

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché, présentés par l'EMA

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant du méprobamate utilisés par voie orale (voir Annexe I)

Le méprobamate est un dérivé du carbamate, qui agit comme un dépresseur du système nerveux central, avec une activité anxiolytique, sédatrice et musculo-relaxante. L'index thérapeutique du méprobamate est jugé relativement étroit, avec une courbe dose-réponse à forte pente, qui entraîne une augmentation du risque de surdosage non intentionnel s'accompagnant d'événements indésirables graves et potentiellement fatals, notamment un coma, une hypotension profonde, de l'hypothermie, un arrêt respiratoire et un choc cardiogénique. Le méprobamate peut induire une dépendance physique et psychologique et un syndrome d'abstinence pouvant engager le pronostic vital avec délire lors d'un arrêt brutal, en particulier après une utilisation prolongée, ainsi que des effets pharmacologiques similaires à ceux de l'alcool mélangé à des barbituriques, y compris dans l'intervalle normal de doses et de durées de traitement, du fait de la nature du produit. Les formulations orales de méprobamate ont été autorisées dans l'UE comme médicaments délivrés uniquement sur ordonnance. Elles sont disponibles sous la forme du produit seul ou en associations fixes avec d'autres substances. Plusieurs indications sont approuvées dans l'ensemble de l'Europe, notamment l'aide au sevrage alcoolique, le traitement des états anxieux, le traitement de la tension musculaire, des crampes ou de la spasticité de muscles volontaires, le traitement symptomatique des troubles digestifs fonctionnels, le traitement des crises de migraine et de l'insomnie occasionnelle. Le méprobamate peut provoquer des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques chez les sujets prédisposés, ce qui peut représenter une conséquence fâcheuse pendant le sevrage alcoolique, un état qui se caractérise par une tendance accrue aux convulsions.

Suite à plusieurs examens français de la sécurité et de l'efficacité et d'analyses de pharmacovigilance du méprobamate, réalisés au niveau national, l'autorité nationale compétente française (Afssaps) a mis en oeuvre des mesures de minimisation des risques, afin de réduire les risques identifiés du méprobamate et a entrepris des analyses nationales de pharmacovigilance, pour évaluer l'impact de ces mesures. Deux récentes analyses de pharmacovigilance de données issues de rapports spontanés, réalisées par le Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Lille et finalisées en 2011, n'ont pas identifié d'impact significatif des mesures de minimisation des risques appliquées et ont signalé une absence de données cliniques relatives au bénéfice de ces produits. De plus, l'Afssaps était particulièrement inquiète au regard d'événements indésirables observés chez les patients âgés. Par conséquent, l'Afssaps a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du méprobamate est défavorable et a notifié, le 25 juillet 2011, à l'Agence européenne des médicaments (EMA) et au Comité des médicaments à usage humain (CHMP), son intention de suspendre les autorisations françaises de mise sur le marché des médicaments contenant du méprobamate utilisés par voie orale, à compter de janvier 2012. Il en a résulté une procédure de saisine automatique sur le fondement de l'article 107 de la directive 2011/83/CE au niveau européen pour les médicaments contenant du méprobamate utilisés par voie orale.

Discussion relative à la sécurité

Le CHMP a examiné les données disponibles présentées par les titulaires des AMM, mais il a estimé que ces données limitées étaient insuffisantes pour tirer une conclusion concernant la sécurité du méprobamate et la prédictibilité de tout risque associé. En conséquence, afin d'évaluer le profil de sécurité du méprobamate et principalement les événements indésirables neurologiques et psychiatriques, notamment la pharmacodépendance et les symptômes graves du sevrage dans les conditions normales d'utilisation, en particulier chez les personnes âgées, le CHMP a examiné les résultats des deux analyses de pharmacovigilance des données de sécurité relatives au méprobamate, réalisées par le CRPV de Lille, sur lesquelles reposait la décision de l'Afssaps de suspendre les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments concernés. La première analyse portait sur des médicaments contenant du méprobamate seul, indiqués comme aide au sevrage des sujets alcooliques, avec une durée de traitement d'une à trois semaines et un maximum de 12 semaines. Cette analyse visait à évaluer l'impact de l'application des mesures de minimisation des risques de 2009 (restriction des indications, réduction de la taille des conditionnements et circulation d'une communication directe aux professionnels de santé (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC) relative à leur profil de risque. La période de l'étude a été définie comme s'étendant de juillet 2009 à mars 2011 et les données obtenues ont été comparées à celles de la période de mai 2006 à juillet 2009. La seconde analyse avait pour objet l'examen d'un produit d'association contenant du

méprobamate et de l'acéprométazine, indiqué dans le traitement de l'insomnie occasionnelle, avec une durée de traitement de 2 à 5 jours. Cette analyse a fourni une évaluation de l'impact de l'application de mesures de minimisation des risques (restriction de l'indication et de la posologie, ainsi qu'une réduction de la taille des conditionnements) sur son profil de risque. La période de l'étude s'étendait du 1^{er} octobre 2005 au 30 septembre 2010.

Concernant les médicaments contenant du méprobamate seul, la première analyse du CPRV de Lille a identifié 119 cas médicalement confirmés après l'application des mesures de minimisation des risques, soit un nombre similaire aux données relatives à la période antérieure à l'application, malgré une réduction supposée de l'exposition des patients, sur la base des chiffres de vente. Pendant la période de l'étude, les principaux événements indésirables rapportés étaient en général observés dans les catégories des affections du système nerveux (29%) et des lésions, intoxications et complications liées aux procédures (12%), de la classification par classes de systèmes d'organes. Les autres classes de systèmes d'organes fréquemment concernées étaient celles des affections psychiatriques, des affections de la peau et du tissu sous-cutané et des affections hématologiques et du système lymphatique (6 à 9 % pour chacune). Les événements indésirables graves les plus couramment observés étaient des comas (11 cas), des troubles de la conscience (16 cas), des états de confusion (15 cas) et des intoxications (33 cas, y compris les intoxications délibérées, accidentelles ou non précisées). 6 cas de pneumopathie par inhalation et 3 cas d'addiction/sevrage ont été rapportés. Le CHMP a noté que malgré la diminution de 10% de la proportion de patients âgés pendant la période d'étude en cours, les patients âgés restaient le groupe d'âge le plus touché (40 % de patients âgés de plus de 65 ans et 32 % de patients de plus de 75 ans). Des cas de surdosage accidentel (doses supérieures à celles recommandées pendant plusieurs jours) sont survenus chez 9 % des patients. Le CHMP a estimé que les données ont identifié un risque de pharmacodépendance, sur la base de données d'utilisation issues d'une base de données de réclamations montrant une utilisation prolongée de méprobamate. Cela a été confirmé par l'analyse, qui a identifié 9 cas d'addiction/sevrage pendant la période de l'étude (3 cas graves et 6 cas non graves). 7 décès associés au méprobamate ont été rapportés pendant la période de l'étude (dont 2 dus à des surdosages). Ces chiffres sont comparables aux 15 décès (dont 7 dus à des surdosages) enregistrés pendant la période de mai 2006 à juillet 2009. Enfin, le CHMP a noté un cas non fatal de coma, à la suite d'une grave insuffisance hépatique, chez un patient cirrhotique. Le CHMP était d'avis que les patients traités pour un sevrage alcoolique présentent un risque de réactions indésirables graves, étant donné que la fonction hépatique est susceptible d'être atteinte chez la plupart des patients qui ont des problèmes chroniques avec l'alcool.

En ce qui concerne les médicaments contenant l'association méprobamate/acéprométazine, la seconde analyse du CPRV de Lille a identifié 365 cas médicalement confirmés pendant la période de l'étude, dont 277 (76 %) ont été signalés comme étant graves (correspondant à 894 événements indésirables), tandis que 88 ont été qualifiés de non graves (correspondant à 153 événements indésirables). Par comparaison, 308 rapports de cas graves et non graves ont été enregistrés pendant la période de 2001 à 2006. L'analyse a conclu que le taux de déclaration pour l'association méprobamate/acéprométazine n'avait pas diminué après l'application des mesures de minimisation des risques. Pendant la période de l'étude, les principaux événements indésirables sont généralement survenus dans les catégories des affections du système nerveux (34 %), des lésions, intoxications et complications liées aux procédures (8 %) et des troubles généraux (8 %) de la classification par classes de systèmes d'organes. Les événements indésirables graves les plus couramment observés étaient des comas (75 cas). Il y avait également des déclarations de troubles de la conscience (36 cas), de chutes (30 cas), d'hypotension (26 cas) et de confusion et de désorientation (20 cas). 30 cas fatals ont été enregistrés pendant la période de l'étude, dont 27 étaient associés à l'utilisation de médicaments psychotropes et 20 ont été enregistrés comme surdosages. Sept comas ont eu une issue fatale. Un lien avec l'utilisation de l'association méprobamate/acéprométazine a été considéré comme possible dans tous les cas. Le CHMP s'inquiétait du risque identifié de pharmacodépendance, notamment dans les cas observés dans les conditions normales d'utilisation, comme le suggéraient les 17 cas rapportés de pharmacodépendance et de symptômes de sevrage (13 graves et 4 non graves). Les risques de symptômes graves de sevrage ont également été reconnus par le titulaire de l'AMM pendant l'explication orale. L'ensemble des rapports concernaient des patients âgés de plus de 65 ans dans 22 % des cas et des patients de 75 ans et plus dans 13 % des cas. Tout en notant la légère diminution du nombre de patients âgés, le CHMP a exprimé des inquiétudes concernant la forte proportion de patients âgés utilisant le produit. Le CHMP était d'avis que ce risque identifié persiste, malgré les mesures de minimisation des risques mises en œuvre, en particulier chez les patients de plus de 65 ans, qui présentent un risque élevé de chutes et de confusion.

En résumé, le CHMP a pris note des 52 cas fatals identifiés (dont 30 cas de surdosages) dans les deux analyses françaises de pharmacovigilance, pour lesquels une association avec le méprobamate a été considérée comme possible. Le CHMP a également reconnu l'effet potentiel de confusion de la co-

médication, car les patients prenaient un traitement concomitant dans presque tous les cas, en particulier par des médicaments psychotropes. Le CHMP a cependant estimé que cela a pu augmenter les risques d'événements indésirables survenus avec le méprobamate en raison d'interactions et que par conséquent il ne peut être exclu que le méprobamate ait pu jouer un rôle de facteur de contribution. Cela suscite une inquiétude particulière dans la population des personnes âgées.

Le CHMP a également examiné des rapports spontanés de cas, envoyés à la base de données Eudravigilance et a identifié 18 cas de surdosages accidentels, dont 17 ont été fatals. Notant que le méprobamate présente un index thérapeutique relativement étroit, avec une courbe dose-réponse à forte pente, le CHMP a conclu que les surdosages accidentels représentent un risque grave avec le méprobamate. Sur la base du même ensemble de données Eudravigilance, le CHMP a également relevé 11 cas de symptômes de sevrage, dont un a été fatal. Par conséquent, le CHMP a conclu que le méprobamate peut induire une pharmacodépendance après une utilisation prolongée, entraînant un risque de symptômes de sevrage graves et pouvant être fatals. Enfin, le CHMP a également pris note d'une étude clinique épidémiologique menée par Kovacs *et al.* en 2002, faisant état de 25 cas de surdosages accidentels avec le méprobamate.

Mesures de minimisation des risques

Le CHMP a noté que la majorité des titulaires d'AMM ont répondu qu'ils considéraient que le rapport bénéfice/risque de leurs produits était positif et que les activités de pharmacovigilance de routine étaient suffisantes pour répondre aux inquiétudes de sécurité identifiées. En conséquence, ils estimaient qu'il était inutile de prendre des mesures supplémentaires de minimisation des risques. Certains titulaires d'AMM ont néanmoins proposés d'apporter des modifications mineures aux informations sur le produit, en particulier en ce qui concerne la durée de traitement. Un titulaire d'AMM a suggéré qu'en plus de la limitation de la durée de traitement déjà appliquée en France, le seul moyen de réduire le nombre de cas de surdosage volontaire serait de restreindre l'utilisation du produit à l'usage hospitalier uniquement. Un titulaire d'AMM a considéré que le rapport bénéfice/risque du méprobamate est négatif dans l'indication de sevrage alcoolique et a proposé de supprimer cette indication lorsqu'elle est autorisée. Le CHMP a examiné les propositions des titulaires des AMM, mais il a jugé qu'elles étaient insuffisantes pour diminuer le risque identifié du méprobamate. En particulier, la restriction à l'usage hospitalier uniquement a été considérée comme étant peu pratique, étant donné la nature des indications et la durée du traitement.

Le CHMP a également pris note des analyses de pharmacovigilance de l'impact des mesures de minimisation des risques pour le méprobamate seul et l'association méprobamate/acéprométazine appliquées en France, qui n'ont pas entraîné de réduction significative ou suffisante de l'incidence des réactions indésirables associées au méprobamate, y compris lors de sa prise dans les conditions normales d'utilisation. En particulier, l'utilisation chez les personnes âgées est restée considérable. Les mesures étaient également inadaptées pour supprimer le risque de pharmacodépendance et de symptômes de sevrage graves. En conclusion, le CHMP était d'avis qu'aucune mesure de minimisation des risques n'a pu être identifiée, susceptible de réduire les risques identifiés associés à l'utilisation du méprobamate à un niveau cliniquement acceptable dans les conditions normales d'utilisation.

Discussion relative à l'efficacité

Le CHMP a noté que les données disponibles sur l'efficacité du méprobamate sont limitées pour certaines indications et absentes pour d'autres. Toutes les données existantes sont anciennes et ne répondent pas aux exigences méthodologiques actuelles. En conclusion, alors que l'efficacité reste largement inchangée depuis que l'autorisation de mise sur le marché initiale a été accordée, les données disponibles n'ont démontré, de l'avis du CHMP, qu'une efficacité clinique très limitée du méprobamate dans ses indications autorisées. Le CHMP a également fait remarquer que les lignes directrices médicales pratiques disponibles pour le trouble anxieux, le sevrage alcoolique et la migraine ne recommandent pas le méprobamate.

Évaluation globale du rapport bénéfice/risque

En résumé, le CHMP a évalué la totalité des données disponibles, y compris les réponses soumises par les titulaires des AMM par écrit et pendant une explication orale, ainsi que les évaluations françaises de pharmacovigilance réalisées au niveau national.

Concernant la sécurité, le CHMP a estimé que plusieurs événements indésirables neurologiques (coma, perte de conscience) et psychiatriques (pharmacodépendance et symptômes de sevrage) pouvant être

graves et potentiellement fatals ont été rapportés avec l'utilisation de méprobamate, y compris dans les conditions normales d'utilisation. Les personnes âgées représentent une forte proportion de patients et l'utilisation dans cette population suscite des inquiétudes, en particulier au vu du risque accru d'événements indésirables dus à des interactions avec une médication concomitante. Le CHMP a noté que le méprobamate présente un index thérapeutique relativement étroit, avec une courbe dose-réponse à forte pente, comme le montrent les données disponibles, qui ont identifié plusieurs surdosages accidentels, souvent graves voire fatals. Le CHMP a par conséquent conclu que les surdosages accidentels représentent un risque grave avec le méprobamate. Le CHMP a également estimé que le méprobamate peut induire une pharmacodépendance après une utilisation prolongée, entraînant un risque de symptômes de sevrage, qui sont graves et peuvent être fatals. Enfin, le CHMP était d'avis que les patients traités pour un sevrage alcoolique présentent un risque de développer des réactions indésirables potentielles graves en raison d'une insuffisance hépatique.

En ce qui concerne les mesures de minimisation des risques, le CHMP a examiné les analyses de pharmacovigilance de l'impact des mesures de minimisation des risques pour le méprobamate seul et l'association méprobamate/acéprométazine, appliquées en France, ainsi que des mesures supplémentaires limitées de minimisation des risques proposées par les titulaires des AMM. Le CHMP a conclu qu'il n'a pu être identifié aucune mesure de minimisation des risques, qui permettrait de réduire les risques identifiés associés à l'utilisation du méprobamate de façon appropriée à un niveau cliniquement acceptable, en particulier en ce qui concerne les patients âgés et le risque de pharmacodépendance.

De plus, alors que l'efficacité reste largement inchangée depuis que l'autorisation de mise sur le marché initiale a été accordée, les données disponibles n'ont démontré, de l'avis du CHMP, qu'une efficacité clinique très limitée du méprobamate dans ses indications autorisées.

En conclusion, compte tenu des événements indésirables graves neurologiques et psychiatriques associés à l'utilisation du méprobamate, y compris dans les conditions normales d'utilisation, du risque de surdosages accidentels et de pharmacodépendance associée à des symptômes de sevrage, les preuves cliniques très limitées du bénéfice du méprobamate et le manque d'efficacité des mesures de minimisation des risques appliquées et proposées, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du méprobamate utilisés par voie orale n'est pas positif dans les conditions normales d'utilisation. En tenant dûment compte du risque grave de symptômes de sevrage, le CHMP a recommandé que le méprobamate soit retiré du marché pendant une période de 15 mois, afin d'assurer une fin de traitement ou un passage à d'autres médicaments en toute sécurité chez les patients déjà sous traitement par le méprobamate. Pendant cette période, aucun nouveau traitement par le méprobamate ne doit être instauré chez des patients.

Motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le comité a pris en compte le fait que plusieurs événements indésirables neurologiques et psychiatriques, pouvant être graves et potentiellement fatals, ont été rapportés avec l'utilisation du méprobamate, y compris dans les conditions normales d'utilisation;
- le comité a exprimé des inquiétudes concernant la forte proportion de patients âgés et l'utilisation dans cette population, compte tenu, en particulier, du risque accru d'événements indésirables dus à des interactions avec une médication concomitante;
- le comité a noté que le méprobamate présente un index thérapeutique relativement étroit; il a par conséquent considéré que les surdosages accidentels, qui sont souvent graves et peuvent être fatals, constituent un risque grave avec le méprobamate;
- le CHMP a considéré que le méprobamate peut induire une pharmacodépendance dans les conditions normales d'utilisation et qu'il est donc également associé à un risque de symptômes de sevrage graves;
- le CHMP est d'avis que les patients traités pour un sevrage alcoolique présentent un risque de développer des réactions indésirables potentielles graves en raison d'une insuffisance hépatique;
- le CHMP a estimé, sur la base de l'évaluation de l'impact des mesures de minimisation des risques appliquées en France et des mesures supplémentaires limitées de minimisation des

risques proposées par les titulaires des AMM, qu'il n'a pu être identifié aucune mesure de minimisation des risques, qui permettrait de réduire les risques identifiés associés à l'utilisation du méprobamate de façon appropriée à un niveau cliniquement acceptable;

- le CHMP a considéré que les données disponibles n'ont démontré qu'une efficacité clinique très limitée du méprobamate dans ses indications autorisées;
- le CHMP a dès lors conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du méprobamate utilisés par voie orale n'est pas positif dans les conditions normales d'utilisation,

le CHMP a recommandé à la Commission européenne de suspendre les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du méprobamate, énumérés dans l'Annexe I de l'avis, dans tous les États membres de l'UE concernés, pendant une période de 15 mois à compter de l'adoption de la décision de la Commission européenne, afin d'assurer une fin de traitement ou un passage à d'autres médicaments en toute sécurité chez les patients déjà sous traitement par le méprobamate. Pendant cette période, aucun nouveau traitement par le méprobamate ne doit être instauré chez des patients.

Pour que la suspension soit levée, les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent fournir des données convaincantes permettant d'identifier une population de patients dans laquelle les bénéfices du méprobamate sont clairement supérieurs aux risques identifiés (voir Annexe III de l'avis).