

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

néfopam

**NEFOPAM PANPHARMA  
30 mg,**

comprimé pelliculé

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 18 octobre 2023

- Douleur aiguë, analgésique central non morphinique
- Adulte / Adolescent (≥ 15 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital


**Synthèse de l'avis**

<b>Avis favorable au remboursement dans « Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires »</b>	
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé (B/30) est une option thérapeutique dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës, notamment des douleurs post-opératoires.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>MODERE</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<b>Pas de progrès par rapport à la spécialité ACUPAN 20 mg/2 mL, solution injectable et ses génériques dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës.</b>  La Commission considère que NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé, générique de la spécialité ACUPAN 30 mg, comprimé enrobé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité ACUPAN 20 mg/2 mL, solution injectable et ses génériques dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës.  La Commission rappelle que le néfopam n'a pas d'AMM dans les douleurs chroniques.
<b>Population cible</b>	Le nombre de patients susceptibles d'être traités par du néfopam sous forme orale peut être estimé à environ 1,1 million. La population cible de NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé est restreinte aux patients traités dans le cadre de douleurs aiguës et reste à préciser.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>3</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>4</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Données de pharmacocinétique	9
3.2.1 Bioéquivalence entre néfopam 30 mg, comprimé pelliculé et Acupan 30 mg, comprimé enrobé - étude NFA-P2-746	9
3.2.2 Pharmacocinétique du néfopam 20 mg/2 mL, solution injectable administré par voie orale	9
3.3 Données d'efficacité	10
3.3.1 Antalgiques non morphiniques en postopératoire	10
3.3.2 Néfopam par voie orale en dose unique dans la douleur postopératoire aiguë chez l'adulte	11
3.3.3 Analgésiques oraux en dose unique dans la douleur postopératoire aiguë chez l'adulte	11
3.4 Recommandations SFAR-SFETD 2022	12
3.5 Abus et mésusage du néfopam, solution injectable en France	12
3.6 Profil de tolérance	13
3.7 Données d'utilisation	14
3.8 Programme d'études	14
<b>4. Discussion</b>	<b>14</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>15</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	15
5.3 Service Médical Rendu	15
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	16
5.5 Population cible	16

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2023

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Inscription</b>
<b>Précisions</b>	<b>NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé est un générique de la spécialité ACUPAN 30 mg, comprimé enrobé (AMM en procédure nationale du 03/11/1980), non inscrite sur les listes.</b> Première demande d'inscription d'une spécialité à base de néfopam administrée par voie orale
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	chlorhydrate de néfopam (N02BG06) <b>NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé</b> – plaquette(s) aluminium PVC polyéthylène PVDC de 30 comprimé(s) (CIP 34009 302 525 1 2)
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	PANPHARMA (Exploitant) CEVIDRA (Titulaire)
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM :</b> « Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires ».
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure nationale) : 05/07/2022
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance :</b> – Liste I – Ne peut être obtenu que sur prescription médicale non renouvelable
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans. Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient. La posologie minimale efficace analgésique doit être généralement utilisée. Le traitement sera de courte durée (traitement de la douleur aiguë). <b>Dose initiale de 1 à 2 comprimés, puis elle peut être augmentée d'1 comprimé en fonction des besoins, jusqu'à 6 comprimés par jour.</b> La dose quotidienne doit être répartie en 3 prises. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
<b>Classe pharmaco-thérapeutique</b>	Il s'agit d'un analgésique non morphinique, d'action centrale, inhibiteur de la recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine. Le néfopam est une benzoxazocine et un analogue cyclique de la diphényldramine (antihistaminique H1) ; sa structure chimique est proche de l'orphénadrine (antimuscarinique) Le néfopam est classé dans les antalgiques de palier I par l'OMS et figure parmi les anti-hyperalgésiques dans la classification de Lussier et Beau-lieu.
<b>Mécanisme d'action</b>	Non clairement élucidé
<b>Information au niveau international</b>	Etats-Unis : non commercialisé Europe :

	<p><b>Selon les informations transmises par le laboratoire</b> à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le fabricant Rivopharm met à disposition le néfopam hydrochloride 30 mg, comprimé au Royaume-Uni (circuit ville) ; le produit est indiqué dans le soulagement de la douleur aiguë et chronique, incluant douleur post-opératoire, douleur dentaire, douleur musculo-squelettique, douleur aiguë d'origine traumatique et douleurs d'origine cancéreuse.</li> <li>– Certains laboratoires de génériques commercialisent le néfopam, comprimé en Europe (Belgique, Luxembourg, Irlande).</li> </ul> <p><b>D'après la liste EMA des autorisations nationales<sup>1</sup> :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ACUPAN injectable : France, Roumanie, Croatie</li> <li>– ACUPAN comprimé : France, Belgique, Luxembourg, Irlande</li> </ul>
<p><b>Rappel des évaluations précédentes</b></p>	<p>ACUPAN 20 mg/2mL (néfopam), solution injectable est inscrite à l'hôpital et en ville dans l'indication depuis septembre 1982 (AMM du 03/11/1980).</p> <p><b>Avis de renouvellement :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Avis du 3 octobre 2012<sup>2</sup> : le SMR restait important, rapport efficacité/effets indésirables moyen. La Commission souhaitait que le laboratoire commercialise la forme comprimé de néfopam qui disposait d'une AMM en France depuis 1980, compte tenu de l'usage détourné par voie orale de la forme injectable du produit.</li> <li>– Avis du 9 novembre 2016<sup>3</sup> : le SMR restait important, rapport efficacité/effets indésirables moyen. « L'attention est portée sur le risque de pharmacodépendance qui existe avec cette spécialité ; elle ne doit pas être utilisée pour les douleurs chroniques. De plus, face à une recrudescence de son utilisation hors AMM par voie orale, la Commission attire l'attention des prescripteurs sur le respect de l'AMM de cette spécialité. »</li> </ul>
<p><b>Évaluation par la Commission</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 4 octobre 2023</li> <li>• Date d'adoption : 18 octobre 2023</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite)</li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

La douleur aiguë est un « signal d'alarme », symptôme d'une atteinte organique ou physiopathologique sous-jacente. Dans la majorité des situations, si une cause physique à l'origine de la douleur est identifiée et traitée, sa suppression aura un effet antalgique. Bien qu'ayant valeur de signal d'alarme, les douleurs aiguës doivent être traitées en urgence. Le traitement rapide et efficace des douleurs aiguës (en particulier post-opératoires et traumatiques) a un impact immédiat sur le confort du patient et réduit les morbidités périopératoires et péritraumatiques. Ce traitement est également un facteur de prévention du développement de la douleur chronique.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> [www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/nefopam-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00002131/202203\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/nefopam-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00002131/202203_en.pdf)

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence du 03 octobre 2012 pour ACUPAN 20 mg/2 mL, solution injectable B/5 ampoules en verre de 2 ml (CIP : 34009 324 217 5 6). CT-11224.

<sup>3</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15490\\_ACUPAN\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15490.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15490_ACUPAN_PIS_RI_Avis2_CT15490.pdf)

<sup>4</sup> SFETD. Livre blanc de la douleur 2017. Etat des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen. [https://www.sfetd-douleur.org/wpcontent/uploads/2019/09/livre\\_blanc-2017-10-24.pdf](https://www.sfetd-douleur.org/wpcontent/uploads/2019/09/livre_blanc-2017-10-24.pdf)

Il faut évaluer l'intensité de la douleur dès le début de la prise en charge du patient. L'échelle visuelle analogique (EVA) et l'échelle numérique simple (ENS) sont les outils de référence.<sup>5,6</sup> Lorsque ces deux échelles ne peuvent être utilisées, les experts recommandent d'utiliser l'échelle verbale simple (EVS) à cinq niveaux. Si l'autoévaluation n'est pas réalisable, une hétéroévaluation est alors nécessaire. Les objectifs thérapeutiques recommandés sont : un score EVA inférieur ou égal à 30 mm ou un score ENS inférieur ou égal à 3, avec un score de sédation Ramsay égal à 2, un score EDS inférieur à 2 ou un score d'ATICE supérieur ou égal à 4.<sup>7</sup>

La classification OMS des antalgiques par paliers, élaborée dans le cadre de la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse, repose sur l'intensité de la douleur et l'efficacité présumée du médicament.<sup>8</sup> L'Association internationale pour l'étude de la douleur a proposé une classification des antalgiques en fonction de leur mécanisme d'action.<sup>9</sup> Adaptée en France par Bertin en 2012<sup>10</sup>, cette classification distingue notamment les antalgiques antinociceptifs non-opioïdes (paracétamol, AINS) et opioïdes.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Une large gamme d'agents analgésiques est utilisée pour traiter la douleur aiguë en médecine d'urgence, notamment le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les opioïdes et le protoxyde d'azote. Le recours à l'analgésie multimodale<sup>11</sup> est particulièrement adapté à la douleur aiguë. Bien que les analgésiques pharmacologiques soient essentiels pour la prise en charge de la douleur, l'importance des traitements non pharmacologiques ne doit pas être négligée.

En France, le retrait des associations paracétamol/dextropropoxyphène<sup>12</sup> (décision de la Commission européenne du 14 juin 2010) a conduit en 2011<sup>13</sup> à revoir les recommandations de prise en charge des douleurs aiguës nociceptives non cancéreuses de l'adulte, selon l'urgence et le contexte clinique : paracétamol à dose optimale pour les douleurs légères à modérées, AINS en cure courte (en l'absence de contre-indication) ou opioïde faible pour les douleurs modérées à intenses, opioïde faible ou opioïde fort pour les douleurs intenses. En 2018, une revue systématique des recommandations sur la prescription d'opiacés dans la douleur aiguë d'origine non cancéreuse chez l'adulte hospitalisé<sup>14</sup> préconise de limiter l'utilisation des opioïdes aux patients souffrant de douleurs intenses et aux patients souffrant de douleurs modérées n'ayant pas répondu au traitement non opioïde ou lorsque ce dernier est contre-indiqué ou inefficace.

<sup>5</sup> HAS 2022. Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste\\_echelles\\_acceptees\\_2022.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste_echelles_acceptees_2022.pdf)

<sup>6</sup> L'intensité de la douleur est évaluée par le patient sur une échelle d'auto-évaluation validée [échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique simple (ENS) ou échelle verbale simple (EVS)]. La douleur est dite modérée lorsqu'elle est cotée  $\geq 40$  sur une EVA de 0 à 100,  $\geq 4$  sur une ENS de 0 à 10,  $\geq 2$  sur une EVS de 0 à 4.

<sup>7</sup> SFAR-SFMU. Vivien B, Adnet F, Bounes V et al. Recommandations formalisées d'experts 2010. Sédation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). Ann Fr Médecine Urgence 2011;1:57-71.

<sup>8</sup> Traitement de la douleur cancéreuse. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la Santé; 1987 et 1997

<sup>9</sup> Lussier D, Beaulieu P. Toward a rational taxonomy of analgesic treatments. In Pharmacology of Pain. IASP Press. 2010;p.27-40.

<sup>10</sup> Bertin P. Nouvelle classification des antalgiques, au service d'une optimisation de la prise en charge thérapeutique de la douleur. Douleurs 2012; 13(S1):A31.

<sup>11</sup> L'analgésie multimodale consiste à associer différentes approches de lutte contre la douleur aiguë dans une stratégie visant à équilibrer l'efficacité et les effets indésirables respectifs de chacun des traitements qui la composent. [Mise Au Point en Anesthésie Réanimation \(MAPAR\)](#), 2018

<sup>12</sup> Le DXP, principalement prescrit dans le traitement de la douleur en rhumatologie, des douleurs dentaires, des douleurs post-chirurgicales, post-traumatiques et des algodystrophies figurait parmi les antalgiques disponibles les plus prescrits. Cette prescription correspondait à une douleur aiguë avec une durée de traitement inférieure à 5 jours dans la majorité des cas.

<sup>13</sup> AFSSAPS/SFETD/SFR. Mise au point - Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. [https://archiveansm.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf](https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf)

<sup>14</sup> Society of Hospital Medicine, Herzig SJ, Mosher HJ, Calcaterra SL, Jena AB, Nuckols TK. Improving the safety of opioid use for acute noncancer pain in hospitalized adults: a consensus statement from the Society of Hospital Medicine. J Hosp Med 2018;13(4):263-71.

Les agents analgésiques disponibles sur les lieux d'une urgence varient selon les pays et, dans certains cas, selon le personnel présent sur les lieux. Les agents les plus appropriés dépendent de la gravité et de la cause de la douleur, ainsi que de toute limitation imposée par le contexte d'urgence (ex. AVP avec patient incarcéré).

En structure d'urgence, l'évaluation initiale doit comprendre une anamnèse générale et une anamnèse spécifique à la douleur. Le choix de l'agent analgésique doit tenir compte des avantages et des risques, en considérant les besoins spécifiques de chaque patient. La réévaluation régulière de la douleur doit permettre de s'assurer d'une prise en charge thérapeutique optimale.

Chez les patients en ventilation spontanée<sup>15</sup>, les techniques d'anesthésie locale et/ou loco régionale (ALR) doivent être utilisées lorsqu'elles sont indiquées et réalisables.

Pour l'analgésie par voie générale :

- les douleurs faibles à modérées doivent être traitées par des antalgiques de palier I ou II, utilisés seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques ;
- l'utilisation du MEOPA est recommandée en traumatologie légère et pour les douleurs induites par les soins ;
- le recours aux morphiniques intraveineux en titration, seuls ou dans le cadre d'une analgésie multimodale est préconisé d'emblée pour les douleurs aiguës intenses (EVA  $\geq$  60 mm ou EN  $\geq$  6). Il est recommandé d'initier le relais analgésique après la titration morphinique avant la récurrence douloureuse.

Dans le cadre de l'analgésie multimodale, les experts proposent les associations d'antalgiques suivantes :

- en traumatologie, le MEOPA<sup>16</sup>, la kétamine, le néfopam et/ou l'ALR en association à la morphine ;
- pour les douleurs neuropathiques aiguës, le néfopam et/ou la kétamine à faible posologie, en association aux antalgiques usuels ;
- le midazolam en cas d'agitation persistante malgré une analgésie bien conduite.

Chez le patient sous morphiniques au long cours et chez le patient toxicomane, la coanalgésie est à privilégier (kétamine, analgésie locorégionale, en complément de la titration morphinique).

Les opioïdes forts de type fentanyl et sufentanil par voie intranasale<sup>17</sup> et par voie sublinguale figurent dans les recommandations de l'EUSEM sur la prise en charge de la douleur aiguë en situation d'urgence<sup>18</sup>. En France, seules les formes orale et sublinguale de ces produits sont commercialisées.

## ➔ Traitements médicamenteux

**La liste des comparateurs de NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé a été établie dans le champ de l'indication de l'AMM « Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires ».**

<sup>15</sup> SFAR-SFMU. Recommandations formalisées d'experts 2010. Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, et al. Sédation et analgésie en structure d'urgence. (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). Ann Fr Anesth Reanim 2010;29:934-949.

<sup>16</sup> Mélange équimoléculaire oxygène-protoxyde d'azote

<sup>17</sup> SFAR - Le Congrès 2019. Quoi de neuf pour le confort du patient ? En préhospitalier et aux urgences : nouvelles techniques (ALR, halogénés, morphiniques par voie intranasale). <https://sfar.org/download/quoi-de-neuf-pour-le-confort-du-patient-enprehospitalier-et-aux-urgences-nouvelles-techniques-alr-halogenes-morphiniques-par-voieintranasale/?wpdmdl=24778&refresh=61c4a73a71fa41640277818>

<sup>18</sup> EUSEM - Guidelines for the management of acute pain in emergency situations - Mars 2020

## 1. Antalgiques utilisés dans les douleurs aiguës modérées à sévères

– **Antalgiques non opioïdes (palier I)** : paracétamol, AINS

– **Antalgiques opioïdes faibles associés ou non (palier II)** :

- Opioïde seul : tramadol
- Associations fixes comportant un opioïde faible : codéine ou tramadol / AINS ; codéine ou tramadol / paracétamol / ± caféine ; opium / paracétamol / ± caféine ; codéine / aspirine / ± paracétamol ou caféine

Ces antalgiques sont indiqués dans les douleurs modérées à sévères (voir intenses) ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul ; ils sont peu utilisés dans les douleurs associées à un traumatisme.

– **Agent anesthésique par inhalation : protoxyde d'azote (NO<sub>2</sub>)** - Mélange équimoléculaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA) - utilisé, suivant la spécialité [KALINOX, ANTASOL, ENTONOX, OXYNOX 135, ACTYNOX, PLACYNOX 50%/50% (Gaz pour inhalation en bouteille)] dans les indications suivantes :

- Analgésie lors de l'aide médicale d'urgence : traumatologie, brûlés, transport de patients douloureux
  - Analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois (ex : ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques, ponction veineuse, aide médicale d'urgence - traumatisme, brûlure, transport)
  - Sédation en soins dentaires, chez les nourrissons, les enfants, et les adolescents, les patients anxieux ou les patients handicapés
  - Analgésie en obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.
- Autre agent anesthésique par inhalation : méthoxyflurane - PENTHROX 99,9% liquide pour inhalation par vapeur de 3 ml - indiqué dans le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients.

## 2. Antalgiques utilisés dans les douleurs aiguës sévères/intenses

– **Opioïdes de palier III** :

- **Morphine** - Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible  
ACTISKENAN gélule, SEVREDOL comprimé, ORAMORPH solution buvable, MORPHINE (sulfate) LAVOISIER injectable, MORPHINE AGUETTANT injectable, MORPHINE (chlorhydrate) LAVOISIER injectable, MORPHINE (chlorhydrate) RENAUDIN injectable, MORPHINE (chlorhydrate) COOPER injectable
- **Fentanyl** - Groupe générique du FENTANYL solution injectable (IV, péridurale) : Renaudin, Mylan, Teva, Zentiva, Sandoz, Panpharma, Dakota Pharma, Janssen-Cilag  
Le fentanyl est un analgésique central réservé à l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée. Il est utilisé dans les protocoles de neuroleptanalgie, d'anesthésie générale balancée et d'anesthésie analgésique à doses élevées.

Le fentanyl peut également être utilisé : en analgésie post-opératoire exclusivement chez les patients soumis à une surveillance médicale intensive (unité de soins intensifs, salle de réveil) ; par voie péridurale, soit de façon isolée, soit en association aux anesthésiques locaux.

- **Sufentanil** - SUFENTA 10 µg /2 ml, 250 µg /5 ml, 50 µg /10 ml, solution injectable (I.V. ou péridurale) : Janssen-Cilag et génériques

Analgésique central réservé à l'anesthésie-réanimation, le sufentanil peut être utilisé dans les indications suivantes chez l'adulte :

- en tant qu'analgésique d'appoint au cours de l'entretien d'une anesthésie générale balancée de moyenne ou longue durée en association à un hypnotique et (ou) un agent anesthésique volatil et un agent myorelaxant ;
  - en tant qu'agent anesthésique principal pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie analgésique, avec 100 % d'oxygène, au cours d'interventions chirurgicales majeures telle que la chirurgie cardio-vasculaire ;
  - en administration péridurale, en dose unique ou répétée ou en perfusion, seul ou en association avec un anesthésique local pour l'analgésie chirurgicale, obstétricale ou post-opératoire ;
  - en sédation prolongée en unité de soins intensifs ou en réanimation, de patients ventilés.
- **Oxycodone** - OXYNORM solution injectable, gélule, solution buvable OXYNORMORO comprimé : Mundipharma et génériques

Indiqué dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.

#### – Anesthésiques par voie IV

- **Kétamine** - utilisée, hors AMM, dans la prise en charge des douleurs aux urgences et des douleurs neuropathiques chroniques rebelles<sup>19</sup>

KETAMINE AGUETTANT, KETAMINE PANPHARMA, KETAMINE RENAUDIN, solution injectable est un anesthésique utilisé en périopératoire pour diminuer la douleur et la consommation d'opioïdes post-opératoires,

- soit comme agent anesthésique unique : particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet également, grâce à des injections répétées ou à son utilisation en perfusion intraveineuse, d'obtenir une anesthésie prolongée durant plusieurs heures ;
- soit comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques ;
- soit comme potentialisateur d'agents anesthésiques de faible puissance, tel que le protoxyde d'azote.

#### → Traitements non-médicamenteux

Différentes approches antalgiques non pharmacologiques sont utilisées, seules ou en association avec des traitements pharmacologiques dans le cadre d'une approche multimodale de la gestion de la douleur : moyens physiques (immobilisation, thermothérapie...), approche psychologique.

<sup>19</sup> Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) - Comité douleur - ALR. Mise au point sur l'utilisation de la KETAMINE. 8 oct 2018. <https://sfar.org/mise-au-point-sur-lutilisation-de-la-ketamine/>



## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement couvert par les antalgiques et anesthésiques disponibles.

# 3. Synthèse des données

## 3.1 Données disponibles

Le dossier NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé, médicament générique, repose sur les données d'une étude de bioéquivalence entre NEFOPAM PANPHARMA et le produit de référence ACUPAN 30 mg, comprimé enrobé (AMM nationale du 3 novembre 1980) ainsi que sur l'usage du néfopam injectable, indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires. Une méta-analyse, publiée en 2017, évaluant l'efficacité et la tolérance des antalgiques non morphiniques dans les douleurs post-opératoires a également été déposée.

## 3.2 Données de pharmacocinétique

### 3.2.1 Bioéquivalence entre néfopam 30 mg, comprimé pelliculé et Acupan 30 mg, comprimé enrobé - étude NFA-P2-746

L'étude de bioéquivalence NFA-P2-746 réalisée au Canada (21/08/2014 - 30/08/2014) avait pour objectif principal de comparer le profil pharmacocinétique d'une dose unique de néfopam 30 mg, comprimé pelliculé à celui d'une dose unique d'ACUPAN 30 mg, comprimé enrobé. Il s'agit d'une étude randomisée, croisée, en simple aveugle réalisée chez des volontaires sains âgés de 18 ans et plus. L'étude a inclus 24 sujets ; les analyses ont été réalisées à partir des échantillons sanguins provenant de 23 sujets.<sup>20</sup> Les résultats sont résumés dans le tableau et la figure ci-dessous :

Paramètres de bioéquivalence de l'étude NFA-P2-746. Source : rapport d'étude clinique

Paramètres PK	Néfopam HCl	Acupan	Ratio (%) [IC 90%]
AUC <sub>0-t</sub> (ng.h/ml)*	189,633	180,595	105,00 [100,44 ; 109,77]
C <sub>max</sub> (ng/ml)*	23,543	23,517	100,11 [93,08 ; 107,67]
T <sub>max</sub> (heures)**	2,46 (0,66)	2,08 (0,57)	-

\* moyenne géométrique des moindres carrés ; \*\*moyenne (ET)

L'étude NFA-P2-746 a permis de conclure sur la bioéquivalence de ces deux formulations de néfopam sous forme comprimé.

### 3.2.2 Pharmacocinétique du néfopam 20 mg/2 mL, solution injectable administré par voie orale

Lors d'une administration d'une dose de 20 mg par voie intraveineuse, la demi-vie plasmatique moyenne du néfopam est de 4 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est de 71-76 %. La biotransformation est importante ; trois principaux métabolites ont été identifiés : le desméthyl-néfopam

<sup>20</sup> Un sujet a quitté l'étude avant d'avoir reçu la 2<sup>ème</sup> séquence de traitement (retrait de consentement pour des raisons personnelles non reliées à un événement clinique).

(métabolite actif), le N-oxyde-néfopam et le N-glucuronide-néfopam. L'élimination est essentiellement urinaire : 87 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines.

Une étude de pharmacocinétique/pharmacodynamie<sup>21</sup> croisée, double aveugle, publiée en 2003, a comparé l'administration par voie intraveineuse et l'administration par voie orale d'une même dose unique de 20 mg de néfopam injectable, chez 24 volontaires sains. La biodisponibilité de la molécule mère du néfopam est faible ( $0,36 \pm 0,13$ ) probablement en raison d'un effet de premier passage hépatique. Le rapport  $ASC_{oral}/ASC_{iv}$  du néfopam + desméthyl-néfopam est de  $0,62 \pm 0,23$ . Les demi-vies du néfopam administré par voie orale ( $5,1 \pm 1,3$  h) et du néfopam administré par voie intraveineuse ( $5,1 \pm 0,6$  h) sont similaires. La demi-vie du desméthyl-néfopam est deux à trois fois plus longue que celle de la molécule mère ( $10,6 \pm 3,0$  h vs  $5,1 \pm 1,3$  h par voie orale et  $15,0 \pm 2,4$  h vs  $5,1 \pm 0,6$  h par voie intraveineuse). Les courbes de concentration plasmatique sont présentées ci-dessous :

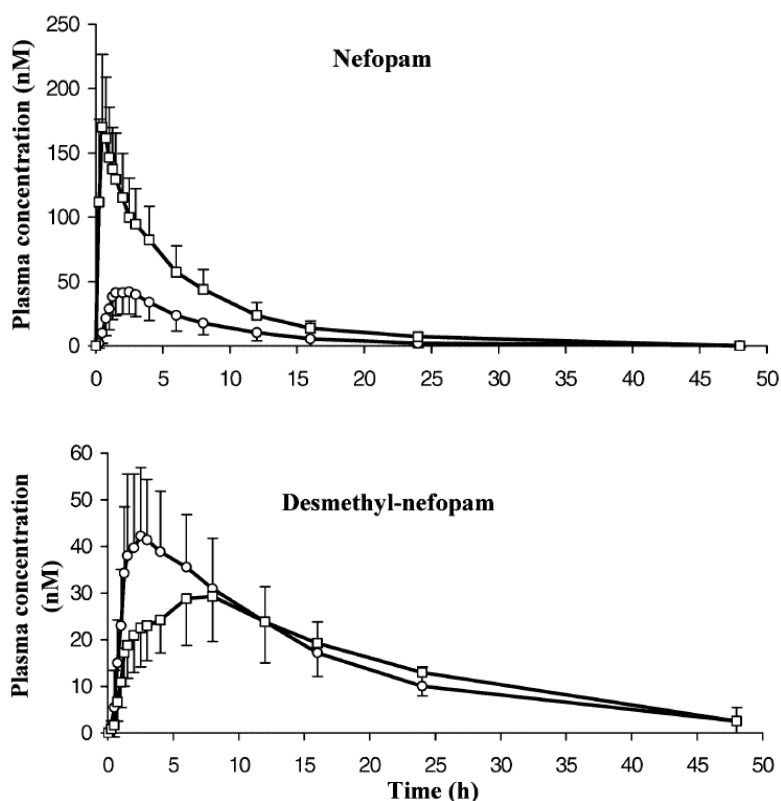


Fig. 1. Plasma concentration (mean  $\pm$  S.D., nmol/l) of nefopam and desmethylnefopam after intravenous infusion ( $\square$ ) and oral intake ( $\circ$ ) of 20 mg nefopam in 24 healthy volunteers.

### 3.3 Données d'efficacité

#### 3.3.1 Antalgiques non morphiniques en postopératoire

Une méta-analyse en réseau<sup>22</sup> a été réalisée à partir d'essais randomisés comparant des antalgiques non morphiniques (ANM) seuls ou en association à un placebo ou un autre ANM, chez des adultes subissant une intervention chirurgicale majeure et recevant une analgésie morphinique contrôlée par le patient. Les critères d'évaluation étaient la consommation de morphine, l'intensité de la douleur,

<sup>21</sup> Aymard G., Warot D., Démolis P., Giudicelli JF, Lechat Ph., Le Guern ME, Alquier C., Diquet B. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral nefopam in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol.* 2003 Jun;92(6):279-86.

<sup>22</sup> Martinez V. et al. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials *British Journal of Anaesthesia*, 118 (1): 22–31 (2017).

l'incidence des nausées et des vomissements à 24 heures et l'incidence des événements indésirables graves.

Au total, 135 études cliniques (13 287 patients) évaluant 14 ANM seuls ou en association ont été incluses dans cette méta-analyse. Les études comparatives versus placebo étaient nombreuses. Peu d'études ont évalué l'association de deux ANM et aucune n'a évalué l'association de trois ANM ou plus.

Les résultats versus placebo suggèrent que l'effet d'épargne morphinique le plus important est observé avec l'association de deux ANM : acétaminophène + néfopam (diff. moyenne -23,9 mg sur 24 heures, IC 95% [-40 ; -7,7]) ; acétaminophène + AINS (-22,8 [-31,5 ; -14]) ; tramadol + métamizole (-19,8 [35,4 ; -4,2]). Parmi les ANM utilisés seuls, les résultats versus placebo suggèrent que l'effet d'épargne morphinique le plus important est observé avec les agonistes  $\alpha 2$  (-14,6 [-19,9 ; -9,4]), les AINS (-12,9 [-15,1 ; -10,6]), les inhibiteurs de la COX-2 (-13,5 [-16,8 ; -10,1]), l'acétaminophène (-10,5 [-14,1 ; -6,9]) et le néfopam (-10,3 [-16,9 ; -3,7]). Concernant la douleur (EVA 100 mm), l'association acétaminophène/AINS (diff. moyenne -12,4 mm, IC 95% [-21 ; -3,8]) et les inhibiteurs de la COX-2 utilisés seuls (-8,1 [-11,6 ; -4,6]) ou les AINS utilisés seuls (-5,2 [-7,4 ; -3,1]) seraient plus efficaces versus placebo. Si l'on considère les nausées post-opératoires, le risque serait plus faible avec les AINS utilisés seuls (OR 0,7, IC 95 % [0,58 ; 0,83]), les corticostéroïdes utilisés seuls (0,36 [0,18 ; -0,71]) et les agonistes  $\alpha 2$  utilisés seuls (0,41 [0,25 ; 0,64]).

### **3.3.2 Néfopam par voie orale en dose unique dans la douleur postopératoire aiguë chez l'adulte**

L'objectif de la revue Cochrane 2009<sup>23</sup> était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une dose unique de néfopam par voie orale dans la douleur postopératoire aiguë. Les études incluses avaient été réalisées chez des patients adultes présentant une douleur postopératoire d'intensité modérée à sévère (> 30 mm à l'EVA) à la suite d'une chirurgie en milieu hospitalier.

Les auteurs de la revue relèvent l'absence d'étude évaluant l'efficacité du néfopam par voie orale versus placebo dans la douleur postopératoire aiguë et concluent qu'en l'absence de preuve d'efficacité son utilisation dans cette indication n'est pas justifiée. En l'absence d'étude démontrant clairement l'efficacité analgésique dans d'autres modèles classiques de douleur aiguë, il est précisé que l'utilisation dans d'autres indications doit être attentivement évaluée.

### **3.3.3 Analgésiques oraux en dose unique dans la douleur postopératoire aiguë chez l'adulte**

La revue Cochrane 2015<sup>24</sup> a colligé 39 revues Cochrane portant sur 41 analgésiques seuls ou en association administrés en dose unique par voie orale dans la douleur postopératoire aiguë<sup>25</sup>. Les auteurs relèvent l'absence de données disponibles issues d'études cliniques évaluant l'efficacité versus placebo dans la douleur aiguë pour les analgésiques oraux suivants : néfopam, acémétacine, méloxicam, nabumétone, sulindac, ténoxycam, acide tiaprofénique.

<sup>23</sup> Kakkar M et al. Single dose oral nefopam for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3.

<sup>24</sup> Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD008659.

<sup>25</sup> modèle souvent utilisé pour tester l'efficacité des médicaments en tant qu'analgésiques

### 3.4 Recommandations SFAR-SFETD 2022

Dans le Livre Blanc de la Douleur « La douleur postopératoire et sa chronicisation » coordonné par la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD), le néfopam est classé parmi les antalgiques indiqués dans les douleurs modérées<sup>26</sup>. Il y est mentionné que l'utilisation du néfopam, disponible uniquement sous forme injectable, reste possible par voie orale. Il est précisé que la biodisponibilité du néfopam est alors de 36% et que sa métabolisation en desméthyl-néfopam (métabolite actif) conduit à limiter sa posologie à 20 mg toutes les 4 heures.

Le néfopam n'est pas cité dans les recommandations de la Société européenne de médecine d'urgence (EUSEM) relatives à la prise en charge de la douleur aiguë dans les situations d'urgence.<sup>27</sup>

### 3.5 Abus et mésusage du néfopam, solution injectable en France

Les cas d'abus, de pharmacodépendance, d'usage détourné, de surdosage et de syndrome de sevrage liés au néfopam rapportés au réseau français des Centres d'addictovigilance depuis 1988 ont été analysés. Le premier signal d'addictovigilance français date de 1987 (publication du premier cas d'addiction), et la première enquête nationale de pharmacodépendance a été réalisée en 1995. Un signal de généralisation du mésusage par voie orale (ampoule de néfopam, solution injectable versée sur un morceau de sucre) a conduit en 2010-2011 à la mise en place d'une enquête officielle conjointe de pharmacovigilance et d'addictovigilance.<sup>28</sup>

L'analyse des données de remboursement du néfopam sur la période 2006-2017 montre une augmentation continue du nombre de patients ayant reçu au moins une délivrance de néfopam. Près de 1% de la population française avait été exposée au néfopam en 2017 ; un patient sur deux (49,2 %) s'était vu prescrire le néfopam dans le cadre d'une douleur chronique (antalgie supérieure à 3 mois). Les données d'usage du néfopam incluaient notamment les informations suivantes :

- âge médian 57 ans, sexe féminin 63,3%
- cancer (ALD) 17,7%
- dépendance aux opioïdes (ALD) 1,5%
- une délivrance 68,4%, deux délivrances 15,9%, au moins trois délivrances 15,7%
- prescriptions hospitalières 18,7%
- prescriptions par des médecins libéraux 72,6% (dont médecins généralistes 86,1%)

Les antalgiques les plus fréquemment co-prescrits étaient le paracétamol (34,7%), les AINS (29,4%) et les opioïdes faibles (27,9%).

Les notifications spontanées impliquant le néfopam reçues par le réseau national des CEIP-A<sup>29</sup> et des CRPV<sup>30</sup> jusqu'au 31 août 2018 ont été analysées. Malgré un nombre de notifications d'abus et de pharmacodépendance au néfopam peu élevé au regard de l'importance de la consommation de néfopam, qui pourrait s'expliquer par une sous-notification, l'analyse confirme le risque d'abus et de dépendance, notamment chez les sujets douloureux chroniques.

<sup>26</sup> SFAR - SFETD. Livre Blanc de la Douleur - la douleur post-opératoire et sa chronicisation. Avril 2022. [www.livre-blanc-douleur.org](http://www.livre-blanc-douleur.org)

<sup>27</sup> EUSEM 2020. Guidelines for the management of acute pain in emergency situations. Mars 2020. [https://eusem.org/images/EUSEM\\_EPI\\_GUIDELINES\\_MARCH\\_2020.pdf](https://eusem.org/images/EUSEM_EPI_GUIDELINES_MARCH_2020.pdf)

<sup>28</sup> Révol B et al. Trente ans d'abus de néfopam en France. *Thérapie* 76 (2021) 527-537.

<sup>29</sup> Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

<sup>30</sup> Centre régionaux de pharmacovigilance

Lors de la séance du comité technique des CEIP-A<sup>31</sup> du 16 mai 2019, il était rappelé que les enquêtes d'addictovigilance et de pharmacovigilance concernant le produit avait mis en évidence un mésusage fréquent de la spécialité injectable utilisée par voie orale (« versé sur un morceau de sucre »), un profil de pharmacodépendance de type psychostimulant et l'utilisation du produit dans les douleurs chroniques, alors que l'AMM précise que le produit est réservé au traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës. Le comité technique avait adopté quatre propositions : encourager la commercialisation d'une forme orale (afin d'éviter l'auto-administration par voie IV du néfopam) ; limiter la durée de prescription des spécialités injectables de néfopam à 28 jours une fois la forme orale commercialisée ; maintenir la surveillance du néfopam ; effectuer des études complémentaires.

## Qualité de vie

Sans objet

## 3.6 Profil de tolérance

### → Données du RCP

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Mises en garde

« Il existe un risque de pharmacodépendance avec NEFOPAM PANPHARMA.

NEFOPAM PANPHARMA n'est ni un morphinique, ni un antagoniste des morphiniques. De ce fait, arrêter un morphinique chez un patient physiquement dépendant, et traité par NEFOPAM PANPHARMA, risque d'aboutir à un syndrome de sevrage.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par NEFOPAM PANPHARMA doit être régulièrement réévalué.

**NEFOPAM PANPHARMA n'est pas indiqué dans le traitement des affections douloureuses chroniques. »**

##### Précautions particulières d'emploi

« Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas :

- d'insuffisance hépatique,
- d'insuffisance rénale, en raison du risque d'accumulation et donc du risque augmenté d'effet indésirable,
- chez tous les patients avec pathologie cardiovasculaire en raison de l'effet tachycardisant du produit (voir rubriques 4.5 et 4.8),
- en raison de ces effets anticholinergiques, le traitement par NEFOPAM PANPHARMA est déconseillé chez le sujet âgé. »

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les suivants :

- très fréquents (> 1/10) : somnolence, nausées avec ou sans vomissements, hyperhidrose ;
- fréquents (> 1/100, < 1/10) : vertiges, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, rétention urinaire

<sup>31</sup> ANSM. Compte-rendu de séance du 16 mai 2019. [https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0e9a544b9b253e0e5e4d0a964b3cb702.pdf](https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e9a544b9b253e0e5e4d0a964b3cb702.pdf)

Bien que n'ayant jamais été rapportés, d'autres effets atropiniques que ceux décrits sont susceptibles d'être constatés.

### → PGR de juillet 2019

Le résumé des risques du PGR NEFOPAM PANPHARMA (version 0.1, 24/07/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Patients ayant des antécédents de troubles convulsifs Hypersensibilité à la substance active ou aux excipients Insuffisance hépatique Insuffisance rénale
<b>Risques importants potentiels</b>	Administration concomitante avec des antidépresseurs tricycliques Effet additif avec les anticholinergiques (exemples : solifénacine, diphenhydramine, dextrométhorphan). Effet additif avec les sympathomimétiques (exemples : éphédrine, méthylphénidate) Effets cardiaques, par exemple tachycardie Effets cardio-vasculaires, par exemple hypotension Effets sur le système nerveux central (SNC). Par exemple, hallucination, confusion, sensation de tête légère Surdosage au sein d'une population âgée, en dose initiale Rétention urinaire Abus et mésusage Altération de la capacité à conduire en toute sécurité ou à utiliser des machines
<b>Informations manquantes</b>	Traitement de l'infarctus du myocarde ou des douleurs cardiaques Exposition pendant la grossesse Effets sur la lactation et exposition pendant l'allaitement Exposition chez les enfants de moins de 12 ans

## 3.7 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni les données Medic'AM pour l'année 2022 : 9 596 048 boîtes de 5 ampoules (soit 47,98 millions d'unités) d'ACUPAN 20 mg/2 mL solution injectable (ou génériques) ont été remboursées. Le nombre de « consommateurs » pour 2022 n'était pas encore disponible sur la base publique. À partir du ratio « volume / consommateurs » en 2021, ce nombre a été estimé à 1 527 288.

## 3.8 Programme d'études

Sans objet.

## 4. Discussion

NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé est une spécialité générique de la spécialité ACUPAN 30 mg, comprimé enrobé (non inscrite sur les listes).

Le dossier déposé repose sur une étude de bioéquivalence réalisée chez le volontaire sain entre NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé et la spécialité de référence.

L'évaluation de l'efficacité clinique du néfopam sous forme de comprimé repose essentiellement sur l'évaluation de l'efficacité du néfopam injectable dans un contexte post-opératoire, en particulier de son effet d'épargne morphinique. Le rapport efficacité/effets indésirables du néfopam sous forme orale dans les douleurs aiguës est mal établi.

Le profil de tolérance du néfopam comporte des effets indésirables très fréquents (sommolence, nausées, hyperhidrose) et des effets atropiniques fréquents (vertiges, tachycardie, palpitations, bouche sèche, rétention urinaire).<sup>32</sup> Le produit expose aussi à des réactions d'hypersensibilité parfois graves. Le néfopam est un médicament à risque de pharmacodépendance.

Les usages non conformes à l'AMM du néfopam injectable, par voie orale « versé sur un morceau de sucre » et dans les douleurs chroniques sont fréquents. Des cas d'addiction primaire et d'addiction secondaire ont été observés.

**Compte tenu des données déposées, des données de pharmacovigilance et du risque de pharmacodépendance au néfopam, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé est une option thérapeutique dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës, notamment des douleurs post-opératoires.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont nombreux et comprennent des spécialités princeps et génériques. Ce sont les autres présentations actuellement remboursables de néfopam ainsi que les autres antalgiques recommandés dans l'indication de NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé.

### 5.3 Service Médical Rendu

- Le traitement rapide et efficace des douleurs aiguës (en particulier post-opératoires et traumatiques) a un impact immédiat sur le confort du patient et réduit les morbidités périopératoires et péri-traumatiques. Ce traitement est également un facteur de prévention du développement de la douleur chronique.
- NEFOPAM PANPHARMA 30 mg est un médicament à visée symptomatique.

<sup>32</sup> En 2017, les états confusionnels (fréquence indéterminée) ont été ajoutés dans le RCP des spécialités à base de néfopam disponibles en France. Cet ajout fait suite à une analyse des effets indésirables du néfopam par le Comité de pharmacovigilance de l'Agence européenne du médicament.

- Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est mal établi et reste à préciser versus comparateurs actifs dans la prise en charge des douleurs aiguës.
- NEFOPAM PANPHARMA 30 mg est une option thérapeutique dans le cadre de la prise en charge multimodale des douleurs aiguës. Il s'agit d'un traitement de première intention ou de deuxième intention.

#### → Intérêt de santé publique

NEFOPAM PANPHARMA 30 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé (B/30), est modéré dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé (B/30) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 35 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

**La Commission considère que NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé, générique de la spécialité ACUPAN 30 mg, comprimé enrobé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité ACUPAN 20 mg/2 mL, solution injectable et ses génériques dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës.**

**La Commission rappelle que le néfopam n'a pas d'AMM dans les douleurs chroniques.**

## 5.5 Population cible

Le nombre de patients susceptibles d'être traité par NEFOPAM PANPHARMA 30 mg pour des douleurs aiguës ou des douleurs chroniques (hors AMM) peut être approchée à l'aide des données de population rejointe issues des bases de données de l'Assurance Maladie. Selon un rapport de l'Académie nationale de médecine de 2018, 70% des prescriptions de néfopam injectable sont détournées par voie orale<sup>33</sup>. Avec une estimation de 1,5 millions de « consommateurs » de néfopam en 2022, le nombre de patients susceptibles d'être traités par du néfopam sous forme orale peut être estimé à environ 1,1 million. La population cible de NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé est restreinte aux patients traités dans le cadre de douleurs aiguës et reste à préciser.

<sup>33</sup> Académie nationale de médecine - Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France - Rapport du 20 novembre 2018.