

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

néfopam

ACUPAN 30 mg,

comprimé

Inscription : Primo-inscription

Complément de gamme

Adopté par la Commission de la transparence le 12 février 2025

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires ».

Pas de progrès de la nouvelle présentation par rapport aux présentations déjà disponibles (ACUPAN 20 mg/2 mL, solution injectable et ses génériques et NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé).

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – Février 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un complément de gamme
Précisions	Cette spécialité est un complément de gamme de ACUPAN 20 mg/2 mL, solution injectable. Pour rappel, dans son avis du 18 octobre 2023, la Commission a octroyé à NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé (générique de la spécialité ACUPAN 30 mg, comprimé) un service médical rendu modéré ¹ (spécialité inscrite sur les listes depuis le 16/03/2024).
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires ».
DCI (code ATC) Présentations concernées*	néfopam (N02BG06) ACUPAN 30 mg, comprimé – plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 302 955 8 8)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BIOCODEX (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : 03/11/1980 Date des rectificatifs et teneur : – 27/03/2007 : 4.1 Indications thérapeutiques, 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, 4.8 Effets indésirables, 5.1 Propriétés pharmacodynamiques – 27/12/2008 : 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Ne peut être obtenu que sur prescription médicale non renouvelable
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 12 février 2025.

2. Complément d'informations

→ Complément de gamme de ACUPAN 20 mg/2 mL, solution injectable

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

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20273_NEFOPAM_PANPHARMA_PIC_INS_AvisDef_CT20273.pdf

sèche, rétention urinaire)². 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.

→ **Recommandations SFAR-SFED 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 modérées³. 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.⁴

→ **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.⁵

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%).

² 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.

³ SFAR - SFETD. Livre Blanc de la Douleur - la douleur post-opératoire et sa chronicisation. Avril 2022. www.livre-blanc-douleur.org

⁴ EUSEM 2020. Guidelines for the management of acute pain in emergency situations. Mars 2020. https://eusem.org/images/EUSEM_EPI_GUIDELINES_MARCH_2020.pdf

⁵ Révol B et al. Trente ans d'abus de néfopam en France. *Thérapie* 76 (2021) 527-537.

Les notifications spontanées impliquant le néfopam reçues par le réseau national des CEIP-A⁶ et des CRPV⁷ 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.

Lors de la séance du comité technique des CEIP-A⁸ du 16 mai 2019, il était rappelé que les enquêtes d'addictovigilance et de pharmacovigilance concernant le produit avaient 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.

→ Données du RCP

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

Mises en garde

« Il existe un risque de pharmacodépendance avec Acupan.

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

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

ACUPAN 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 ACUPAN 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, bouche sèche, rétention urinaire

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

⁶ Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

⁷ Centre régionaux de pharmacovigilance

⁸ ANSM. Compte-rendu de séance du 16 mai 2019. https://archive.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0e9a544b9b253e0e5e4d0a964b3cb702.pdf

→ PGR de mars 2023

Le résumé des risques du PGR (version 1.0 du 27/03/2023) de ACUPAN 30 mg, comprimé est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Pharmacodépendance
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

3. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime :

3.1 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, 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 la spécialité ACUPAN 30 mg, comprimé.

3.2 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.
- ACUPAN 30 mg est un médicament à visée symptomatique.
- 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.
- ACUPAN 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

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

La Commission considère que le service médical rendu par ACUPAN 30 mg, comprimé (néfopam), est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription 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 %**

3.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites (ACUPAN 20 mg/2 mL, solution injectable et ses génériques et NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé). La Commission rappelle que le néfopam n'a pas d'AMM dans les douleurs chroniques.

3.4 Population cible

Le nombre de patients susceptibles d'être traités par ACUPAN 30 mg, comprimé pour des douleurs aiguës ou des douleurs chroniques (hors AMM) peut être approché 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 2018⁹, 70% des prescriptions de néfopam injectable sont détournées par voie orale. 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 ACUPAN 30 mg, comprimé est restreinte aux patients traités dans le cadre de douleurs aiguës et reste à préciser.

3.5 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

La Commission jugerait pertinent de limiter la durée de prescription des spécialités à base de néfopam (ACUPAN 30 mg, comprimé et son générique NEFOPAM PANPHARMA 30 mg, comprimé pelliculé), eu égard au profil de pharmacodépendance du produit.

Par ailleurs, la Commission recommande la mise à disposition d'un conditionnement secondaire en boîte de 10 unités des spécialités à base de néfopam, plus adapté à la prescription et la délivrance de cet analgésique dans son indication « Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires », traitement de courte durée.

⁹ Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France - Académie nationale de médecine - Rapport du 20 novembre 2018