



AVIS FINAL DU COMITÉ DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES, CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 12 DE LA DIRECTIVE 75/319/CEE DU CONSEIL TELLE QUE MODIFIÉE, POUR

Médicaments

Dénomination commune internationale: **Chlormézanone**
Noms: voir annexe A
Formes pharmaceutiques: voir annexe A
Dosages: voir annexe A
Voies d'administration: voir annexe A

Données de base

Un avis du CPMP concernant la chlormézazone, conformément à l'article 12 de la directive 5/319/CEE du Conseil telle que modifiée, a été adopté le 22 janvier 1997 (annexe B), recommandant qu'au niveau européen les autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments contenant de la chlormézazone soient retirées. Les conclusions scientifiques ainsi que les motifs de retrait des autorisations de mise sur le marché sont exposés dans l'annexe C de l'avis.

Les intentions recevables de former un recours contre l'avis ont été soumises par deux des titulaires d'autorisation de mise sur le marché de médicaments contenant de la chlormézazone, à savoir Azupharma GmbH et Merckle GmbH, respectivement les 7 et 10 février 1997. Tous les titulaires d'autorisation de mise sur le marché ont été informés du recours le 20 février 1997.

Les associations commerciales de l'industrie pharmaceutique allemande, telles que "Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.", "Bundesfachverband der Arzneimittelhersteller e.V.", "Verband aktiver Pharmaunternehmen e.V." et "Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.", ont soumis des motifs communs de recours au nom de Azupharma GmbH et Merckle GmbH, le 21 mars 1997.

Motifs du recours

Les motifs du recours formé par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché peuvent être résumés de la façon suivante :

1. Objection quant à la position sur le manque de données relatives à l'efficacité.
2. Divergence provenant de la différence entre les fréquences d'incidence de réactions cutanées graves en France et en Allemagne.
3. Objection aux conclusions de l'étude ELYS-SCAR (Roujeau, 1995, NEJM, 333; 1600-1607).
4. Un modèle des effets secondaires fatals des thérapies de substitution.
5. Une proposition selon laquelle la modification du Résumé des Caractéristiques du Produit et des informations relatives aux patients devrait aboutir à la minimisation des risques souhaitée.

Avis final

Après examen des motifs du recours formé par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché, le CPMP considère que:

1. L'efficacité de la chlormézanone est limitée et comparable à celle du simple analgésique qu'est le paracétamol. Des études comparatives avec des agents utilisés dans les indications recommandées de la chlormézanone ne sont pas disponibles.
2. Bien que l'incidence de toutes les réactions cutanées graves (nécrolyse toxique épidermique, syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe) constatée en Suède et en France ne soit pas la même qu'en Allemagne, les cas de nécrolyse toxique épidermique sont survenus à un taux similaire en France, Allemagne et Suède. Les cas avec réadmission positive ainsi que les données épidémiologiques confirment que la chlormézanone provoque des réactions cutanées graves.

3. Depuis la publication de l'étude ELYS-SCAR, des résultats ultérieurs montrent que l'utilisation de la chlormézanone seule est significativement liée à un risque de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse toxique épidermique.
4. Il n'est pas possible de tirer des conclusions à partir de l'étude de modélisation étant donné que la présentation des résultats ne comprend pas une analyse de sensibilité des hypothèses.
5. Il est estimé que la modification de l'information sur le produit ne conduirait pas à une minimisation satisfaisante des risques.
6. En conclusion, au vu du risque établi de réactions cutanées graves et des preuves d'efficacité, les risques apparaissent plus importants que les bénéfices.

En résumé, lorsqu'on prend en considération les preuves limitées d'efficacité ainsi que les réactions cutanées graves, le rapport risque/bénéfice demeure défavorable.

Le CPMP, après avoir examiné les motifs du recours formé le 21 mars 1997, a décidé que son avis émis le 22 janvier 1997 ne doit pas être révisé et que les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments indiqués dans l'annexe A doivent être retirées.

Cet avis est transmis à la Commission européenne, aux Etats membres et aux titulaires de l'autorisation de mise sur le marché, accompagné de ses annexes et de ses pièces jointes.

Londres, le 14 mai 1997.

Au nom du Comité
Pr. J.-M. Alexandre, le président

ANNEXE C
CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES PRÉSENTÉES PAR L'EMEA
SUITE A L'AVIS ÉMIS PAR LE CPMP EN DATE DU 22 JANVIER 1997 ET
CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 12 DE LA DIRECTIVE 75/319/CEE DU CONSEIL

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE LA CHLORMÉZANONE

Étant donné les craintes suscitées par le risque de réactions cutanées graves lors de traitement par la chlormézanone, l'Allemagne a demandé le 25 septembre 1996 au CPMP, conformément à l'article 12 de la directive 75/319/CEE du Conseil tel que modifié, d'émettre un avis sur l'existence ou non, pour la chlormézanone, d'un rapport bénéfice/risque défavorable pour l'indication dans laquelle ce produit est le plus utilisé dans l'UE, à savoir la lombalgie accompagnée de contractures.

Lors de la réunion du 20 au 22 janvier 1997, le CPMP a considéré la question et est arrivé aux conclusions suivantes, fondées sur l'évaluation du groupe de travail "Pharmacovigilance" du CPMP et les rapports d'évaluation distribués par le rapporteur et le co-rapporteur.

Aspects relatifs à l'efficacité:

Les preuves de l'efficacité de la chlormézanone sont limitées et leur niveau de qualité est insuffisant.

En ce qui concerne l'efficacité de la chlormézanone et d'autres myorelaxants agissant sur le système nerveux central prescrits dans le traitement de la lombalgie - indication principale dans laquelle la chlormézanone est utilisée dans l'UE -, il n'existe aucune étude valide conçue dans le respect des normes actuelles et démontrant un effet supérieur à celui des analgésiques. Aucune étude comparant l'efficacité de la chlormézanone à celle d'autres myorelaxants n'a été effectuée.

Aspects relatifs à la sécurité:

Après avoir considéré le profil de la tolérance de la chlormézanone, le CPMP a conclu que le risque principal est représenté par la possibilité de survenue de nécroses toxiques épidermiques et d'autres réactions bulleuses susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. Les arguments fournis par deux enquêtes de pharmacovigilance françaises, les résultats d'une étude cas-témoin internationale et l'évaluation des notifications spontanées suggèrent un lien de causalité entre la chlormézanone et les risques de réactions cutanées graves.

Des réactions cutanées graves peuvent également survenir avec d'autres myorelaxants; les données disponibles indiquent néanmoins que la fréquence relative des réactions cutanées graves est plus élevée dans le cas de la chlormézanone.

Évaluation générale du rapport bénéfice/risque:

Le CPMP a jugé défavorable le rapport bénéfice/risque des spécialités pharmaceutiques contenant de la chlormézanone.

MOTIFS DU RETRAIT DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Considérant que

- le CPMP a pris en considération la saisine présentée conformément à l'article 12 de la directive 75/319/CEE du Conseil pour la chlormézanone ;
- à la suite d'une évaluation des risques présentés par la chlormézanone, le CPMP a reconnu qu'il existe certaines craintes en ce qui concerne la sécurité des spécialités contenant cette substance, et en particulier le risque de présenter une nécrolyse toxique épidermique et d'autres réactions cutanées graves ;

- le CPMP a reconnu que les preuves d'efficacité de la chlormézanone sont limitées et d'un niveau de qualité insuffisant, qu'il n'existe aucune étude valide disponible conçue dans le respect des normes actuelles et prouvant l'existence d'un effet supérieur à celui des analgésiques ;

- le CPMP a examiné le rapport bénéfice/risque de la chlormézanone. Il a conclu que ce produit doit être retiré du marché car le rapport bénéfice/risque des spécialités pharmaceutiques à base de chlormézanone a été jugé défavorable étant donné le risque d'effets indésirables sévères susceptibles de menacer le pronostic vital - même si leur incidence est faible - et l'insuffisante de preuves concernant le bénéfice thérapeutique ;

l'EMEA a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments contenant de la chlormézanone.