

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen (zie bijlage I)

Gezien de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van 11 april 2013 met betrekking tot tetrazepam bevattende geneesmiddelen, stemt de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) als volgt in met genoemde aanbeveling:

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van tetrazepam bevattende geneesmiddelen door het PRAC

Tetrazepam is een benzodiazepine die is geïndiceerd voor pijnlijke contracturen in reumatologie of spasticiteit. Benzodiazepinen (BZP's) versterken de inhiberende werking van gamma-aminoboterzuur (GABA), wat resulteert in sedatieve, hypnotische, anticonvulsante en spierverslappende eigenschappen.

Tetrazepam bevattende geneesmiddelen zijn toegelaten in België, Bulgarije, Duitsland, Frankrijk, Letland, Litouwen, Luxemburg, Oostenrijk, Polen, Roemenië, Slowakije, Spanje en Tsjechië (zie bijlage I voor de lijst van tetrazepam bevattende geneesmiddelen die in de EU zijn toegelaten).

Op 20 december 2012 bracht Frankrijk het Europees Geneesmiddelenbureau overeenkomstig artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG op de hoogte van haar overweging om de vergunningen voor het in de handel brengen van tetrazepam bevattende geneesmiddelen in te trekken op basis van de beoordeling van resultaten van geneesmiddelenbewakingsactiviteiten.

Na de melding van nieuwe ernstige huidreacties bij gebruik van tetrazepam beoordeelde de nationale bevoegde autoriteit van Frankrijk in november 2012 opnieuw het met tetrazepam gerelateerde cutane risico op basis van de resultaten van een nationaal geneesmiddelenbewakingsonderzoek. Deze beoordeling betrof de bijwerkingen aan de huid die in de Franse nationale databank inzake geneesmiddelenbewaking werden opgenomen nadat in 1967 in die lidstaat de eerste vergunningen voor het in de handel brengen van tetrazepam werden verleend. Deze beoordeling bracht een verhoogd cutaan risico van tetrazepam naar voren naast de farmacologisch verwachte bijwerkingen van benzodiazepinen: de helft van de gemelde bijwerkingen van tetrazepam was cutaan, en van de 648 gemelde ernstige gevallen werden er 305 gemeld in de systeem/orgaanklasse (SOC) "Huid- en onderhuidaandoeningen": er werden 33 gevallen van het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), 33 van toxische epidermale necrolyse (TEN), 59 van erythema multiforme (EM) en 15 van geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) waargenomen met in 11 gevallen een dodelijke afloop.

Het PRAC beoordeelde de beschikbare gegevens, met inbegrip van gegevens van het Franse geneesmiddelenbewakingsonderzoek, door andere lidstaten verstrekte gegevens, commentaar van belanghebbenden en door de houders van de handelsvergunningen ingediende gegevens, alsmede gepubliceerde gegevens.

Veiligheid

In het Franse nationale geneesmiddelenbewakingsonderzoek werd een analyse uitgevoerd van de cutane gevallen die in de nationale databank inzake geneesmiddelenbewaking werden gemeld sinds het verlenen van de eerste vergunning voor het in de handel brengen tot 30 juni 2012.

Op 30 juni 2012 waren in de Franse nationale databank 2382 gevallen in verband met tetrazepam geregistreerd. Daarvan hadden 1617 gevallen de WHO-code "vermoedelijk" of "interactie". Na uitsluiting van dubbele vermeldingen werden 1616 gevallen in de analyse opgenomen. Binnen deze 1616 gevallen hadden 805 bijwerkingen (49,80%) betrekking op de SOC "huid- en onderhuidaandoeningen", waarvan er 305 (37,9%) ernstige gevallen waren, met inbegrip van levensbedreigende en fatale gevallen. Daaronder waren 33 gevallen van SJS (waarvan 1 fataal), 33 gevallen van het syndroom van Lyell (TEN) (waarvan 9 fataal), 59 gevallen van EM (waarvan 1 fataal), 15 gevallen van het DRESS-syndroom, 3 mogelijke gevallen van het DRESS-syndroom en 5 gevallen van acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose. Tetrazepam was het enige verdachte geneesmiddel of had een hogere causaliteitsscore dan de gelijktijdige behandelingen in 18 van de 81 gevallen van SJS, TEN of DRESS.

Ook werden gevallen van anafylaxie gemeld. Bovendien werden, naast de eerdere gevallen, 10 gevallen van angio-oedeem resulterend in een onmiddellijke overgevoeligheidsreactie, en 67 gevallen van eruptio medicamentosa, al dan niet met betrokkenheid van ten minste één orgaan, beschreven.

Veel van de cutane bijwerkingen waren maculopapuleus, maar ze waren soms ook vesiculair, pustulair, purpurisch of bulleus. Dit wijst erop dat ernstige huidreacties bij tetrazepam waarschijnlijk verband houden met een vertraagde overgevoeligheidsreactie type IV, wat wordt ondersteund door positieve patchtests in 79 van de 115 gevallen die werden onderworpen aan een allergietest.

Zoals de houder van de handelsvergunning van het oorspronkelijke geneesmiddel in zijn schriftelijke antwoorden op de vragenlijst van het PRAC heeft aangegeven, werden volgens de databank inzake geneesmiddelenbewaking van de houder van de handelsvergunning, sinds het product in 1969 werd geïntroduceerd tot en met 31 mei 2012 (de sluitingsdatum voor het verzamelen van gegevens (data lock point)), 513 verschillende cutane of allergische gevallen met betrekking tot 748 reacties gemeld in verband met tetrazepam. Achtendertig (38) gevallen waren niet medisch bevestigd, en 475 gevallen waren wel medisch bevestigd; daarvan werden 180 gevallen direct bij de firma gemeld, 245 gevallen werden gemeld door gezondheidsdiensten, en 50 gevallen werden geïdentificeerd in de wereldwijde wetenschappelijke literatuur. In het algemeen zijn de meest gemelde huidreacties, in volgorde van afnemende incidentie, verschillende typen uitslag zonder specificiteit (162 gevallen), pruritis (94 gevallen), erythema multiforme (48 gevallen), urticaria (47 gevallen), toxische epidermale necrolyse (35 gevallen), angio-oedeem (34 gevallen), syndroom van Stevens-Johnson (31 gevallen), erythema (28 gevallen), toxische huidruptie (19 gevallen), huidexfoliatie (16 gevallen), dermatitis bullosa, niet anders omschreven (NAO) (16 gevallen) en DRESS-syndroom (7 gevallen).

In het antwoord van de houder van de handelsvergunning op de vragenlijst van het PRAC werd een specifieke analyse van de door de houder van de handelsvergunning gemelde meest relevante ernstige cutane bijwerkingen verricht met betrekking tot hun aard en ernst. In het algemeen houdt meer dan 40% van de gemelde gevallen verband met de SOC "huid- en onderhuidaandoeningen"; na behandeling met tetrazepam werden ernstige cutane bijwerkingen van geneesmiddelen (Serious Cutaneous Adverse Reactions of SCAR's), zoals SJS, TEN, DRESS-syndroom en EM, gediagnosticeerd en werden 11 fatale gevallen gemeld; in 8 daarvan werd de melding gedaan vanwege de huidreactie en in 3 gevallen hield de melding verband met een gerelateerde bijwerking. In meerdere gevallen werden allergietests uitgevoerd. In het algemeen was naar schatting 70%-80% van de uitgevoerde allergietests positief. In de meeste gevallen werd gemeld dat een oorzakelijk verband met tetrazepam mogelijk (86% van de gevallen) of waarschijnlijk (11% van de gevallen) was.

Het PRAC heeft erkend dat in de meerderheid van de meldingen sprake was van gebruik van meerdere geneesmiddelen. In een groot aantal gevallen is de imputabiliteit van tetrazepam echter groot. Dit wordt bevestigd door de resultaten van de allergietests, waarvoor in een aantal gevallen alleen tetrazepam een positief resultaat gaf. Bovendien werden gevallen van hernieuwde toediening met periodes van nieuwe huidaandoeningen gemeld.

Wat betreft de door de houder van de handelsvergunning beschreven gevallen van SJS/TEN werden 65 medisch bevestigde ernstige gevallen van SJS/TEN gemeld. Daarbij ging het om 31 gevallen van SJS en 35 gevallen van TEN, waaronder één geval met beide bijwerkingen. In 10 gevallen werd de diagnose bevestigd door huidbiopsie. De tijd tot het optreden van deze bijwerkingen varieerde van een tot drie weken in 14 patiënten, terwijl 9 gevallen werden gemeld met een kortere tijd tot het optreden (minder dan zeven dagen), waarvan 6 gevallen met een zeer korte tijd tot het optreden van een tot drie dagen. In bijna alle gevallen waarvoor informatie over de duur van de behandeling met tetrazepam beschikbaar was, werd een behandelingsduur tot één maand waargenomen, en in 9 gevallen was de duur zeer kort (minder dan vier dagen).

Ook in de gepubliceerde literatuur zijn ernstige cutane bijwerkingen van tetrazepam beschreven^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11}. Cutane bijwerkingen werden ook genoemd in de antwoorden van andere houders van een handelsvergunning en in het commentaar van belanghebbenden.

¹Sanchez I et al. Stevens-Johnson syndrome from tetrazepam. *Allergol Immunopathol* 1998;26:55-57.

²Camarasa JG et al. Tetrazepam allergy detected by patch test. *Contact Dermatitis* 1990;22:246.

³Quinones D et al. Photodermatitis from tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998 ;39(2):84.

⁴Bachmeyer C. Probable drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome related to tetrazepam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(7):887-888.

De houder van de handelsvergunning presenteerde zijn zienswijzen met betrekking tot de mogelijke mechanismen van door tetrazepam in gang gezette huidreacties: de verschillende cutane overgevoelighedsreacties die voor tetrazepam zijn waargenomen, zouden verband kunnen houden met een verschil in structuur tussen tetrazepam en andere benzodiazepinen (dat wil zeggen, de gesubstitueerde cyclohexenylring van tetrazepam). Het risico van een nucleofiele aanval dat in de literatuur is voorgesteld (door *Barbaud et al, 2009*), is consistent met het mechanisme dat is voorgesteld door in-silicoanalyse en kan het gemelde ontbreken van kruisreactiviteit tussen tetrazepam en andere benzodiazepinen in patiënten met cutane overgevoelighedsreacties verklaren. De affiniteit van tetrazepam voor de huid zou het plaatselijke karakter van de overgevoelighedsreactie kunnen verklaren.

Het PRAC heeft risicobeperkende maatregelen overwogen, waaronder beperking van de duur van de behandeling tot zes dagen en een beperkte indicatie, om het risico op ernstige cutane bijwerkingen te beperken. Andere risicobeperkende maatregelen zoals aanvullende wijzigingen in de productinformatie (contra-indicaties, waarschuwingen), communicatiemateriaal (waarschuwingskaart voor patiënten, brief aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg) en beperking van de grootte van de verpakkingen zijn in de discussies eveneens overwogen.

Gelet op de indicaties van tetrazepam betwijfelde het PRAC of een beperking van de behandelingsduur effectief zou zijn, gezien de mogelijkheid van herhaald gebruik. Het PRAC oordeelde bovendien dat de klinische gegevens die het voordeel van een zesdaagse behandelingsduur ondersteunen, onvoldoende betrouwbaar waren.

Gelet op de onvoorspelbaarheid van dit type bijwerkingen, zou een beperkte indicatie geen effectieve risicobeperkende maatregel zijn.

De optie van een waarschuwingskaart voor patiënten werd ook besproken, maar werd niet effectief geacht om deze typen SCAR's te voorkomen.

Na het geheel van de voorgestelde risicobeperkende maatregelen te hebben beoordeeld, heeft het PRAC geconcludeerd dat de voorgestelde maatregelen, gezien het risico op en de onvoorspelbaarheid van ernstige cutane bijwerkingen van tetrazepam, onvoldoende waren om het risico tot een klinisch aanvaardbaar niveau te verminderen.

In het licht van het bovenstaande oordeelde het PRAC dat tetrazepam, vergeleken met geneesmiddelen van dezelfde farmacologische klasse, is gerelateerd met een verhoogd risico op ernstige cutane bijwerkingen, zoals het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme en het DRESS-syndroom, die levensbedreigend en fataal kunnen zijn.

Werkzaamheid

Tetrazepam is een benzodiazepine die in de lidstaten is geïndiceerd voor pijnlijke contracturen in reumatologie en in spastische syndromen. Enkele lidstaten hebben beide indicaties.

Sinds de vergunningen voor het in de handel brengen van tetrazepam werden verleend zijn resultaten van klinische onderzoeken met het gebruik van tetrazepam bij beide indicaties gepubliceerd. In het algemeen wordt de werkzaamheid van tetrazepam voor de indicatie betreffende pijnlijke contracturen hoofdzakelijk ondersteund door twee kleine dubbelblinde placebogecontroleerde klinische proeven (*Arbus 1987* en *Salzmänn 1993*) waarbij in totaal 70 patiënten (respectievelijk 50 en 20 patiënten) betrokken waren. Deze onderzoeken toonden slechts een beperkte werkzaamheid aan.

⁵Cabreizo Ballesteros et al. Erythema multiforme to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(3):205-206.

⁶Delesalle F et al. Toxic epidermal necrolysis caused by tetrazepam. *International Journal of Dermatology* 2006;45(4):480.

⁷Del Pozo MD et al. Tetrazepam Allergy. *Allergy* 1999;54(11):1226-1227.

⁸Sanchez-Morillas L et al. Systemic dermatitis due to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(5):404-406.

⁹Blanco R et al. Delayed hypersensitivity to tetrazepam. *Allergy* 1997;52(11):1145-1146.

¹⁰Lagnoui R et al. Fatal toxic epidemal necrolysis associated with tetrazepam. *Therapie* 2001;56(2):187-196.

¹¹Thomas E et al. Acute generalised exanthematous pustulosis due to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(2):119-122.

Het PRAC merkte ook op dat de huidige richtsnoeren het gebruik van tetrazepam voor de indicatie betreffende spasticiteit niet noemen.

De werkzaamheid van tetrazepam werd in gecontroleerde dubbelblinde onderzoeken ook met die van andere actieve geneesmiddelen vergeleken: voor beide indicaties toonden deze onderzoeken geen statistisch significant verschil tussen de groepen aan.

Het PRAC oordeelde dat de beschikbare werkzaamheidsgegevens, met inbegrip van gegevens die beschikbaar zijn gekomen nadat de eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend, slechts een zeer beperkte klinische werkzaamheid van tetrazepam aantoonde voor de indicaties waarvoor het middel werd goedgekeurd.

Algehele conclusie

In het licht van het bovenstaande concludeerde het PRAC dat tetrazepam in verband wordt gebracht met veiligheidsproblemen met betrekking tot ernstige, mogelijk fatale huidreacties en slechts een beperkte werkzaamheid heeft.

Het PRAC was van mening dat de risicobeperkende maatregelen die tijdens de beoordeling werden besproken, waaronder een beperking van de behandelingsduur en beperkte indicatie, onvoldoende waren om het risico te verminderen.

Het PRAC concludeerde daarom dat de baten/risicoverhouding van tetrazepam bevattende geneesmiddelen niet gunstig is.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat het PRAC

- de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG voor tetrazepam bevattende geneesmiddelen heeft beoordeeld;
- het geheel aan beschikbare gegevens over tetrazepam bevattende geneesmiddelen met betrekking tot het risico op cutane bijwerkingen heeft beoordeeld, en dat deze beoordeling gegevens van de lidstaten en gegevens uit gepubliceerde literatuur die beschikbaar zijn gekomen sinds het verlenen van de oorspronkelijke vergunningen voor het in de handel brengen, alsmede de antwoorden van de houder van de handelsvergunning en het commentaar van belanghebbenden omvatte;
- heeft opgemerkt dat ernstige huidreacties bij gebruik van tetrazepam zijn gemeld, waaronder fatale gevallen;
- na de beschikbare gegevens te hebben beoordeeld, van mening was dat tetrazepam, vergeleken met de geneesmiddelen van dezelfde farmacologische klasse, gerelateerd is met een verhoogd risico op ernstige cutane bijwerkingen, zoals het syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme en geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) die levensbedreigend en fataal kunnen zijn;
- oordeelde dat de beschikbare werkzaamheidsgegevens, met inbegrip van gegevens die beschikbaar zijn gekomen nadat de eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend, slechts een zeer beperkte klinische werkzaamheid van tetrazepam aantoonde voor de indicaties waarvoor het middel werd goedgekeurd.
- oordeelde dat de risicobeperkende maatregelen die tijdens de beoordeling werden besproken, waaronder een beperking van de behandelingsduur en beperkte indicatie, onvoldoende waren om het risico op ernstige huidreacties te verminderen,

was het van mening dat, gezien de veiligheidsproblemen met betrekking tot ernstige, mogelijk fatale, huidreacties en de beperkte werkzaamheid van tetrazepam, uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de baten/risicoverhouding van tetrazepam bevattende geneesmiddelen niet langer gunstig is.

Het PRAC beveelt daarom overeenkomstig de bepalingen van artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen aan voor alle geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd.

De voorwaarden voor de opheffing van de schorsing van de handelsvergunningen worden uiteengezet in bijlage III.

Standpunt van het CMD(h)

Gelet op de aanbeveling van het PRAC van 11 april 2013 uit hoofde van artikel 107 duodecies, lid 1 en lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG en de mondelinge toelichting op 22 april 2013 waarbij een houder van een handelsvergunning aanwezig was, heeft het CMD(h) een standpunt bepaald over de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van tetrazepam bevattende geneesmiddelen.

De voorwaarden voor de opheffing van de schorsing van de handelsvergunningen worden uiteengezet in bijlage III.