

Direction des médicaments en cardiologie, rhumatologie, stomatologie,
endocrinologie, gynécologie, urologie, pneumologie, ORL, allergologie

Direction des affaires juridiques et réglementaires

Réf. : 1 3

DECISION

Portant retrait de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments :

DECONTRACTYL 500 mg, comprimé enrobé

DECONTRACTYL BAUME, pommade

**LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT
ET DES PRODUITS DE SANTE**

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L. 5121-9, R. 5121-21 et suivants et R. 5121-47 ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des spécialités précitées ;

Vu la lettre de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en date du 2 décembre 2015 informant SANOFI AVENTIS France de son intention de procéder à une réévaluation du rapport bénéfice / risque des médicaments de la gamme DECONTRACTYL et lui demandant d'adresser une synthèse des données d'efficacité et de sécurité disponibles ;

Vu les données transmises par SANOFI AVENTIS France en date du 7 juillet 2016 ;

Vu l'avis de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé en date du 3 octobre 2017, saisie en application des dispositions de l'article R. 5322-14 du code de la santé publique ;

Vu la lettre de l'ANSM en date du 17 janvier 2018 informant SANOFI AVENTIS France de son intention de procéder au retrait de l'AMM des spécialités précitées ;

Vu les observations présentées par SANOFI AVENTIS France par lettre en date du 23 février 2018, lesquelles n'apportent pas d'élément susceptible de remettre en cause le sens de la décision envisagée ;

Vu la lettre de l'ANSM en date du 25 février 2019 confirmant à SANOFI AVENTIS France son intention de procéder au retrait de l'AMM des spécialités précitées et lui demandant un projet de lettre à l'attention des professionnels de santé concernés ;

Vu les observations présentées par SANOFI AVENTIS France par lettre en date du 20 mars 2019, par lesquelles il ne s'oppose pas à la décision envisagée et informe l'agence de sa décision de cesser immédiatement en conséquence la distribution des spécialités précitées auprès des pharmacies ;

Considérant le principe général de prééminence de la protection de la santé publique énoncé par le second considérant de la directive 2001/83/CE précitée ;

Considérant qu'aux termes des articles L. 5121-9 et R. 5121-47 du code de la santé publique, l'AMM peut être retirée notamment lorsque l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, sa sécurité ou son efficacité n'est pas considérée comme favorable ;

Considérant que les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont de signification relative qu'appréciées en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament ;

Considérant que l'exigence d'une évaluation du rapport bénéfice/risque présenté par un médicament ne vise pas exclusivement l'octroi de l'AMM, mais implique une évaluation continue ;

Considérant en l'espèce que les résultats de l'évaluation par l'ANSM des données scientifiques disponibles montrent que ce rapport bénéfice/risque est désormais défavorable pour les raisons suivantes :

- Données d'efficacité

S'agissant de la forme comprimé, les données cliniques d'efficacité disponibles sont très anciennes. Les deux études qui datent de 1949 et 1976, ne correspondent pas à l'état de l'art concernant la conduite des essais cliniques (sur les aspects essai contrôlé, randomisé, en insu, nombre de patients).

Etude De Seze (1949) : il s'agit d'une étude réalisée en ouvert (« expérimentation clinique »), non comparative, qui a inclus 31 patients atteints de polyarthrite chronique progressive, de spondylarthrite ankylosante, d'arthrose de la hanche et douleurs du dos. Le critère de jugement principal était l'amélioration de l'état du patient, à savoir moins de douleurs et de raideurs dans les articulations. Ces effets étaient appréciés à la fois par le médecin et le patient. Les spasmes musculaires ont été traités avec 2 à 3 g de méphénésine par jour pendant 8 à 15 jours puis 2 g, 4 jours par semaine pendant 6 mois. Une diminution de la douleur et une augmentation de la mobilité ont été observées chez 55 % des patients.

Etude de Eisinger (1976) : il s'agit d'une étude réalisée en ouvert (« cas cliniques »), non comparative, qui a inclus 21 patients souffrant de douleurs musculaires et/ou articulaires. Ils ont reçu 6 comprimés par jour pendant 8 jours. Une amélioration a été observée chez 60 % des patients : 3/3 avec douleurs cervicales, 8/15 avec lombalgie et 1/3 avec douleurs musculaires ou poly-articulaires.

S'agissant de la forme pommade, aucune donnée d'efficacité pertinente n'est disponible. Il convient toutefois de noter qu'en 2011, la commission d'autorisation de mise sur le marché de l'Afssaps a émis un avis défavorable à l'octroi d'une AMM relative à une pommade associant de la méphénésine, du nicotinate de méthyle et du salicylate de glycol en raison de l'absence de démonstration de son efficacité et de l'existence d'effets indésirables graves (notamment deux cas de pustulose aiguë généralisée avec une imputabilité probable).

Par ailleurs, selon le protocole national de diagnostic et de soins publié par la HAS en 2000, la méphénésine n'est pas recommandée (y compris comme traitement de seconde intention) dans la prise en charge de la douleur liée aux contractures musculaires. Elle n'est pas non plus citée dans des recommandations nationales ou internationales de sociétés savantes.

- Données de sécurité

S'agissant de la forme comprimé, un total de 116 cas, dont 54 graves, correspondant à une période de 30 ans ont été analysés, soit moins de 4 cas par an. Néanmoins, une augmentation de la notification au cours des dernières années est constatée, en parallèle d'une forte augmentation des ventes. En 5 ans, le nombre de boîtes vendues a augmenté de 61 %.

En termes d'addiction, le risque persiste, avec une augmentation des cas notifiés (20 cas jusqu'à début 2012 versus 42 depuis cette date - 38 en addictovigilance et 4 dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)), alors que la sous-notification est connue pour être massive en addictovigilance, sans doute plus qu'en pharmacovigilance. La simplicité d'obtention d'un médicament en prescription médicale facultative participe probablement à faciliter l'addiction à la méphénésine. La quantité prise par jour est variable, allant de 1 g à 144 g par jour, la plupart des sujets prenant une à deux boîtes par jour, soit 12 à 24 g (jusqu'à 144 g / jour).

Les effets recherchés sont le plus souvent l'anxiolyse, la relaxation, le bien-être, la détente, la sédation... Des conséquences négatives sont parfois perçues par les patients, notamment signes de sevrage à l'arrêt, difficultés sociales ou familiales. Par ailleurs, dans le cadre d'une enquête décès (DRAMES), la méphénésine a été estimée responsable du décès. Il s'agissait d'une femme de 54 ans (dosage : 122 mg/L ; décès indirect dans un incendie).

Outre l'addiction, il existe un risque de malaise et d'effets neurologiques notamment en cas de surdosage ou d'addiction, de réactions anaphylactiques, d'effets cutanés parfois graves.

S'agissant de la forme pommade, le nombre de cas est, comme pour la forme comprimé, relativement peu important compte tenu de la période de 30 ans analysée. Il s'agit essentiellement de réactions au site d'administration rapportées avec une imputabilité forte (72,6 % des cas imputés I3, vraisemblable ou I4, très vraisemblable). Les cas graves sont moins nombreux que pour la forme comprimé avec une large prédominance du critère de gravité « Autre situation médicale grave ». Un mécanisme allergique n'est pas exclu. Il convient de noter également que 17% des cas concernent des enfants, notamment par transfert passif après application chez la mère.

Considérant, d'une part, pour la forme comprimé, la persistance du risque d'addiction et les cas graves d'hypersensibilité, de réactions locales et de malaise et, pour la forme pommade, les réactions au site d'administration et les cas pédiatriques par transfert passif ;

Considérant par ailleurs, d'autre part, l'absence de données robustes relatives à l'efficacité des spécialités précitées ainsi que l'existence d'alternatives médicamenteuses (antalgiques et AINS) et non médicamenteuses ;

Considérant les mesures de réduction du risque proposées par SANOFI AVENTIS (ajout d'une mise en garde pour les patients avec antécédents d'addiction et/ou de maladie psychiatrique, information sur la boîte de comprimés rappelant de ne pas dépasser la posologie et la durée de traitement recommandées, lettre à l'attention des professionnels de santé, outils d'information pour les pharmaciens, modification des rubriques 4.4 « Mise en garde et précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP et de la notice pour les deux formes ainsi que 4.6 « Fertilité grossesse et allaitement » pour la forme pommade, mise en place d'une étude clinique) qui n'apparaissent pas suffisantes pour faire cesser dès à présent les risques encourus pour des traitements dont l'efficacité n'est plus démontrée ;

Considérant que l'évaluation des effets thérapeutiques positifs des médicaments précités au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique n'est plus considérée comme favorable, les effets thérapeutiques attendus ne permettant plus de contrebalancer les risques auxquels les patients peuvent être exposés lors de leur administration et qu'aucune mesure de réduction des risques à même de modifier cette conclusion et de garantir la sécurité des patients dans des délais satisfaisants n'a été identifiée ;

Considérant que la sortie de l'arsenal thérapeutique des spécialités précitées n'est pas de nature à occasionner une difficulté dans la prise en charge thérapeutique ou une perte de chance pour les patients ;

Considérant qu'il y a donc lieu, au vu de l'ensemble de ces éléments de retirer l'AMM des spécialités précitées, une telle mesure étant, en l'état des connaissances acquises à ce jour, rendue nécessaire au regard de l'objectif de protection de la santé publique ;

DECIDE :

ARTICLE 1^{er}

Les autorisations de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques :

- **DECONTRACTYL 500 mg, comprimé enrobé,**
- **DECONTRACTYL BAUME, pommade,**

dont le titulaire est SANOFI AVENTIS France,

sont retirées sous toutes leurs présentations, **à compter du 28 juin 2019.**

ARTICLE 2

Le titulaire doit prendre toutes dispositions, notamment auprès des détenteurs de stocks, en vue de faire cesser la délivrance au public des spécialités précitées, à compter de la date mentionnée à l'article 1^{er}.

ARTICLE 3

Conformément au 3^{ème} alinéa de l'article L. 5124-11 du code de la santé publique, l'exportation des spécialités est interdite à compter de la date mentionnée à l'article 1^{er}.

ARTICLE 4

La présente décision est notifiée à l'intéressé et sera publiée sur le site internet de l'ANSM.

Fait le **20 JUIN 2019**

Dr Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL

Directrice générale adjointe