



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

Dénomination des médicaments	<i>voir liste ci-jointe</i>
Dénomination commune internationale (DCI) Naftidrofuryl	
Dosage	<i>voir liste ci-jointe</i>
Forme pharmaceutique	solution pour perfusion
Voie d'administration	parentérale

Résumé des faits

Par une lettre en date du 22 février 1995, le Grand-Duché de Luxembourg a engagé la procédure visée à l'article 12 de la directive 75/319/CEE, telle que modifiée (lettre annexée au présent avis).

Lors de sa réunion du 15 mars 1995, le comité des spécialités pharmaceutiques a examiné ce dossier et nommé un rapporteur britannique ainsi qu'un co-rapporteur autrichien. Au cours de cette réunion, le comité a étudié une liste de questions à soumettre aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché. Cette liste a été diffusée par le rapporteur le 22 mars 1995 et adoptée par le comité le 27 mars 1995 par une procédure écrite (ces questions sont annexées au présent avis).

Le rapporteur a soumis ces questions le 28 mars 1995 aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché identifiés par les États membres suite à la demande formulée par le rapporteur le 15 mars 1995. Le 10 avril 1995, le rapporteur a demandé aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché de répondre à ces questions avant le 28 avril 1995.

Conformément au calendrier adopté par le comité des spécialités pharmaceutiques lors de sa réunion des 26-27 avril 1995, le projet de rapport d'évaluation a été communiqué par le rapporteur aux autres membres du comité des spécialités pharmaceutiques et aux firmes concernées le 22 mai 1995. Lors de sa réunion du 1er juin 1995, le groupe de travail "Pharmacovigilance" a examiné cette question (CPMP/207/95 ci-joint).

Le comité des spécialités pharmaceutiques a adopté lors de sa réunion des 7-8 juin 1995 un avis recommandant le retrait des autorisations de mise sur le marché pour le Naftidrofuryl (avis et rapport d'évaluation CPMP/345/95 annexés au présent avis).

Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché ont manifesté leur intention de former un recours les 23, 26, 28 et 29 juin ainsi que le 4 juillet 1995. Les motifs de recours ont été transmis conjointement par les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché le 11 août 1995.

Aucune donnée nouvelle n'a été présentée par les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché pendant la procédure de recours.

Un projet de rapport d'évaluation a été élaboré par le rapporteur allemand suite à la désignation de ce dernier lors de la réunion du comité des spécialités pharmaceutiques des 11-13 juillet 1995. Ce document, communiqué aux autres membres du comité le 7 septembre 1995, proposait de maintenir les conclusions de l'avis du 8 juin 1995. Le rapport d'évaluation (CPMP/624/95) est annexé au présent avis.

Motifs de recours

Les motifs du recours formé par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché peuvent être résumés comme suit:

1. la décision de retirer les autorisations de mise sur le marché se fonde sur l'article 11, lequel diffère de l'article 5 de la directive 65/65/CEE du Conseil qui énonce les motifs de refus d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Par conséquent, la charge de la preuve visant à démontrer l'efficacité n'incombe pas au demandeur en cas de retrait d'une autorisation de mise sur le marché;
2. les effets prétendument nocifs du Naftidrofuryl sont insuffisamment, ou ne sont pas établis;
3. les techniques biométriques modernes ne peuvent pas être utilisées pour prouver l'efficacité du Naftidrofuryl.

Avis final

En ce qui concerne les motifs du recours formé par les titulaires des autorisations de mise sur le marché, le CPMP estime que:

1. la charge de la preuve visant à démontrer l'efficacité incombe au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et non, comme il est avancé dans les motifs de recours, aux autorités nationales compétentes (voir rapport d'évaluation CPMP/624/95 III 3.3);
2. des preuves suffisantes suggèrent qu'il existe un risque d'effets indésirables potentiellement nocifs dus au Naftidrofuryl (voir rapport d'évaluation CPMP/624/95 III 3.2);
3. aucune donnée nouvelle n'a été présentée au cours de la procédure de recours et il n'existe aucune étude mettant en oeuvre une méthodologie acceptable et démontrant l'efficacité du produit (voir rapport d'évaluation CPMP/624/95 III 3.1).

Le comité estime également que l'inclusion dans le résumé des caractéristiques du produit de précautions et de contre-indications supplémentaires ne suffirait pas à réduire le risque.

Vu son avis du 8 juin 1995 et les motifs de recours transmis le 11 août 1995, le comité des spécialités pharmaceutiques estime qu'il convient de retirer les autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments visés à l'annexe du présent avis final.

Le présent avis est transmis à la Commission des Communautés européennes, aux États membres et aux titulaires susmentionnés d'une autorisation de mise sur le marché, en même temps qu'un rapport décrivant l'évaluation du médicament et les raisons qui motivent ses conclusions, accompagné de ses annexes et des pièces jointes.

Londres, le 19 octobre 1995

Pr J M Alexandre
Président, de la part du CPMP

ANNEXE

Conclusions scientifiques présentées par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments faisant suite à un avis du Comité des spécialités pharmaceutiques formulé en application de l'article 12 de la directive du Conseil¹ 75/319/CEE du 20 mai 1975.

SÉCURITÉ

La sécurité des perfusions parentérales de Naftidrofuryl (200mg/10ml), notamment en ce qui concerne certains effets cardiovasculaires et neurologiques graves, demeure incertaine. La marge de sécurité pour ce produit est jugée réduite et n'a pas encore été définie pour les patients atteints de maladies occlusives artérielles périphériques. Bien que les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché aient défini des précautions et des contre-indications supplémentaires afin d'endiguer les facteurs de risques identifiés et de réduire ainsi la probabilité de toxicité, il est à craindre que ces précautions ne soient pas respectées dans des conditions normales d'utilisation.

EFFICACITÉ

L'efficacité des perfusions parentérales de Naftidrofuryl (200mg/10ml) dans le traitement des douleurs au repos chez les patients souffrant de maladies occlusives artérielles périphériques n'a pas été prouvée. Dans le meilleur des cas, on constate un plus grand soulagement de la douleur comparé au placebo. Chez les patients pour lesquels une intervention chirurgicale ou une angioplastie seraient indiquées, l'analgésie conventionnelle permet de soulager adéquatement la douleur et les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché n'ont pas démontré que la réduction de l'utilisation de l'analgésie conventionnelle présente un avantage clinique à court terme. Par conséquent, il est estimé que son utilisation n'est pas justifiée dans ce cas.

En outre, étant donnée la nécessité d'une pharmacothérapie chez environ 10% des patients présentant une ischémie critique des extrémités incurable et du fait que beaucoup de ces patients présentent de multiples problèmes, le nombre de contre-indications garantissant la sécurité des perfusions parentérales de Naftidrofuryl (200mg/10ml) limiterait ses indications thérapeutiques.

CONCLUSIONS

Les études n'ont pas démontré l'efficacité de l'indication proposée pour le dosage (200mg/10ml) mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit, conformément à l'article 4 paragraphe a de la directive du Conseil² 65/65/CEE du 26 janvier 1965 et il subsiste un doute important concernant la sécurité des perfusions parentérales dans des conditions cliniques normales d'utilisation au dosage proposé. Par conséquent, étant donné le déséquilibre du rapport risques-avantages, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments recommande le retrait du marché de la solution pour perfusions parentérales Naftidrofuryl (200mg/10ml).

¹ JO n°L 147 du 09.06.1975 (p. 13) telle que modifiée par la directive du Conseil 93/39/CEE du 14/06/93; JO n°L214 du 24.08.93 (p. 22)

² JO n°22 du 09.02.1965 (p. 369) telle que modifiée par la directive du Conseil 93/39/CEE du 14.06.93; JO n°L214 du 24.08.1993 (p.22).