

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des produits à base de méthadone à usage oral contenant de la povidone

La méthadone est un opioïde de synthèse. Elle est utilisée dans le traitement de la douleur moyenne à grave, mais sert aussi de médicament d'entretien/de substitution dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés. Le traitement à la méthadone doit être administré dans le cadre d'un programme de réadaptation plus large, un traitement de substitution aux opiacés (TSO).

Le 2 avril 2014, l'agence norvégienne du médicament (NOMA) a lancé une saisine au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments à usage oral à base de méthadone contenant de la povidone, demandant au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) d'examiner le rapport bénéfice/risque de tous les médicaments oraux à base de méthadone contenant de la polyvinylpyrrolidone (plus connue sous le nom de povidone ou PVP) autorisés dans l'UE et de formuler une recommandation au Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh) concernant les mesures nécessaires pour garantir un usage sûr et efficace et concernant la décision de maintenir, modifier, suspendre ou retirer l'autorisation de mise sur le marché pour ces produits. L'examen des médicaments oraux à base de méthadone contenant de la povidone a démarré le 10 avril 2014 en vertu de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE. Il a suivi la décision de la NOMA de suspendre la seule solution orale à base de méthadone contenant de la povidone présente sur le marché national, sur la base de notifications de graves événements indésirables chez les toxicomanes ou anciens toxicomanes en Norvège.

La povidone est un excipient disponible dans plusieurs tailles moléculaires différentes, de K12 [bas poids moléculaire (PM), en moyenne PM ~ 2 000] à K90 (PM élevé, en moyenne PM 1 100 000). Elle est principalement utilisée dans les solutions orales (K90) comme agent épaississant ou comme agent liant (par ex. K25, K30) dans les comprimés.

L'efficacité de la méthadone dans les TSO a été reconnue dans cette procédure de saisine. L'efficacité globale du traitement d'entretien à la méthadone est établie dans la littérature et a été examinée dans plusieurs articles. Le traitement d'entretien à la méthadone à dose variable est plus efficace cliniquement que l'absence de traitement médicamenteux chez les personnes dépendantes aux opiacés.

Solution orale de méthadone contenant de la povidone de poids moléculaire élevé (K90)

Le PRAC a examiné toutes les données de sécurité disponibles, en particulier concernant les risques associés au mésusage par injection de produits à base de méthadone à usage oral contenant de la povidone. L'examen a pris en compte 15 cas d'effets indésirables graves signalés en Norvège. Ces cas concernaient des consommateurs ou anciens consommateurs de drogues par injection, âgés de 24 à 53 ans. Quatorze (14) cas d'insuffisance rénale ont été signalés. Dans tous les cas, la coloration des échantillons biologiques conforte la conclusion d'une accumulation de povidone dans les organes atteints. Six biopsies rénales ont été présentées et toutes ont montré des dépôts de povidone dans l'espace interstitiel tubulaire. Pour les huit autres cas, les biopsies rénales étaient absentes, mais des dépôts de povidone ont été détectés dans les biopsies d'autres tissus. Pour cinq patients, une destruction osseuse et/ou une atteinte de la moelle osseuse (incluant l'anémie) ont été signalées et les résultats des biopsies ont montré une accumulation de povidone dans la moelle osseuse. Pour l'un des cinq patients, la biopsie de la moelle osseuse a révélé une infiltration histiocytaire d'environ 90 % caractéristique d'un dépôt de povidone et environ 5 % seulement de moelle osseuse disponible pour

l'érythropoïèse. Chez deux des cinq patients, on a observé des fractures pathologiques, ainsi que des dépôts de povidone également présents dans la moelle osseuse.

Le PRAC a fait remarquer que l'ensemble de ces 15 cas signalait un «mésusage intentionnel du médicament», un «dépôt de produit» et une «administration de médicament par une voie inappropriée» et qu'ils avaient été évalués par le centre de pharmacovigilance en Norvège comme pouvant être ou étant probablement liés à l'injection de povidone. La plupart des patients suivaient ou avaient suivi un programme de TSO. Pour 12 des 15 patients, il existait des preuves indiquant qu'on leur avait prescrit ou qu'ils avaient consommé de la méthadone (échantillon d'urine ou déclaration du patient). Pour les trois autres patients, ces informations étaient absentes. Dans neuf cas, un antécédent de consommation de drogue par injection de substances était indiqué et dans huit cas sur ces neuf, un antécédent d'injection de méthadone à usage oral était signalé.

Les données tirées de la littérature scientifique suggèrent qu'une association entre les dépôts de povidone et l'insuffisance rénale n'a pas été bien établie. Cependant, le lien de causalité entre les dépôts de povidone et l'aplasie médullaire et les fractures osseuses a été raisonnablement démontré et le mécanisme de physiopathologie semble être lié à la concurrence spatiale des dépôts et de la moelle osseuse (Kepes et al 1993; Kuo et al 1997; Dunn et al 1998; Huang et al 2012).

La répartition et l'élimination de la povidone en cas d'administration par voie intraveineuse ont été bien examinées et des études utilisant de la povidone de différents poids moléculaires marquée par un élément radioactif ont démontré que la clairance des polymères après administration intraveineuse dépendait du poids moléculaire. Après une administration parentérale, il est généralement admis que la povidone de bas poids moléculaire (PM <25 000) est facilement excrétée par les reins: le glomérule peut excréter en quelques jours toute la povidone de PM 40 000 ou inférieur; le glomérule normal des sujets humains en bonne santé est relativement imperméable à la povidone de PM >70 000 (tandis que chez les humains atteints d'une maladie néphrotique, la perméabilité était accrue pour les molécules plus grandes); le système réticulo-endothélial (SRE) retient les molécules de PM >110 000 (Ravin et al. 1952; Hulme and Hardwicke 1968). La povidone de poids moléculaire élevé s'accumule donc si elle est injectée par voie intraveineuse et un dépôt de povidone dans les organes et les tissus (en particulier la moelle osseuse et le tissu osseux) a été rapporté dans la littérature après une administration importante par voie intraveineuse conduisant à une «maladie de stockage de la povidone» (Kepes et al. 1993; Kuo et al. 1997; Dunn et al. 1998; Huang et al. 2012).

Dans le cadre de l'examen des produits à base de méthadone contenant de la povidone, le PRAC a constaté que la povidone de poids moléculaire élevé n'était présente que dans une solution orale de méthadone dosée à 2 mg/ml (contenant 11,7 mg/ml de povidone de poids moléculaire élevé, K90). Si cette solution orale était injectée de façon répétée, la povidone serait retenue de façon permanente et s'accumulerait dans les organes et les tissus, conduisant à un risque d'atteinte grave. Il a également été constaté que le mésusage par injection d'un produit à base de méthadone représentait un risque inhérent dans la population cible, les preuves montrant une injection de méthadone à usage oral chez les consommateurs de drogues par injection dans 5,0 % à 79,5 % des cas (Winstock et al. 2010, Guichard et al. 2003, Waldvogel et al 2005, Judson G et al. 2010 et Vlahov D et al. 2007) et une sous-déclaration considérée comme probable.

Bien que la marque de méthadone ne puisse pas être confirmée avec certitude, il se pourrait, d'après la disponibilité du produit et le mode de consommation dans l'Ouest de la Norvège, que les graves effets indésirables observés (par ex. anémie et trouble de la moelle osseuse) aient été provoqués par un dépôt de povidone chez les consommateurs de drogues ayant fait un mésusage de solutions orales de méthadone contenant de la povidone K90.

L'inclusion de povidone K90 dans les solutions orales de méthadone avait à l'origine pour but d'augmenter la viscosité et de réduire le risque de mésusage par injection. Toutefois, les données

disponibles ne démontrent pas l'efficacité de la povidone pour atténuer ce risque. Les informations relatives au produit pour cette solution orale de méthadone contiennent déjà des conseils clairs indiquant qu'elle ne doit pas être injectée. Des avertissements supplémentaires sur l'étiquette ont également été envisagés, mais il est difficile d'informer directement les patients et, selon les experts, il est peu probable que de telles mesures minimisent davantage le risque d'injection. Une administration de chaque dose sous contrôle a également été examinée, mais cela serait difficile à intégrer de façon régulière à la pratique quotidienne d'un TSO et conduirait à un grave défaut d'observance. Par conséquent, le PRAC a considéré que des mesures supplémentaires de minimisation des risques ne pouvaient pas atténuer le risque connu de mésusage par la population cible visée et le risque associé d'atteinte grave provoquée par l'injection de povidone de poids moléculaire élevé (K90).

Considérant les graves effets indésirables signalés, notamment l'atteinte de la moelle osseuse (par ex. anémie) et les fractures pathologiques, ainsi que le risque d'accumulation de povidone de PM élevé en cas d'injection et la difficulté évidente d'atténuer correctement le risque bien connu de mésusage dans la population cible, le PRAC a conclu que les bénéfices ne sont plus supérieurs aux risques pour la solution orale de méthadone contenant de la povidone K90. Par conséquent, le PRAC recommande la suspension de ce produit. Pour lever cette suspension, ce produit doit être reformulé de façon adéquate en tenant compte de son mésusage potentiel.

Comprimés de méthadone contenant de la povidone de bas PM (K25 ou K30)

Les autres produits de méthadone contenant de la povidone concernés par l'examen sont des comprimés et contiennent de la povidone de plus bas PM (par ex. K25, K30, également en plus faible quantité), dont on sait qu'elle est excrétée par les reins et ne devrait donc pas être gardée dans l'organisme. Par conséquent, ces produits ne sont pas associés au risque d'atteinte que comportent les solutions orales contenant de la povidone de PM élevé.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de ces produits était favorable à condition que des modifications soient apportées aux informations relatives au produit afin d'harmoniser et de renforcer le message indiquant que les comprimés sont uniquement destinés à une administration orale et ne doivent pas être injectés.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que

- le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE, pour les médicaments à base de méthadone à usage oral contenant de la povidone;
- le PRAC a étudié toutes les données disponibles issues de la littérature publiée, des études précliniques et cliniques, de l'expérience après la mise sur le marché concernant la sécurité des médicaments à base de méthadone à usage oral contenant de la povidone, des réponses transmises par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) par écrit et lors des explications orales, du résultat de la réunion du groupe consultatif d'experts ad-hoc, ainsi que des soumissions des parties prenantes, en particulier concernant les risques associés au mésusage des produits par injection, qui représente un risque bien connu dans la population cible;
- le PRAC a examiné des rapports de cas, y compris de cas mortels, chez des consommateurs ou anciens consommateurs de drogues par injection et a constaté les graves effets indésirables, dont la nature (incluant des effets indésirables sur la moelle osseuse et des fractures pathologiques) était cohérente avec l'accumulation de povidone, et a également constaté qu'un dépôt de povidone dans les organes et les tissus avait été observé lors des biopsies. Dans la plupart des cas, la

prescription ou l'usage de méthadone peuvent être confirmés, tandis que dans certains autres, les patients ont admis s'être injecté de la méthadone orale;

- le PRAC a estimé que les données précliniques et cliniques disponibles fournissaient des preuves indiquant que la povidone de poids moléculaire élevé (>110 000), lorsqu'elle était injectée, risquait d'être retenue de façon permanente dans l'organisme, en particulier dans la moelle osseuse et le tissu osseux. Cela conduit à une «maladie de stockage de la povidone» qui peut provoquer une atteinte grave. Il est établi que la povidone de poids moléculaire plus bas (<25 000) est facilement excrétée, mais que la povidone de PM plus élevé (>110 000) ne l'est pas ou (>70 000) n'est que partiellement excrétée;

Solution orale de méthadone contenant de la povidone de poids moléculaire élevé (K90)

- le PRAC a remarqué que la povidone de poids moléculaire élevé n'était présente que dans une solution orale de méthadone dosée à 2 mg/ml, contenant de la povidone K90 d'un poids moléculaire moyen de 1 100 000. La povidone de PM élevé (>110 000) ne sera pas excrétée par les reins et sera donc gardée dans l'organisme en cas d'injections répétées et pourra conduire à une atteinte grave;
- le PRAC a remarqué que le risque de mésusage par injection de produits à base de méthadone à usage oral était bien connu dans la population cible, ce qui est prouvé dans la littérature;
- le PRAC a considéré que le risque d'atteinte était probablement associé à un mésusage des solutions orales de méthadone contenant de la povidone de poids moléculaire élevé K90;
- le PRAC a considéré que les mesures de minimisation des risques proposées visant à mettre à jour les informations relatives au produit ne pouvaient pas atténuer le risque connu de mésusage par la population cible visée et le risque associé d'atteinte grave provoquée par l'injection de povidone de poids moléculaire élevé (K90);
- sur la base des données disponibles, le PRAC a conclu que, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le rapport bénéfice/risque des solutions orales de méthadone contenant de la povidone K90 n'était pas favorable;
- le PRAC a examiné la réponse proportionnée aux preuves d'atteinte.

En conséquence, conformément aux dispositions de l'article 107 *undecies*, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, le PRAC recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché pour la solution orale de méthadone contenant de la povidone de poids moléculaire élevé (K90).

Pour lever la suspension, les autorités nationales compétentes des États membres doivent vérifier que les conditions suivantes sont remplies par le titulaire de l'AMM:

Les titulaires de l'AMM doivent reformuler le produit de façon adéquate en tenant compte de son mésusage potentiel.

Comprimés de méthadone contenant de la povidone de bas PM (K25 ou K30)

- Le PRAC a considéré que si la povidone de bas poids moléculaire contenue dans les comprimés de méthadone (K25 ou K30) devait être injectée, elle devrait être facilement excrétée et ne devrait pas s'accumuler, et qu'elle n'était donc pas associée au risque d'atteinte que comportent les solutions orales contenant de la povidone de PM élevé.
- Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de ces produits était favorable à condition que des modifications soient apportées aux informations relatives au produit afin d'harmoniser et de renforcer le message indiquant que les comprimés sont uniquement destinés à une administration orale et ne doivent pas être injectés.

En conséquence, conformément aux dispositions de l'article 107 *undecies*, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, le PRAC recommande la modification des autorisations de mise sur le marché pour les comprimés de méthadone contenant de la povidone de bas poids moléculaire élevé (K25 ou K30).

Accord du CMDh

Le CMDh, ayant examiné la recommandation du PRAC en date du 23 juillet 2014 conformément à l'article 107 *duodecies*, paragraphes 1 et 2 de la directive 2001/83/CE, est parvenu à un accord concernant la suspension des autorisations de mise sur le marché pour la solution orale de méthadone contenant de la povidone de poids moléculaire élevé (K90). La condition pour la levée de la suspension de ces autorisations de mise sur le marché est indiquée à l'Annexe IV.

Le CMDh est également parvenu à un accord concernant la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les comprimés de méthadone contenant de la povidone de bas poids moléculaire (K25 ou K30) pour lesquels les modifications à inclure dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice sont indiquées à l'Annexe III.

Le calendrier de l'application de cet accord est défini à l'Annexe V.