

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

En 2013, à la suite d'une procédure communautaire d'urgence au titre de l'article 107 *nonies* de la directive 2001/83/CE (EMA/H/A-107i/1363), les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la flupirtine ont été modifiées afin d'imposer des restrictions et des mesures de minimisation des risques mises en œuvre compte tenu du risque d'atteinte hépatique. En 2017, les résultats des études d'observation imposées à la suite de cette procédure communautaire d'urgence ont révélé un faible degré de conformité aux conditions d'utilisation autorisées des médicaments contenant de la flupirtine, et plus particulièrement aux restrictions et mesures de minimisation des risques susmentionnées. En outre, des cas d'atteintes hépatiques induites par le médicament, y compris des cas graves, ont continué d'être répertoriés dans EudraVigilance (EV), avec des médicaments contenant de la flupirtine signalés comme étant des produits suspects ou des produits présentant une interaction.

Compte tenu des récents résultats de l'étude et des cas d'atteintes hépatiques continuant à être signalés, l'autorité nationale compétente allemande (la BfArM) a estimé que l'incidence du risque d'atteinte hépatique sur le rapport bénéfice/risque de ces médicaments ainsi que l'adéquation des mesures de minimisation des risques associées mériteraient d'être réexaminés.

Le 19 octobre 2017, la BfArM a donc lancé une procédure résultant des données de pharmacovigilance, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au PRAC d'évaluer l'effet des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la flupirtine, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Le PRAC a adopté une recommandation le 8 février 2018, qui a ensuite été prise en considération par le CMDh, conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

La flupirtine est un «ouvreur sélectif des canaux neuronaux à potassium», qui agit en ouvrant des canaux potassiques Kv7 conduisant à un antagonisme fonctionnel du récepteur N-méthyl-D-aspartate. De plus, un effet facilitateur sur les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique A a été décrit.

En 2013, une procédure communautaire d'urgence avait été lancée au titre de l'article 107 *nonies* de la directive 2001/83/CE (EMA/H/A-107i/1363) à la suite d'une augmentation des signalements de réactions d'hépatotoxicité associées à la flupirtine. Sur la base de l'examen de toutes les données alors disponibles, le PRAC avait conclu que la flupirtine est associée à un risque accru d'hépatotoxicité. À l'époque, le PRAC avait estimé que le rapport bénéfice/risque de la prise en charge de la douleur aiguë resterait favorable lorsque le traitement par d'autres analgésiques (par exemple, par des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des opioïdes faibles) est contre-indiqué, à condition qu'un certain nombre de mesures de minimisation des risques aient été appliquées. Parmi ces mesures figuraient la restriction de la durée maximale de traitement à deux semaines, une contre-indication chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante ou qui prennent de manière concomitante d'autres médicaments connus pour provoquer des problèmes de foie ainsi qu'un suivi hebdomadaire des fonctions hépatiques. Ces mesures ont été communiquées aux professionnels de santé concernés dans une lettre et des supports pédagogiques ont été élaborés pour informer les prescripteurs et les patients du risque et des mesures associées pour le minimiser. Les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été tenus de mener une étude d'utilisation du médicament (EUM) pour caractériser les pratiques de prescription ainsi qu'une étude de sécurité post-autorisation (PASS) pour évaluer l'efficacité des activités de minimisation des risques.

Le PRAC a pris en considération toutes les données de sécurité et d'efficacité nouvellement disponibles, y compris les informations transmises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché

relatives aux atteintes hépatiques, les résultats des études d'observation susmentionnées (EUM et PASS), les données disponibles dans EudraVigilance ainsi que la littérature scientifique, dans le contexte des données examinées au cours de la précédente procédure au titre de l'article 107 *nonies*.

Le PRAC est d'avis que les résultats des études nouvellement disponibles confirment l'efficacité de la flupirtine dans la prise en charge de la douleur (nociceptive) aiguë (légère, modérée et sévère) précédemment démontrée dans des essais cliniques. Il a été noté qu'aucune directive médicale recommandant l'utilisation de la flupirtine pour une indication de douleur donnée n'a pu être identifiée.

Les données provenant de rapports spontanés et de la littérature confirment le risque d'atteinte hépatique imprévisible et potentiellement mortelle associé à l'utilisation de médicaments contenant de la flupirtine. Des cas d'atteintes hépatiques induites par le médicament, comprenant des cas d'insuffisances hépatiques aiguës, des cas nécessitant une greffe du foie et des cas à issue fatale, ont été rapportés depuis l'examen précédent. Des cas graves ont également été signalés à la suite de la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques associés. Le PRAC a considéré que les données de sécurité nouvellement disponibles ont confirmé le risque connu d'atteinte hépatique imprévisible et potentiellement mortelle.

Malgré leurs limites, les six études d'observation menées ont systématiquement montré un manque criant de conformité aux mesures requises pour minimiser le risque d'hépatotoxicité. En outre, les études de cas individuels de toxicité hépatobiliaire montrent une proportion importante de cas de non-conformité aux restrictions de sécurité.

Le PRAC a conclu que bien que l'utilisation de médicaments contenant de la flupirtine ait diminué, les mesures mises en œuvre se sont révélées inefficaces pour minimiser le risque d'hépatotoxicité à un niveau acceptable.

Le PRAC s'est demandé si des mesures de minimisation des risques supplémentaires permettraient de minimiser suffisamment le risque d'hépatotoxicité. Cela incluait des supports supplémentaires permettant de communiquer sur les mesures précédentes, la réduction de la taille de l'emballage et l'introduction d'un nouvel avertissement concernant les facteurs de risque génétique. Toutefois, compte tenu de l'échec des mesures précédentes, de l'absence de facteurs de risque suffisamment sensibles pour prédire le risque d'hépatotoxicité et du cadre clinique dans lequel ces médicaments sont utilisés, le PRAC n'a pu identifier d'autres mesures qui permettraient de minimiser efficacement le risque d'hépatotoxicité associé à l'utilisation de médicaments contenant de la flupirtine. Par conséquent, devant l'impossibilité de minimiser suffisamment le risque d'hépatotoxicité, le PRAC a conclu que ce risque l'emporte sur les bénéfices de la flupirtine dans le traitement de la douleur aiguë lorsque le traitement par d'autres analgésiques est contre-indiqué. En outre, le PRAC n'a pu identifier aucune condition dont la réalisation permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour ces médicaments dans leur indication actuelle. Par conséquent, le PRAC recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la flupirtine.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a pris en considération la procédure formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données collectées dans le cadre d'activités de pharmacovigilance pour les médicaments contenant de la flupirtine (voir annexe I).
- Le PRAC a examiné toutes les données de sécurité et d'efficacité nouvellement disponibles, y compris les informations transmises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché relatives aux atteintes hépatiques, les résultats des études d'observation, les données disponibles dans EudraVigilance ainsi que la littérature scientifique, dans le contexte des

données examinées au cours de la précédente procédure EMEA/H/A-107i/1363 et au regard du risque d'hépatotoxicité associé aux médicaments contenant de la flupirtine.

- Le PRAC a estimé qu'il n'existait aucune nouvelle information significative sur l'efficacité démontrée de la flupirtine dans la prise en charge de la douleur (nociceptive) aiguë (légère, modérée et sévère).
- Le PRAC a conclu que les données de sécurité confirment que l'utilisation de médicaments contenant de la flupirtine est associée à un risque d'atteinte hépatique imprévisible et potentiellement mortelle.
- Compte tenu des nouveaux cas d'atteintes hépatiques signalés ainsi que des résultats des études d'observation, qui témoignent d'une très faible conformité aux mesures recommandées en 2013 afin de minimiser le risque d'hépatotoxicité, le PRAC a conclu que ces mesures n'ont pas permis de minimiser efficacement le risque d'hépatotoxicité.
- Le PRAC a examiné d'autres propositions de minimisation des risques et a conclu qu'aucune mesure réalisable ne permettrait de garantir une minimisation efficace du risque d'hépatotoxicité à un niveau acceptable et que ce risque l'emporte donc sur les bénéfices de la flupirtine dans le traitement de la douleur aiguë lorsque le traitement par d'autres analgésiques est contre-indiqué.
- Par ailleurs, le PRAC n'a pu identifier aucune condition dont la réalisation permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour les médicaments contenant de la flupirtine dans leur indication actuelle.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la flupirtine n'est plus favorable.

Aussi, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le comité recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la flupirtine.

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.

Conclusions générales

En conséquence, le CMDh, estime que les médicaments contenant de la flupirtine sont dangereux et que leur rapport bénéfice/risque n'est pas favorable.

Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CMDh recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la flupirtine.