

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 octobre 2016

*tramadol (chlorhydrate de)***TOPALGIC 50 mg, gélule**

B/30 (CIP : 34009 339 118 8 1)

B/30 (CIP : 34009 300 022 7 8)

**TOPALGIC 100 mg/ml, solution buvable**

1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 362 067 7 9)

**TOPALGIC L.P. 100 mg, comprimé à libération prolongée**

B/30 (CIP : 34009 343 142 7 8)

**TOPALGIC L.P. 150 mg, comprimé à libération prolongée**

B/30 (CIP : 34009 343 145 6 8)

**TOPALGIC L.P. 200 mg, comprimé à libération prolongée**

B/30 (CIP : 34009 343 147 9 7)

**MONOALGIC L.P. 100 mg, comprimé à libération prolongée (UNE PRISE QUOTIDIENNE)**

B/15 (CIP : 34009 367 871 9 3)

**MONOALGIC L.P. 200 mg, comprimé à libération prolongée (UNE PRISE QUOTIDIENNE)**

B/15 (CIP : 34009 367 942 3 8)

**MONOALGIC L.P. 300 mg, comprimé à libération prolongée (UNE PRISE QUOTIDIENNE)**

B/15 (CIP : 34009 368 091 7 8)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	<b>N02AX02 (Antalgiques, Autres opioïdes)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>TOPALGIC 50 mg, gélule : « Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte. »</b>

**TOPALGIC LP 100 mg, 150 mg, 200 mg, comprimé et MONOALGIC LP 100 mg, 200 mg, 300 mg, comprimé à libération prolongée (UNE PRISE QUOTIDIENNE) :**

**« Traitement des douleurs modérées à sévères. »**

**TOPALGIC 100 mg/ml, solution buvable :**

**« Traitement des douleurs modérées à intenses. »**

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p><u>Date initiale (procédure nationale) :</u></p> <p>TOPALGIC 100 mg/ml, solution buvable : 03/07/2003 TOPALGIC 50 mg, gélule : 27/07/1995 MONOALGIC L.P. 100 mg - 200 mg - 300 mg, comprimé à libération prolongée (UNE PRISE QUOTIDIENNE) : 02/02/2005</p> <p><u>Date initiale (procédure en reconnaissance mutuelle) :</u></p> <p>TOPALGIC L.P. 100 mg - 150 mg - 200 mg, comprimé à libération prolongée : 11/04/1997</p> <p>Rectificatif du 19/03/2012 (TOPALGIC L.P. 100 mg et 150 mg) et rectificatif du 30/03/2012 (TOPALGIC L.P. 200 mg) : Rubrique « 4.8 Effets indésirables » : modification des fréquences d'apparition des effets indésirables</p> <p>En date du 11/02/2016 (TOPALGIC 100 mg/mL, solution buvable): modifications de la rubrique « 4.2 Posologie et mode d'administration »</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 N            Système nerveux N02        Analgésiques N02A      Opioïdes N02AX    Autres opioïdes N02AX02  Tramadol

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 22 novembre 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 06 juillet 2011, la Commission a considéré que le Service Médical Rendu (SMR) par les spécialités TOPALGIC et MONOALGIC restait important dans les indications de l'AMM avec un rapport efficacité/effets indésirables qualifié de moyen, comme celui des autres spécialités à base de tramadol, du fait de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, en particulier nausées, vertiges, somnolence, constipation.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

TOPALGIC 50 mg, gélule :

« Traitement des douleurs modérées à intenses de l'adulte. »

TOPALGIC LP 100 mg, 150 mg, 200 mg, comprimé à libération prolongée et MONOALGIC LP 100 mg, 200 mg, 300 mg, comprimé à libération prolongée (UNE PRISE QUOTIDIENNE):

« Traitement des douleurs modérées à sévères. »

TOPALGIC 100 mg/ml, solution buvable :

« Traitement des douleurs modérées à intenses. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

## 04.1 Efficacité

Une recherche bibliographique a été réalisée. Seules ont été prises en compte les données cliniques pertinentes en rapport avec les indications de tramadol administré par voie orale, aux posologies recommandées et permettant d'apprécier la quantité d'effet du tramadol.

Au total, 8 publications évaluant l'efficacité et la tolérance du tramadol par rapport au placebo ou à un comparateur actif, ont été retenues. Parmi ces publications, quatre ont confirmé l'efficacité du tramadol dans le traitement de la douleur :

- Trois revues systématiques et méta-analyses qui ont confirmé l'efficacité du tramadol versus placebo en termes de réduction de la douleur, l'une dans les douleurs chroniques lombaires<sup>1</sup>, les deux autres dans les douleurs neuropathiques<sup>2,3</sup>.
- Une étude a confirmé l'efficacité de tramadol versus placebo pour la réduction de la douleur post-opératoire d'instrumentation des canaux radiculaires dentaires sur pulpite irréversible<sup>4</sup>. Le tramadol était toutefois moins efficace que le naproxène.

Les résultats de 4 publications n'ont pas confirmé l'efficacité du tramadol :

- Trois revues systématiques et méta-analyses n'ont pas montré de différence statistiquement significative en termes de soulagement la douleur entre le tramadol et le placebo, dans la douleur post césarienne<sup>5</sup> (mais le nombre d'études et l'effectif était faible : une seule étude, 80 patientes pour le tramadol), les douleurs chroniques lombaires<sup>6</sup>, et l'arthrose<sup>7</sup>.
- Une revue systématique et méta-analyse a montré que le tramadol avait une efficacité antalgique inférieure et un risque d'effets indésirables plus important qu'avec les AINS dans les douleurs consécutive à une ablation dentaire<sup>8</sup>.

---

<sup>1</sup> Chaparro LE et al. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2013.

<sup>2</sup> Edelsberg JS et al. Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. Ann Pharmacother. 2011.

<sup>3</sup> Finnerup NB et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015.

<sup>4</sup> Mehrvarzfar P et al. Effects of three oral analgesics on postoperative pain following root canal preparation : a controlled clinical trial. Int Endod J, 2012.

<sup>5</sup> Mkontwana N et al. Oral analgesia for relieving post-caesarean pain. Cochrane Database Syst Rev. 2015.

<sup>6</sup> Chung JW et al. Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: systematic review and meta-analysis. Pain Physician. 2013.

<sup>7</sup> DeLemos BP et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. Am J Ther. 2011.

<sup>8</sup> Isirdia-Espinoza MA et al. Analgesic efficacy and safety of single-dose tramadol and non-steroidal anti-inflammatory drugs in operations on the third molars: a systematic review and meta-analysis. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014.

## 04.2 Tolérance

Depuis 2009, dans le contexte du retrait du marché des spécialités contenant du dextropropoxyphène (DI-ANTALVIC, PROPOFAN et génériques) et en raison d'un report prévisible des prescriptions vers le tramadol, l'ANSM a renforcé la surveillance du tramadol en mettant en place un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

### 4.2.1 Données de pharmacovigilance

#### ▀ Suivi national de pharmacovigilance

Les résultats de la dernière enquête de pharmacovigilance couvrant la période du 01/08/2010 au 31/07/2011, publiés sur le site de l'ANSM en juin 2012<sup>9</sup> ont été pris en compte. Cette enquête a confirmé le profil de tolérance du tramadol avec une prédominance de troubles psychiatriques (confusion mentale, hallucinations), neurologiques (sensations vertigineuses, somnolence, malaise, convulsions) et gastro-intestinaux (nausées et vomissements). Elle a aussi mis en évidence un certain nombre d'événements indésirables (EI) liés à des interactions médicamenteuses (risque de convulsion et syndrome sérotoninergique), même à dose thérapeutique. Le risque d'augmentation de l'INR et de saignement chez les patients traités par AVK devait être pris en compte. Deux signaux jusqu'alors inconnus ont été mis en évidence : l'hypoglycémie et l'hyponatrémie.

L'analyse des données disponibles a conduit la Commission nationale de pharmacovigilance à recommander une modification des RCP et de surveiller particulièrement certains effets indésirables. Le suivi national de pharmacovigilance a été reconduit.

#### ▀ Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance (PSUR) couvrant la période du 23/11/2009 au 22/05/2014 pour TOPALGIC et 03/02/2009 au 22/05/2014 pour MONOALGIC. Des risques ont été identifiés au cours de la période, ils ont été classés de la manière suivante :

- Risques importants :
  - o Convulsions
  - o Abus de médicament
  - o Dépendance
  - o Interactions avec les IMAO, IRSS, IRNS pouvant provoquer un syndrome sérotoninergique
  - o Surdosage
- Risque potentiel important: pseudo-occlusion intestinale/Ileus
- Risque potentiel : Hypoglycémie chez les patients diabétiques

Autres effets indésirables :

Plusieurs signaux ont été détectés et restent sous surveillance dans le cadre de la pharmacovigilance : « délire », « myosis », « dépression du système nerveux central chez les métaboliseurs ultra-rapides ».

#### ▀ Données issues de la recherche bibliographique

Deux études de cohorte publiées en 2014 ont comparé les risques d'hypoglycémie<sup>10</sup> et d'hyponatrémie<sup>11</sup> avec le tramadol et la codéine. Elles ont suggéré que le risque d'hypoglycémie et d'hyponatrémie était supérieur avec le tramadol par rapport à la codéine (OR:1,52 IC95% [1,09-2,10] pour l'hypoglycémie et HR: 2,05 IC95% [1,08-3,86] pour l'hyponatrémie).

<sup>9</sup> ANSM. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte-rendu de la réunion du 22 mai 2012. Suivi national de pharmacovigilance des spécialités contenant du tramadol.

<sup>10</sup> Fournier JP, et al. Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain. JAMA Int Med 2015

<sup>11</sup> Fournier JP, et al. Tramadol for noncancer pain and the risk of hyponatremia. Am J Med 2015.

## 4.2.2 Données d'addictovigilance

### ► Suivi national d'addictovigilance

Les résultats de l'enquête nationale portant sur les périodes de juillet 2011 à juin 2012<sup>12</sup> et juillet 2012 à juin 2013<sup>13</sup>, ont confirmé des signaux de dépendance, d'usage abusif et de survenue d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement liés au tramadol déjà identifiés auparavant.

Le comité technique a préconisé de modifier le RCP, d'émettre des recommandations sur les modalités de sevrage et de diffuser une information auprès des professionnels de santé afin de ne pas banaliser la prescription de tramadol. Il s'agissait de :

- mettre en garde sur le risque d'abus mais surtout de dépendance, même à doses thérapeutiques et lors de courtes périodes de traitement ;
- rappeler que le tramadol n'est pas recommandé dans le traitement de la douleur migraineuse ;
- rappeler qu'il est inutile de prescrire du tramadol conjointement à un opioïde fort dans un but d'augmenter l'efficacité antalgique ;
- rappeler qu'il est inutile de prescrire du tramadol conjointement à un médicament de substitution aux opiacés (telle que la buprénorphine) ;

L'ANSM a décidé de poursuivre l'enquête d'addictovigilance sur le tramadol afin de surveiller les évolutions des addictions possibles avec cette substance.

## 4.2.3 Autres données

► Les résultats 2013 et 2014 de l'enquête « Décès toxiques par antalgiques »<sup>14, 15</sup> publiés sur le site de l'ANSM, ont montré que le tramadol figurerait parmi les substances les plus fréquemment associées à des décès. En effet, le pourcentage de décès directement liés au médicament a été estimé à 48% avec le tramadol, 30% avec la morphine et 9 % avec la codéine. Par rapport à 2013, il a été noté une augmentation du pourcentage de décès par tramadol (48 % vs 42 %), et une diminution pour la codéine (9 % vs 24 %).

► **Concernant les formes buvables de tramadol uniquement dont TOPALGIC 100 mg/ml, solution buvable**, l'ANSM a publié le 16 juin 2016 un point d'information<sup>16</sup> suite aux signalements d'erreurs médicamenteuses graves chez l'enfant, pouvant être d'évolution fatale. Ces erreurs médicamenteuses ont été principalement liées à un manque d'information ou à des incompréhensions de la posologie. La rubrique 4.2. « Posologie et mode d'administration » du RCP a été modifié pour renforcer et préciser l'information et réduire ainsi les risques liés à l'utilisation pédiatrique du tramadol en solution buvable.

### Conclusion générale sur les données de tolérance

Depuis la dernière évaluation par la Commission, et suite à l'évaluation des données de tolérance décrites ci-dessus, au niveau européen et français, des modifications de RCP sont en cours de validation par l'ANSM.

Elles impactent plusieurs rubriques du RCP notamment, selon les spécialités, les rubriques suivantes<sup>17</sup> :

- *Rubrique 4.8. « Effets indésirables »* : Ajout du risque d'hypoglycémie et harmonisation des mentions concernant les évanouissements et les spasmes musculaires.

<sup>12</sup> ANSM. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte-rendu de la réunion du 28 mars 2013. Suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant du tramadol.

<sup>13</sup> ANSM. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte-rendu de la réunion du 25 septembre 2014. Suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant du tramadol.

<sup>14</sup> ANSM. Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance.. Compte-rendu de la réunion du 19 mars 2015. Présentation des résultats de l'enquête « Décès toxiques par antalgiques 2013 ».

<sup>15</sup> ANSM. Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance. Compte-rendu de la séance du 17 mars 2016. Présentation des résultats de l'enquête « Décès toxiques par antalgiques 2014 ».

<sup>16</sup> ANSM. Point d'information - Solution buvable de tramadol chez l'enfant : attention aux erreurs médicamenteuses. 16 juin 2016

<sup>17</sup> Liste de modifications non exhaustive et pouvant varier d'une spécialité à l'autre notamment dans le cadre de l'harmonisation des RCP.

- *Rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi »* : Ajout du risque de modification de l'INR lors de la prise concomitante d'antagonistes de la vitamine K (AVK), du risque d'hypoglycémie chez les sujets diabétiques et du risque de perte de connaissance et de chute particulièrement chez le sujet âgé. Ajout des risques d'abus et de dépendance même à doses thérapeutiques. Ajout de recommandations posologiques chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique. Ajout de mises en garde sur le risque convulsions, de dépression respiratoire et de syndrome sérotoninergique.
- *Rubrique 4.5 « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions »* : Ajout des AVK, médicaments sérotoninergiques (ISRS, IRSA), médicaments abaissant le seuil épileptogène, et l'ondasétron.

**Au total, ces données ont confirmé le profil de tolérance médiocre du tramadol qui expose principalement à un risque de survenue d'EI gastro-intestinaux (nausées, constipation) et neuropsychiques (vertiges, somnolence, convulsions, dépendance, mésusage et de syndrome de sevrage). De plus, le profil de tolérance du tramadol a été ou est en cours de mise à jour, selon les spécialités, avec l'ajout de nouveaux EI au RCP notamment l'hypoglycémie.**

## 04.3 Données d'utilisation et de prescription

### 4.3.1 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Printemps 2016), les spécialités TOPALGIC ont fait l'objet de 435 031 prescriptions :

- 95 815 prescriptions de TOPALGIC 50 mg, gélule
- 334 143 prescriptions de TOPALGIC, comprimé à libération prolongée ( dont 50% de 50 mg, 32% de 150 mg et 18 % de 200 mg)
- 5 072 prescriptions de TOPALGIC 100 mg/ml, solution buvable.

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Printemps 2016), les spécialités MONOALGIC ont fait l'objet de 50 317 prescriptions (32% de 100 mg, 32% de 200 mg et 36 % de 300 mg). Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### 4.3.2 Données d'utilisation

► En 2013, un rapport<sup>18</sup> publié par l'ANSM a décrit l'évolution des données de vente et de consommation des antalgiques de palier II de 2007 à 2012 afin d'évaluer l'éventuel impact du retrait de l'association dextropropoxyphène/paracétamol (DXP) en mars 2011 sur la consommation des autres antalgiques de palier I, II et III.

Selon cette analyse purement descriptive, entre 2007 et 2012 « le retrait du DXP a entraîné à une augmentation hétérogène de la consommation des autres médicaments de palier II. Parmi les résultats présentés, on peut noter que le nombre d'utilisateurs de l'association de codéine/paracétamol a augmenté de 131%, celui du tramadol de 47% et de l'association tramadol/paracétamol de 67%. La proportion de nouveaux utilisateurs d'antalgiques de palier III a augmenté de près de 56% durant cette période.»

► **Étude planifiée** : Le 07 mai 2015, l'ANSM a publié un appel à candidature pour la réalisation d'une étude d'utilisation sur les antalgiques. L'objet de cette étude est de faire un état des lieux sur une période d'environ 10 ans de la consommation et de l'évolution de la consommation des antalgiques en France. Cette étude doit notamment permettre d'établir les profils des patients, des

<sup>18</sup> ANSM. Commission nationale de pharmacovigilance. Compte-rendu de la réunion du 21 mai 2013. Point sur l'évolution des ventes des antalgiques de niveau 2 depuis l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène et données de prescription.



traitements et des prescripteurs, d'estimer la part de prescription et d'automédication, d'identifier les indications des antalgiques délivrés en automédication et d'évaluer l'évolution de la prise en charge chez un même patient. Cette étude sera réalisée à partir des données de prescription issues des bases de l'Assurance Maladie (EGB et/ou SNIIRAM), des données de prescription hospitalière (PMSI) et/ou des données de délivrances et de vente.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prise en charge de la douleur et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>19</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 juillet 2011, la place du tramadol dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée : le tramadol reste un antalgique de palier II pouvant être utile dans la prise en charge des douleurs modérées à intenses.

Cependant, compte tenu de son profil addictogène et de ses potentiels effets indésirables, la Commission de la transparence rappelle que la prescription du tramadol doit se faire de manière raisonnée. Toute prescription doit prendre en compte les éléments suivants :

- Les principaux effets indésirables du tramadol sont les nausées et vertiges, observés chez plus de 10% des patients.
- Le risque de convulsions avec le tramadol doit être pris en compte. Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Ce risque est accru si les doses sont élevées (supérieures à la dose quotidienne recommandée de 400 mg) ou lors de l'association à des médicaments qui abaissent le seuil épileptogène. Pour rappel, le tramadol est contre-indiqué chez les patients dont l'épilepsie n'est pas contrôlée par un traitement.
- Il est à noter que des troubles neuropsychiques à type de confusion et exceptionnellement d'hallucination et/ou délire peuvent être observés chez certains sujets, principalement les personnes âgées. L'association à d'autres médicaments sédatifs, notamment psychotropes, majore le risque de dépression centrale avec confusion et altération de la vigilance.
- Lors de l'arrêt du traitement, il est nécessaire de réduire progressivement les doses, en raison du risque de survenue d'un syndrome de sevrage. L'utilisation prolongée de tramadol peut conduire à un état de dépendance.

---

<sup>19</sup> Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à sévères - Mise au point - Afssaps - SFR- SFETD- Actualisation mai 2011



## 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 06 juillet 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les douleurs modérées à sévères peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste moyen, comme celui des autres spécialités à base de tramadol, du fait de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables, en particulier nausées, vertiges, somnolence, constipation, convulsions, dépendance et syndrome de sevrage.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention suivant l'origine et l'intensité de la douleur.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TOPALGIC et MONOALGIC 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 les indications 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.