd ook overeenstemming bereikt over een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners, samen met het bijbehorende communicatieplan.

Gezien het bovenstaande was het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die metamizol bevatten gunstig blijft voor de goedgekeurde indicaties, met inachtneming van de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die metamizol bevatten in aanmerking genomen;
- Het PRAC heeft het geheel aan beschikbare gegevens met betrekking tot het risico op agranulocytose voor metamizol bevattende geneesmiddelen beoordeeld. Dit omvatte antwoorden ingediend door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen, gegevens uit EudraVigilance, wetenschappelijke literatuur, de standpunten van een groep onafhankelijke deskundigen, bijdragen van belanghebbenden en de schriftelijke interventie van een derde partij;

- Het PRAC nam nota van de vastgestelde werkzaamheid van metamizol bevattende geneesmiddelen bij de goedgekeurde indicaties;
- Op basis van de huidige kennis over het vastgestelde risico op agranulocytose na de beoordeling was het PRAC van mening dat de vroegtijdige herkenning van symptomen die wijzen op agranulocytose, onderbreking van de behandeling van metamizol en snelle klinische tests van cruciaal belang zijn om het risico op complicaties van door metamizol geïnduceerde agranulocytose tot een minimum te beperken;
- Daarom concludeerde het PRAC dat de bestaande waarschuwingen in de productinformatie van metamizol bevattende geneesmiddelen moeten worden geactualiseerd overeenkomstig de huidige kennis om een snelle herkenning en diagnosticering van door metamizol geïnduceerde agranulocytose te vergemakkelijken;
- Op basis van de geëvalueerde gegevens concludeerde het PRAC dat er geen bewijs is ter ondersteuning van de effectiviteit van bestaande aanbevelingen voor regelmatige monitoring van het bloedbeeld bij patiënten om het risico op door metamizol geïnduceerde agranulocytosecomplicaties te verminderen. Metamizol-geïnduceerde agranulocytose is niet dosisafhankelijk en kan op elk moment tijdens de behandeling en kort na het staken van de behandeling optreden. Bij vermoedelijke gevallen van agranulocytose moet het bloedbeeld worden gecontroleerd. Het PRAC concludeerde daarom dat de productinformatie moet worden bijgewerkt om verwijzingen naar regelmatige controle van het bloedbeeld van patiënten te verwijderen;
- Het PRAC heeft ook nota genomen van bezorgdheid over het gebruik van geneesmiddelen die metamizol bevatten bij patiënten met agranulocytose veroorzaakt door metamizol (of andere pyrazolonen of pyrazolidines) in hun medische voorgeschiedenis of bij patiënten met een bestaande verminderde beenmergfunctie of aandoeningen van het hematopoëtische systeem, aangezien deze patiënten een verhoogd risico lopen op de ontwikkeling van agranulocytose. Het PRAC heeft geconcludeerd dat contra-indicaties in deze patiëntengroepen moeten worden vermeld in de productinformatie van geneesmiddelen die metamizol bevatten.

Gezien het bovenstaande concludeert het CHMP dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die metamizol bevatten ongewijzigd blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt derhalve de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die metamizol bevatten aan.

Standpunt van de CMD(h)

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

Algemene conclusie

Het CHMP is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die metamizol bevatten gunstig blijft, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt daarom aan de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen voor geneesmiddelen die metamizol bevatten te wijzigen.