

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 septembre 2013

IXPRIM 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 20 (CIP : 340009 358 573 9 2)

IXPRIM 37,5 mg/325 mg, comprimé effervescent

Boîte de 20 (CIP : 340009 391 900 5 1)

ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 20 (CIP : 340009 358 569 1 3)

ZALDIAR 37,5 mg/325 mg, comprimé effervescent

Boîte de 20 (CIP : 340009 391 876 7 9)

Laboratoire GRUNENTHAL

DCI	tramadol chlorhydrate paracétamol
Code ATC (2013)	N02AX52 (tramadol en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques utilisés seuls. L'utilisation doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale pour la forme comprimé pelliculé (reconnaissance mutuelle) : 5 avril 2002 Date initiale pour la forme comprimé effervescent (procédure décentralisée) : 23 février 2009
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2013 N Système nerveux N02 Analgésique N02A Opioïdes N02AX Autres opioïdes N02AX52 Tramadol en association

02 CONTEXTE

Il s'agit du deuxième examen des spécialités IXPRIIM comprimé pelliculé et ZALDIAR comprimé pelliculé et du premier examen des spécialités IXPRIIM comprimé effervescent et ZALDIAR comprimé effervescent inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 12 avril 2008 (JO du 15 avril 2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses ne répondant pas aux antalgiques périphériques utilisés seuls.

L'utilisation doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les publications de 2 études cliniques^{1,2} dans l'indication de l'AMM. Compte tenu des faiblesses méthodologiques (étude ouverte ou en simple aveugle, absence de calcul du nombre de sujets nécessaires, absence de définition d'un critère principal unique, multiplicité des tests réalisés), ces études ne peuvent pas être prises en compte.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Données de pharmacovigilance

Les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance couvrant la période du 15 août 2006 au 14 août 2011 ont été pris en compte. Ces données ne mettent pas en évidence de nouveau signal et n'ont pas donné lieu à modification du RCP.

Données issues du suivi réalisé par l'ANSM

Dans le contexte du retrait du marché des spécialités contenant du dextropropoxyphène et en raison d'un report éventuel des prescriptions vers le tramadol, l'ANSM a renforcé la surveillance des médicaments à base de tramadol en mettant en place depuis 2009 un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

- ✓ Enquête officielle de pharmacovigilance relative à la sécurité d'emploi des spécialités à base de tramadol

Dans le contexte de l'arrêt de la commercialisation des spécialités à base de dextropropoxyphène, le CRPV de Toulouse a été chargé de l'enquête officielle de pharmacovigilance relative à la sécurité d'emploi des spécialités à base de tramadol. Une surveillance des notifications spontanées des effets indésirables avec le tramadol et l'association paracétamol + tramadol a été mise en place.

L'analyse a porté en premier lieu sur les notifications d'effets indésirables graves parvenues au réseau des CRPV et aux laboratoires entre le 01/08/2010 et le 31/07/2011. Une analyse des 42 PSURs les plus récents des laboratoires commercialisant les spécialités à base de tramadol a été également réalisée.

Cette enquête a montré que le retrait des spécialités contenant du dextropropoxyphène s'est accompagné d'une augmentation des ventes des spécialités contenant du tramadol (+30%) sans augmentation significative des notifications d'effets indésirables graves associées au tramadol.

Les effets indésirables du tramadol ont été essentiellement : psychiatriques (16,2%) (confusion mentale et/ou hallucinations), neurologiques (15,2%) (vertiges, somnolence, syncope, convulsions) et gastro-intestinaux (11,6%) (nausées et vomissements).

En mai 2012, la Commission Nationale de Pharmacovigilance a estimé que ces données concernant le tramadol ne permettaient pas d'identifier un signal nouveau et/ou préoccupant

¹ Alfano et al. Analgesia with paracetamol/tramadol versus paracetamol/codeine in one day-surgery: a randomised open study. European review for Medical and Pharmacological Sciences. 2011;15:205-210.

² Spagnoli et al. A single blind controlled comparison of tramadol/paracetamol combination and paracetamol in hand and foot surgery. A prospective study. In vivo.2011; 25:291-296.

- ✓ Rapport d'enquête sur le potentiel d'abus et de dépendance du tramadol portant sur la 3^{ème} période d'enquête juillet 2010-juin 2011

Le CEIP de Toulouse a été chargé d'assurer le suivi de l'enquête sur le potentiel d'abus et de dépendance du tramadol. Le dernier rapport disponible porte sur la 3^{ème} période d'enquête juillet 2010 - juin 2011. Les enquêtes précédentes portaient sur les périodes janvier 2004 - juin 2009 et juillet 2009 - juin 2010. Il est noté une augmentation du nombre de cas notifiés aux laboratoires (16 à 24) et aux CEIP (25 à 35), cependant les ventes de spécialités ont augmenté d'environ 30% sur cette période.

Les patients traités à dose thérapeutique par le tramadol sont susceptibles de développer une pharmacodépendance à cette substance, en particulier en raison des signes de sevrage.

Les RCP de IXPRIM et ZALDIAR indiquent au paragraphe « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : «A doses thérapeutiques, le tramadol peut entraîner des symptômes de sevrage. De rares cas de dépendance et d'abus ont été rapportés. Les symptômes de réaction de sevrage sont similaires à ceux survenant en cas de sevrage des morphiniques.»

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2012), IXPRIM a fait l'objet de 3,2 millions de prescriptions dont 3,1 millions de prescriptions de la forme comprimé pelliculé. IXPRIM est essentiellement prescrit (75%) dans la prise en charge des douleurs d'origine rhumatologique.

IXPRIM (toutes formes) est prescrit à la posologie de 3 comprimés par jour dans 43% des cas, 4 comprimés par jour dans 25% des cas.

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2012), ZALDIAR a fait l'objet de 969 000 de prescriptions dont 939 000 prescriptions de la forme comprimé pelliculé. ZALDIAR est essentiellement prescrit (77%) dans la prise en charge des douleurs d'origine rhumatologique.

ZALDIAR (toutes formes) est prescrit à la posologie de 3 comprimés par jour dans 50% des cas, 4 comprimés par jour dans 25% des cas.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les douleurs modérées à intenses et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3, 4}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 5 décembre 2007, la place d'IXPRIM et de ZALDIAR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 5 décembre 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les douleurs modérées à sévères peuvent entraîner une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables d'IXPRIM et ZALDIAR dans leur indication est important.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique de la douleur.

³ Société Française de Rhumatologie, Société Française d'Etude et de Traitement de la douleur, Groupe Référent Médecins Généralistes de l'Afssaps. Prise en charge des douleurs modérées de l'adulte modérées à intenses. Mise au point. Mai 2011.

⁴ Caraceni A et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012;13:58-68.

- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques (antalgiques de palier II).
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de 1^{ère} ou 2^e intention selon l'intensité de la douleur. Leur utilisation doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par IXPRIIM et ZALDIAR reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.