

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché soumises à conditions et explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché soumises à conditions et explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC

Le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMD(h)) a examiné la recommandation ci-dessous du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), datée du 13 juin 2013, concernant les médicaments contenant de la flupirtine.

1. Résumé général de l'évaluation scientifique par le PRAC des médicaments contenant de la flupirtine

La flupirtine est un «ouvreur sélectif des canaux neuronaux à potassium» (OSCNP), qui agit en réduisant l'excès d'activité électrique à l'origine de nombreux états douloureux. Elle agit également comme un antagoniste fonctionnel du récepteur du N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

Elle est autorisée dans l'Union européenne depuis 1984 en tant qu'analgésique, comme alternative aux opioïdes et aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour le traitement des douleurs aiguës et chroniques (comme les contractures musculaires douloureuses, les céphalées de tension, les douleurs cancéreuses, la dysménorrhée et les douleurs consécutives à un traumatisme, une opération ou des blessures).

La flupirtine est disponible sous forme de gélules à libération immédiate 100 mg, de comprimés à libération modifiée 400 mg, de suppositoires 75 mg et 150 mg et de solution injectable (100 mg). En général, les formulations orales et en suppositoires sont indiquées pour le traitement des douleurs aiguës et chroniques, tandis que la formulation injectable est indiquée pour une utilisation de courte durée pour les douleurs aiguës, comme les douleurs post-opératoires. La dose définie journalière (DDJ) recommandée par l'OMS pour la flupirtine orale est de 400 mg. La dose maximale quotidienne ne doit pas dépasser 600 mg. De façon générale, il est recommandé que la durée du traitement soit déterminée individuellement par le prescripteur.

Les médicaments contenant de la flupirtine sont actuellement autorisés et délivrés uniquement sur ordonnance dans 11 États membres (EM) de l'Union: Bulgarie, Estonie, Allemagne, Hongrie, Italie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie et Slovaquie. Les gélules à libération immédiate 100 mg sont disponibles dans tous les EM. D'autres dosages et formes pharmaceutiques sont disponibles uniquement en Allemagne.

L'exposition des patients à la flupirtine était plus importante en Allemagne et a constamment augmenté, de 7,9 millions de DDJ en 2001 à 28,1 millions de DDJ en 2011. La formulation en comprimés à libération modifiée 400 mg, bien qu'autorisée uniquement en Allemagne, est la plus prescrite dans l'Union depuis 2007.

L'autorité compétente nationale allemande (BfArM) a identifié un nombre croissant de réactions d'hépatotoxicité (probablement idiosyncratique) rapportées en association avec la flupirtine. Un nombre total de 330 affections hépatiques et biliaires ont été signalées après la mise sur le marché, parmi lesquelles 49 cas d'insuffisance hépatique et 15 cas à issue fatale ou ayant nécessité une greffe de foie. Les essais cliniques publiés ne faisaient pas état d'insuffisance hépatique. Cependant, trois études publiées^{1,2,3} ont rapporté respectivement des augmentations des transaminases chez 3 %, 31 %

¹ Li C, Ni J, Wang Z et al. *Analgesic efficacy and tolerability of flupirtine vs. tramadol in patients with subacute low back pain: a double-blind multicentre trial*. Curr Med Res Opin 2008; 24(12):3523-3530;

² Michel MC, Radziszewski P, Falconer C, Marschall-Kehrel D, Blot K. *Unexpected frequent hepatotoxicity of a prescription drug, flupirtine, marketed for about 30 years*. British Journal of Clinical Pharmacology 2012;73(5):821-825;

et 58,6 % des patients traités par la flupirtine. Une autre publication⁴ a décrit six cas d'atteinte hépatique induite par la flupirtine, dont un ayant nécessité une greffe de foie.

Sur la base des inquiétudes en matière de sécurité que suscitent les cas ci-dessus et après prise en compte des preuves actuellement disponibles concernant l'efficacité de la flupirtine dans le traitement des douleurs chroniques et aiguës, la BfArM a estimé que le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable dans le traitement des douleurs chroniques et qu'il est potentiellement favorable pour les douleurs aiguës, sous réserve d'une mise en œuvre efficace de mesures de minimisation des risques (p. ex. durée de traitement limitée, surveillance étroite du foie) et, en conséquence, a lancé, le 28 février 2013, une procédure communautaire d'urgence au titre de l'article 107i de la directive 2001/83/CE.

Le PRAC a examiné les données présentées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché et par d'autres parties intéressées, issues d'études cliniques et non cliniques, d'études épidémiologiques, de déclarations spontanées et de la littérature publiée.

Globalement, 11,8 millions de patients ont été traités par des médicaments contenant de la flupirtine depuis 1999.

Sécurité clinique

Au total 570 rapports de cas hépatiques sous flupirtine graves (421) et non graves (149) ont été déclarés jusqu'au 28 mars 2013, d'après la base de données de sécurité du principal titulaire d'AMM du marché. La majorité des cas étaient des déclarations d'augmentations de taux d'enzymes hépatiques, de jaunisse, d'hépatite ou d'insuffisance hépatique.

La fréquence de déclaration de cas hépatiques sous flupirtine (indépendamment des causes) est de 15,2 cas/100 000 patients années (sur la base d'une exposition des patients de 893 000 patients années).

Pendant la période de 1999 à mars 2013, 136 rapports au total d'atteinte hépatique induite par le médicament flupirtine (DILI (*drug induced liver injury*), nécrose hépatique, insuffisance hépatique y compris des cas à issue fatale) ont été identifiés parmi les déclarations spontanées et dans la littérature, dont 15 cas à issue fatale.

Le temps écoulé avant l'apparition de l'insuffisance hépatique, observé pour les déclarations spontanées, était dans 25 % de chacun des cas de 2 à 3 semaines, de 3 à 8 semaines, de 8 à 13 semaines et plus de 13 semaines (des informations relatives au temps avant l'apparition des atteintes hépatiques étaient disponibles pour 35 cas sur un total de 49 cas). Une greffe de foie ou des issues fatales consécutives à l'insuffisance hépatique ont été observées après 3 à 5 semaines de traitement dans 25 % des cas et pour le reste après 60 jours de traitement (des informations ne sont disponibles que pour 8 cas sur un total de 15 cas fatals).

Des données issues de la littérature, ainsi que des données provenant d'essais cliniques randomisés^{1,2,3,4} ont montré une augmentation des marqueurs de l'insuffisance hépatobiliaire associée au traitement par la flupirtine. Des cas avec une association possible au traitement par la flupirtine et pour lesquels une reprise du médicament a été rapportée présentaient une réapparition ou une aggravation des symptômes dans 93 % des cas. Il est reconnu que dans la majorité des cas il y avait une médication concomitante connue pour induire des effets indésirables hépatiques potentiels et que l'association d'inhibiteurs de la COX-2 ou d'AINS avec la flupirtine peut fortement augmenter la gravité des effets hépatobiliaires.

³ Uberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. *Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study.* Curr Med Res Opin 2012; 28(10):1617-1634;

⁴ Puls F, Agne C, Klein F et al. *Pathology of flupirtine-induced liver injury: a histological and clinical study of six cases.* Virchows Arch 2011; 458(6):709-16;

Le PRAC a noté que sur la base des caractéristiques cliniques et histologiques, l'hépatotoxicité de la flupirtine peut être à médiation immunitaire et que l'hépatotoxicité associée au traitement par la flupirtine peut être un effet indésirable de type B ou idiosyncratique.

Sur la base des données actuellement disponibles telles que décrites ci-dessus, le PRAC a conclu que la flupirtine est associée à un risque accru d'hépatotoxicité. Dans la mesure où jusqu'ici il n'a été identifié aucun cas d'hépatotoxicité à issue fatale ou ayant nécessité une greffe de foie pendant les deux premières semaines de traitement, le PRAC a estimé que l'utilisation de la flupirtine doit être limitée à une durée de traitement de deux semaines au maximum.

De plus, le traitement par la flupirtine n'est pas recommandé chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante ou qui prennent concomitamment d'autres médicaments connus pour induire des lésions hépatiques. En outre, la fonction hépatique doit être étroitement surveillée, c'est-à-dire toutes les semaines, pendant le traitement par la flupirtine, qui doit être interrompu en cas de symptômes et de signes indiquant des affections hépatiques.

Efficacité clinique

Les données relatives à l'efficacité de la flupirtine lors de son utilisation pour les douleurs chroniques sont très limitées. La majorité des études présentées concernent la prise en charge de douleurs uniquement lors d'une utilisation de courte durée et la prise en charge de douleurs chroniques suppose dans la plupart des cas une utilisation de longue durée. Les deux études cliniques de longue durée présentées (devenues disponibles depuis l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché initiale) étaient des études non contrôlées et portaient sur l'utilisation de la flupirtine sur une période de 2 à 6 mois⁵ et d'un an^{6,7}.

En fait, les études disponibles conçues pour déterminer l'efficacité portent sur des périodes qui ne dépassent pas 8 semaines.

Le PRAC a également noté que d'après les connaissances scientifiques actuelles, y compris la note explicative sur les investigations cliniques des médicaments destinés au traitement des douleurs nociceptives (CPMP/EWP/612/00), il est nécessaire de disposer des données cliniques d'au moins 3 mois pour le traitement des douleurs dorsales chroniques de sévérité légère à modérée. Cela est particulièrement important pour ce qui concerne le modèle de douleurs dorsales, en raison du taux élevé attendu de rémission spontanée.

Par conséquent, le PRAC a conclu que les médicaments contenant de la flupirtine ne montrent qu'une efficacité très limitée dans la prise en charge des douleurs chroniques. Au vu de l'hépatotoxicité et de l'efficacité très limitée, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la flupirtine dans la prise en charge des douleurs chroniques n'est plus favorable.

Le PRAC a estimé que dans les études d'utilisation de courte durée, l'efficacité de la flupirtine pour les douleurs aiguës était au moins comparable à celle des médicaments de comparaison. Le PRAC considère qu'il y a suffisamment de preuves de l'efficacité dans l'indication de douleurs (nociceptives) aiguës (légères, modérées et sévères).

⁵ Herrmann WM: *Investigation of the long-term tolerability of the analgesic flupirtine in patients who require analgesics regularly over a long period of time. – Open trial over 6 months or 8 weeks.* Degussa-Report No. D-09998 / 75 101

⁶ Herrmann WM: *Final report: Investigation of the long-term tolerability of the analgesic flupirtine in patients who require analgesics regularly over long periods of time. Open study over 12 months, single blind subsequent observation period of 14 days (including an „Additional evaluation about a group of very old patients > 80 years“)* Degussa-Report No. D-09998 / 75 057 C, (for publication see also below)

⁷ Herrmann WM, Hiersemenzel R, Aigner M et al.: *Die Langzeitverträglichkeit von Flupirtin. Offene multizentrische Studie über ein Jahr.* Fortschr. Med. 111 (1993) 46-50

Mesures de minimisation des risques

Comme mesures de minimisation des risques, le PRAC a recommandé, entre autres, des modifications des informations sur le produit pour tous les médicaments contenant de la flupirtine. Les modifications visent à mentionner l'utilisation limitée à deux semaines de traitement au maximum et donc uniquement pour des douleurs aiguës et lorsque d'autres analgésiques sont contre-indiqués.

Également dans le but d'une minimisation du risque d'hépatotoxicité associé à la flupirtine, une surveillance étroite de la fonction hépatique pendant le traitement doit être mise en place et l'utilisation du médicament doit être contre-indiquée chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante. De plus, la fréquence de l'augmentation observée pour les marqueurs hépatobiliaires dans les études cliniques traduit une fréquence plus élevée de survenue de ces effets indésirables du médicament et a donc conduit à des modifications des informations sur le produit à cet égard.

La formulation exacte recommandée par le PRAC pour les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice figure dans l'annexe III de la présente recommandation.

Au vu des risques d'hépatotoxicité, le PRAC a jugé qu'il était nécessaire de recommander des mesures complémentaires de minimisation des risques pour assurer la sécurité et une utilisation efficace dans les douleurs aiguës.

Le PRAC a également recommandé que les rapports périodiques de sécurité doivent être soumis annuellement.

Le PRAC a approuvé une communication directe aux professionnels de la santé (*Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*), pour les informer des résultats du présent examen, en particulier de l'indication restreinte et de la durée maximale d'utilisation, et pour insister sur le risque d'hépatotoxicité et les mesures nécessaires pour minimiser ce risque.

Le PRAC a par ailleurs convenu de la nécessité de soumettre un plan de gestion des risques, accompagné d'un protocole pour une étude de l'utilisation du médicament visant à caractériser les pratiques de prescription lors d'une utilisation clinique typique dans des groupes représentatifs de prescripteurs.

En outre, le PRAC a demandé de présenter le protocole d'une étude de sécurité post-autorisation (*Post Authorisation Safety Study, PASS*) dans le cadre de la soumission du plan de gestion des risques, pour évaluer l'efficacité des activités de minimisation des risques.

Enfin, des matériels éducatifs sont nécessaires pour informer clairement les prescripteurs et les patients du risque d'hépatotoxicité associé à la flupirtine et des mesures nécessaires pour minimiser le risque. Le PRAC a demandé qu'ils soient soumis dans le cadre du plan de gestion des risques.

Rapport bénéfice / risque

Sur la base des données actuellement disponibles telles que décrites ci-dessus, le PRAC a conclu que la flupirtine est associée à un risque accru d'hépatotoxicité. Dans la mesure où jusqu'ici il n'a été identifié aucun cas d'hépatotoxicité à issue fatale ou ayant nécessité une greffe de foie pendant les deux premières semaines de traitement, le PRAC a estimé que l'utilisation de la flupirtine doit être limitée à une durée de deux semaines au maximum. Au vu de ce point et de l'efficacité très limitée de la flupirtine dans la prise en charge des douleurs chroniques, le PRAC a jugé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la flupirtine dans la prise en charge des douleurs chroniques n'était plus favorable.

Pour le traitement des douleurs aiguës, le PRAC a considéré que le bénéfice reste supérieur au risque d'hépatotoxicité, lorsque le traitement par d'autres analgésiques (p. ex. des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, des opioïdes légers) est contre-indiqué. Afin d'assurer un rapport bénéfice/risque favorable dans cette indication, le PRAC a jugé que le traitement doit être limité à une durée de 2 semaines au maximum.

De plus, le traitement par la flupirtine est contre-indiqué chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante ou prenant concomitamment d'autres médicaments connus pour induire des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse. En outre, la fonction hépatique doit être étroitement surveillée, c'est-à-dire toutes les semaines, pendant le traitement par la flupirtine, qui doit être interrompu en cas de symptômes et de signes indiquant des affections hépatiques. Par ailleurs, le PRAC a approuvé des activités de pharmacovigilance et des mesures de minimisation des risques supplémentaires.

Conclusion générale et conditions des autorisations de mise sur le marché

Après examen de l'ensemble des données présentées par les titulaires des AMM par écrit et lors de l'explication orale, le PRAC a estimé que :

- a. les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent sponsoriser une étude de sécurité post-autorisation, ainsi que l'évaluation de suivi des résultats de cette étude;
- b. les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent mettre en œuvre des mesures de minimisation des risques;
- c. les autorisations de mise sur le marché doivent être modifiées.

Le PRAC a jugé qu'une communication directe aux professionnels de santé (*Direct Healthcare Professional Communication, DHPC*) était nécessaire pour faire connaître le résultat du présent examen.

Le PRAC a également recommandé que les titulaires des AMM doivent soumettre un plan complet de gestion des risques (PGR) dans un certain délai. Le protocole d'une étude de l'utilisation des médicaments, afin de caractériser les pratiques de prescription des médicaments lors d'une utilisation clinique typique dans des groupes représentatifs de prescripteurs et d'évaluer les principales raisons de la prescription, doit également être soumis dans le cadre du PGR.

Le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la flupirtine dans le traitement des douleurs aiguës reste favorable, sous réserve des restrictions, mises en garde, autres modifications des informations sur les produits, activités supplémentaires de pharmacovigilance et mesures complémentaires de minimisation des risques, qui ont été approuvées.

Concernant la prise en charge des douleurs chroniques, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque dans cette indication n'est plus favorable.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que

- le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 107i de la directive 2001/83/CE, pour les médicaments contenant de la flupirtine;
- le PRAC a passé en revue toutes les données disponibles issues d'études cliniques et non cliniques, d'études pharmaco-épidémiologiques, de déclarations spontanées et de la littérature

publiée, relatives à la sécurité et à l'efficacité des médicaments contenant de la flupirtine, ainsi que les soumissions des parties intéressées, en particulier en ce qui concerne le risque d'hépatotoxicité;

- le PRAC est d'avis que les données de sécurité apportent des preuves d'un risque accru d'hépatotoxicité, incluant des cas à issue fatale ou ayant nécessité une greffe de foie, lorsque la durée du traitement est supérieure à deux semaines;
- le PRAC a estimé que les médicaments contenant de la flupirtine ne présentent qu'une efficacité très limitée dans la prise en charge des douleurs chroniques. Au vu de l'hépatotoxicité et de l'efficacité très limitée, le PRAC a jugé que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la flupirtine dans la prise en charge des douleurs chroniques n'est plus favorable;
- le PRAC a conclu qu'au vu des données de sécurité actuellement disponibles, pour conserver un rapport bénéfice/risque favorable dans la prise en charge des douleurs aiguës, il convient de limiter la durée du traitement par les médicaments contenant de la flupirtine à 2 semaines et de contre-indiquer leur utilisation chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante. De plus, la fonction hépatique des patients doit être surveillée après chaque semaine complète de traitement et ce dernier doit être interrompu en cas de signes de problèmes hépatiques;
- le PRAC a également estimé qu'il était nécessaire de prendre des mesures supplémentaires de minimisation des risques, telles que l'information des patients et des professionnels de la santé. Une communication directe aux professionnels de la santé a été approuvée, ainsi que les délais de sa diffusion, tout comme l'obligation de mener une étude de sécurité post-autorisation, ainsi qu'une étude de l'utilisation des médicaments,

le PRAC a estimé, en conséquence, que conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la flupirtine dans la prise en charge des douleurs chroniques n'est pas favorable.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la flupirtine reste favorable dans le traitement des douleurs aiguës, sous réserve des restrictions, contre-indications, mises en garde, autres modifications des informations sur les produits et mesures supplémentaires de minimisation des risques, qui ont été approuvées.

Le PRAC, conformément à l'article 107j, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, a recommandé à la majorité que

- a. les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent sponsoriser une étude de sécurité post-autorisation, ainsi que l'évaluation de suivi des résultats de cette étude et une étude de l'utilisation des médicaments (voir Annexe IV – Conditions des autorisations de mise sur le marché);
- b. les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent mettre en œuvre des mesures de minimisation des risques;
- c. les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la flupirtine (voir Annexe I) doivent être modifiées (conformément aux changements apportés aux informations sur le produit présentés en Annexe III).

2. Explication détaillée des différences par rapport à la recommandation du PRAC

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation. Toutefois, le CMDh a jugé qu'il était nécessaire de modifier la formulation proposée dans le paragraphe 2 de la notice, afin de refléter fidèlement les modifications que le PRAC a recommandé d'apporter à la rubrique 4.3 « Contre-indications» du RCP.

Le CMDh a donc reformulé cette rubrique comme suit:

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <dénomination du médicament>

[La formulation ci-dessous doit être insérée dans les rubriques correspondantes]

[Formes pharmaceutiques orales et suppositoires]

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais <dénomination du médicament> si vous:

- souffrez d'une maladie hépatique préexistante
- avez un problème avec l'alcool
- utilisez simultanément d'autres médicaments connus pour induire des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse.

[Solution injectable (i.m.)]

N'utilisez jamais <dénomination du médicament> si vous:

- souffrez d'une maladie hépatique préexistante
- avez un problème avec l'alcool
- utilisez simultanément d'autres médicaments connus pour induire des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse.

[...]

Avertissements et précautions

[Toutes formes pharmaceutiques]

Votre médecin vous fera faire des analyses pour tester la fonction de votre foie toutes les semaines pendant la durée du traitement par <dénomination du médicament>, parce que des augmentations des taux des enzymes hépatiques, une hépatite et une insuffisance hépatique ont été signalées en association avec le traitement par la flupirtine. Si les tests de la fonction hépatique donnent des résultats pathologiques, votre médecin vous demandera d'interrompre immédiatement la prise/l'utilisation de <dénomination du médicament>.

Si vous observez l'un quelconque des symptômes pouvant indiquer une lésion hépatique pendant le traitement par <dénomination du médicament> (p. ex. perte d'appétit, nausées, vomissements, gêne abdominale, fatigue, coloration foncée des urines, jaunisse, prurit), vous devrez interrompre la prise/l'utilisation de <dénomination du médicament> et demander immédiatement conseil à votre médecin s'il l'un quelconque de ces symptômes survient.

[...]

Position du CMDh

Le CMDh, après examen de la recommandation du PRAC datée du 13 juin 2013 conformément à l'article 107k, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE, a adopté un avis concernant la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la flupirtine, pour lesquels les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent dans l'annexe III et sous réserve des conditions exposées dans l'Annexe IV.