

Londres, le 14 juin 2010
Réf. doc.: EMA/562492/2010 Rev.
EMA/H/A-31/968

Questions et réponses sur le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène

Le 25 juin 2009, l'Agence européenne des médicaments a achevé l'examen de la sécurité et de l'efficacité des médicaments contenant du dextropropoxyphène. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'agence a conclu que les bénéfices du dextropropoxyphène ne sont pas supérieurs à ses risques et a recommandé que toutes les autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant du dextropropoxyphène soient retirées dans l'ensemble de l'Union européenne (UE).

À la demande des titulaires des autorisations de mise sur le marché, le CHMP a réexaminé son avis. Le 21 octobre 2009, le comité a confirmé sa recommandation initiale de retirer les autorisations de mise sur le marché pour les formes non parentérales (comprimés, gélules et suppositoires) des médicaments contenant du dextropropoxyphène. Cependant, pour la forme parentérale (solution injectable), le CHMP a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché, jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles.

Le comité a recommandé que les suspensions et les retraits soient graduels, conformément aux recommandations nationales.

L'examen a été réalisé dans le cadre d'une saisine au titre de l'«article 31»¹.

Qu'est-ce que le dextropropoxyphène?

Le dextropropoxyphène est un antidouleur utilisé pour le traitement de la douleur de courte et de longue durée (chronique). Il s'agit d'un opioïde léger (les opioïdes sont des médicaments apparentés à la morphine), qui soulage la douleur en agissant sur des récepteurs dans le cerveau et la moelle épinière. Il est disponible depuis 40 ans en tant que médicament délivré uniquement sur ordonnance, seul ou en association, sous forme de comprimés, de gélules, de suppositoires et de solutions injectables.

Les médicaments contenant du dextropropoxyphène utilisés seuls sont autorisés dans 10 États membres (Belgique, Danemark, Finlande, France, Grèce, Italie, Luxembourg, Pays-Bas, Espagne et Suède) et les médicaments contenant du dextropropoxyphène associés à du paracétamol (parfois avec de la caféine) sont autorisés dans six États membres (Belgique, Chypre, France, Luxembourg, Malte et Portugal), ainsi qu'en Norvège.

Pourquoi le dextropropoxyphène a-t-il fait l'objet d'un réexamen?

Il y avait des inquiétudes depuis quelques années concernant le risque de décès par surdose, tant intentionnel qu'accidentel, chez les patients prenant des médicaments contenant du dextropropoxyphène et du paracétamol. C'est la raison pour laquelle plusieurs États membres ont procédé à des examens de la sécurité de cette association, mais ils ont mené à des conclusions différentes. Au Royaume-Uni et en Suède, les autorisations de mise sur le marché pour ces médicaments ont été retirées à partir de 2005.

En novembre 2007, la Commission européenne a demandé au CHMP de réaliser une évaluation complète du rapport bénéfice-risque des produits d'association contenant du dextropropoxyphène et du paracétamol et de publier un avis indiquant si les autorisations de mise sur le marché pour ces

¹ Article 31 de la directive 2001/83/CE telle que modifiée, saisine présentant un intérêt pour la communauté.

médicaments doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées dans l'ensemble de l'UE. Le comité s'inquiétant également pour la sécurité des médicaments contenant uniquement du dextropropoxyphène, l'évaluation a été élargie, en mars 2009, en accord avec la Commission, pour y inclure tous les médicaments contenant du dextropropoxyphène, soit seul soit en association.

Quelles données le CHMP a-t-il réexaminées?

Le CHMP a réexaminé initialement des données présentées par les sociétés qui commercialisent les médicaments contenant du dextropropoxyphène, fournissant des informations sur l'efficacité et la sécurité de leurs médicaments. Le comité a également réexaminé des données de la littérature publiée, notamment des analyses visant à comparer les résultats de différentes études (méta-analyses) portant sur le soulagement de la douleur de courte durée.

À la lumière des différences entre les États membres en termes de nombre de surdoses fatales signalées, le comité a également cherché des données à partir d'autres sources disponibles dans les États membres, notamment des études de cas de surdose fatale, des données provenant de centres antipoison, des données issues de services de police judiciaire, des statistiques hospitalières, des statistiques nationales de mortalité et des données de toxicologie des services médico-légaux, tirées à la fois de recherche publiées et non publiées.

Le CHMP a constaté que les données d'études de cas de surdose fatale et des centres antipoison nationaux sous-estiment les décès par surdose survenus avec les médicaments contenant du dextropropoxyphène. La pleine ampleur des risques que présentent les médicaments contenant du dextropropoxyphène n'est devenue apparente qu'au vu de la totalité des données médico-légales et des statistiques nationales de mortalité, y compris les données de toxicologie.

Quelles étaient les conclusions du CHMP après l'examen initial?

Le CHMP a conclu que les données disponibles montraient que les médicaments contenant du dextropropoxyphène étaient des antidouleurs faibles et n'avaient qu'une efficacité limitée dans le traitement de la douleur. Les preuves disponibles suggèrent que l'association du dextropropoxyphène et du paracétamol n'est pas plus efficace que le paracétamol seul ou que l'ibuprofène pour la douleur de courte durée. Pour la douleur de longue durée, le comité a noté qu'il n'y a pas de preuve que l'association dextropropoxyphène-paracétamol soit plus efficace que d'autres antidouleurs.

En termes de sécurité, la principale réserve du comité était «l'index thérapeutique étroit» du dextropropoxyphène. Cela signifie que la différence entre la dose nécessaire pour traiter le patient et la dose pouvant être néfaste pour le patient est petite. Des patients peuvent facilement prendre trop de dextropropoxyphène et risquer un surdosage fatal, car le dextropropoxyphène peut être rapidement fatal. Les données évaluées par le comité ont mis en lumière que de nombreux cas de surdoses fatales qui ont été observés ont été accidentels. Bien souvent, les patients avaient pris des médicaments prescrits à une autre personne.

Le CHMP a également conclu que les données de plusieurs États membres, en particulier celles des centres médico-légaux et des statistiques nationales de mortalité, montraient un nombre important de décès associés à une surdose chez des patients prenant du dextropropoxyphène. Il a été estimé que les mesures proposées pour réduire ce risque, comme inclure des mises en garde ou des restrictions supplémentaires, ou limiter la taille des conditionnements, n'étaient pas appropriées pour la protection de la santé publique.

Sur la base de l'évaluation des données actuellement disponibles et de la discussion menée en son sein, le CHMP a conclu que les bénéfices de tous les médicaments contenant du dextropropoxyphène, soit seul soit en association, ne sont pas supérieurs à leurs risques. Par conséquent, le comité a recommandé que les autorisations de mise sur le marché pour ces médicaments soient retirées dans l'ensemble de l'UE.

Le comité reconnaît qu'il est important que les patients continuent à recevoir un soulagement adéquat de leur douleur et qu'il est nécessaire de permettre à ceux qui prennent actuellement des médicaments contenant du dextropropoxyphène de passer à d'autres traitements. Pour s'assurer que les prescripteurs ont suffisamment de temps pour déterminer quels sont les traitements les plus appropriés pour chaque patient individuel, le comité a recommandé que le retrait des médicaments du marché soit graduel. Il incombera à chaque État membre de fixer le calendrier de ce retrait et d'évaluer le besoin d'autres mesures, telles que des recommandations aux prescripteurs et aux patients concernant le soulagement sans risque et efficace de la douleur.

Que s'est-il produit au cours de ce nouvel examen?

Au cours du réexamen, le CHMP a de nouveau étudié les données qu'il avait reçues précédemment, en tenant compte des différentes formes des médicaments contenant du dextropropoxyphène. Le CHMP a également pris en compte les points de vue exprimés par des organisations de patients.

Quelles ont été les conclusions du CHMP à l'issue de ce nouvel examen?

À la suite du réexamen, le comité a confirmé que les bénéfices des formes non parentérales des médicaments contenant du dextropropoxyphène ne sont pas supérieurs à leurs risques et a recommandé leur retrait.

Le CHMP a fait remarquer que la sécurité soulevait moins d'inquiétude pour la forme parentérale, parce que ces médicaments ne sont administrés que dans un service hospitalier, où le risque de surdosage est moindre. Cependant, les données relatives à leur efficacité étaient insuffisantes. Le CHMP a donc recommandé que les autorisations de mise sur le marché pour la forme parentérale des médicaments contenant du dextropropoxyphène soient suspendues, jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles pour montrer que les bénéfices sont supérieurs aux risques.

Quelles sont les recommandations pour les patients?

- Les patients recevant actuellement des médicaments contenant du dextropropoxyphène doivent en parler avec leur médecin lors de leur prochain rendez-vous pour revoir leur traitement.
- Les patients en possession d'un quelconque médicament contenant du dextropropoxyphène qu'ils n'utilisent plus sont invités à le rapporter à leur pharmacien en vue d'une élimination sans risque.

Quelles sont les recommandations pour les prescripteurs?

- Les prescripteurs doivent étudier avec attention quels sont les meilleurs traitements de remplacement pour les patients prenant actuellement des médicaments contenant du dextropropoxyphène, conformément aux recommandations nationales.
- Les prescripteurs doivent être conscients du fait que la disponibilité des médicaments contenant du dextropropoxyphène va diminuer au fur et à mesure de la mise en place du retrait conformément aux calendriers nationaux. En attendant, il est recommandé de ne pas instaurer des traitements par des médicaments contenant du dextropropoxyphène chez de nouveaux patients.

La Commission européenne a adopté une décision en date du 14 juin 2010.