

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

### ***Wetenschappelijke conclusies***

Metformine, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, wordt beschouwd als de eerste keus voor de behandeling van type 2-diabetes mellitus (T2DM) en wordt algemeen gebruikt in de EU. Momenteel is het gebruik van metformine bij patiënten met nierfalen niet geharmoniseerd in de hele EU. Afhankelijk van de lidstaat en het product wordt het namelijk gecontra-indiceerd bij patiënten met verschillende stadia van matig nierfalen. Het wordt in het belang van de Europese Unie geacht de toereikendheid van de huidige aanbevelingen voor metformine-bevattende producten opnieuw te beoordelen met betrekking tot het gebruik bij patiënten met matig nierfalen, rekening houdend met de beschikbare informatie over het risico op lactaatacidose. Deze patiënten vormen een grote populatie die momenteel mogelijk niet kan profiteren van de voordelen van metformine in de hele EU.

Nederland zette daarom op 25 januari 2016 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en vroeg het CHMP de invloed te beoordelen van de bovenstaande bedenkingen ten aanzien van de baten/risicoverhouding van metformine-bevattende producten en een advies uit te brengen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

### ***Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling***

De voordelen van metformine bij de behandeling van T2DM bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis is aangetoond wat betreft de vermindering van cardiovasculair risico en sterfte ongeacht de oorzaak. Bovendien vertraagt behandeling met metformine de verdere verslechtering van de nierfunctie en heeft het bij deze patiëntenpopulatie bijkomende belangrijke micro- en macrovasculaire voordelen.

De meest voorkomende bijwerkingen die in verband met metforminegebruik bij personen met diabetes worden waargenomen zijn lichte tot matige gastro-intestinale voorvallen waaronder diarree, misselijkheid, braken, buikpijn en verminderde eetlust. Afgezien van lactaatacidose is het algemene veiligheidsprofiel van metformine bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij patiënten met een normale nierfunctie.

Het risico op lactaatacidose is in de klinische praktijk zeer zeldzaam en wordt in de meeste gevallen alleen waargenomen bij spoedhulpverlening. Daarnaast zijn, hoewel causaliteit kan niet worden uitgesloten, andere factoren in plaats van metformine meestal de oorzaken van lactaatacidose.

Over het geheel genomen is metformine veilig gebruikt bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis die lagere doses gebruikten zonder significante metformine- of lactaatverhogingen in plasma. Bovendien adviseren recente klinische richtsnoeren voor de behandeling van T2DM het gebruik van metformine bij een matige nierfunctiestoornis. Aangezien er sprake is van een duidelijk verband tussen nierfunctie en blootstelling aan metformine, kan op basis van de verstrekte gegevens worden gekomen tot een aanbeveling voor een dagdosis van respectievelijk 2000 mg/dag en 1000 mg/dag bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis in stadia 3a en 3b.

Samenvattend kan worden gesteld dat het mogelijke verhoogde risico op lactaatacidose voldoende tot een minimum kan worden beperkt bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR hoger dan 30 ml/min) met een duidelijke doseringsaanbeveling, extra controle van GFR-spiegels voor en tijdens behandeling en bijgewerkte waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen in de SPC en de bijsluiter. Daarnaast zal de standaard risicobeperking worden uitgebreid met cumulatieve beoordelingen van lactaatacidose in de PSUR's en een gerichte vragenlijst.

Op basis van de beoordeling van alle beschikbare gegevens over veiligheid en werkzaamheid blijft de baten/risicoverhouding van metformine-bevattende geneesmiddelen gunstig en wordt aanbevolen de

vergunningen voor het in de handel brengen te wijzigen met betrekking tot het gebruik bij nierfunctiestoornis.

Gezien het bovenstaande heeft het CHMP geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding van metformine-bevattende geneesmiddelen gunstig is, behoudens doorvoering van de wijzigingen in de productinformatie, zoals hierboven beschreven.

### **Redenen voor het CHMP-advies**

Overwegende dat:

- het CHMP de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor metformine-bevattende geneesmiddelen in aanmerking heeft genomen;
- het CHMP het geheel aan gegevens heeft bestudeerd die door de houders van de handelsvergunningen werden overgelegd over de veiligheid en werkzaamheid van metformine-bevattende geneesmiddelen voor de behandeling van type 2-diabetes mellitus bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR 30-59 ml/min), gericht op het risico op lactaatacidose;
- het CHMP van oordeel was dat er aanwijzingen uit klinische en epidemiologische onderzoeken zijn die wijzen op de voordelen van het gebruik van metformine-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (GFR 30-59 ml/min);
- het CHMP de aanwijzingen uit epidemiologische onderzoeken, waaruit is gebleken dat lactaatacidose een zeer zeldzame aandoening is die zich meestal voordoet bij patiënten met acute nier- of cardiorespiratoire ziekte of sepsis, in aanmerking heeft genomen; uit recente wetenschappelijke gegevens is geconcludeerd dat de hoofdoorzaken van lactaatacidose cardiogene of hypovolemische shock, ernstig hartfalen, ernstig trauma en sepsis zijn, en lactaatacidose daarom niet hoofdzakelijk wordt veroorzaakt door metforminebehandeling;
- het CHMP van oordeel was dat publicaties in de medische literatuur hebben aangetoond dat metformine in verlaagde dosis veilig kan worden gebruikt bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis; daarnaast gepubliceerde epidemiologische onderzoeken erop wijzen dat metformine in de klinische praktijk vaak wordt gebruikt bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis, zoals weergegeven in huidige klinische richtsnoeren, zonder een aanmerkelijk verhoogd risico op lactaatacidose of andere ernstige bijwerkingen;
- het CHMP van mening was dat het risico op lactaatacidose tot een minimum kan worden beperkt bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis met duidelijke doseringsaanbevelingen, extra controle van GFR-spiegels voor en tijdens behandeling en bijgewerkte waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) en de bijsluiter; daarnaast routinematige activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking zullen worden uitgebreid met een cumulatieve beoordeling en een gerichte follow-upvragenlijst over gevallen van lactaatacidose, te overleggen in daaropvolgende PSUR's.

### **Het advies van het CHMP**

Het CHMP is daarom van oordeel dat de baten/risicoverhouding van metformine-bevattende producten gunstig blijft, behoudens doorvoering van de wijzigingen in de productinformatie.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen voor metformine-bevattende producten.