



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 octobre 2016

pyridostigmine bromure

MESTINON 60 mg, comprimé enrobé

Flacon de 20 comprimés (CIP : 34009 361 627 9 2)

Laboratoire MEDA PHARMA

Code ATC	N07AA02 (Anticholinestérasique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - Myasthénie - Utilisé dans le traitement de l'atonie intestinale »

MESTINON LP 180 mg, comprimé à libération prolongée*

Boite de 50 comprimés (CIP : 34009 300 175 8 6)

*MESTINON LP 180 mg est indiqué dans la « Myasthénie grave non équilibrée avec la forme à libération immédiate ».

Cette présentation a fait l'objet d'un avis de la Commission le 20 janvier 2016 et d'une inscription au remboursement le 29 septembre 2016 (JO du 29/09/2016). Compte tenu du caractère récent de cette inscription, le renouvellement d'inscription conjoint sera effectué lors du prochain quinquennat dont l'échéance viendra au 31/12/2021.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 10/01/1989
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 N Système nerveux central N07 Autres médicaments du système nerveux central N07A Parasympathomimétique N07AA Anticholinestérasiques N07AA02 Pyridostigmine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité MESTINON réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 septembre 2011, la Commission a considéré que le Service Médical Rendu (SMR) de MESTINON était important dans la myasthénie et insuffisant dans l'atonie intestinale.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « -Myasthénie
- Utilisé dans le traitement de l'atonie intestinale »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

La recherche bibliographique a permis d'identifier une seule étude contrôlée vs placebo publiée en 2013¹ qui évalue la pyridostigmine chez des patients diabétiques atteints de constipation chronique, qui porte sur un effectif limité de 30 patients. De plus, le schéma posologique étudié (60 mg trois fois par jour avec augmentation de la dose tous les 3 jours jusqu'à 120 mg trois fois par jour) n'est pas celui de l'AMM (60 mg deux fois par jour). Par ailleurs, la quantité d'effet observé ne semble pas pertinente cliniquement.

► Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission sur l'efficacité de la pyridostigmine.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} décembre 2009 au 30 novembre 2012). Au cours de cette période, 186 cas incluant 452 effets indésirables (EI) ont été rapportés, dont 106 EI graves. Deux signaux ont été détectés :

- Apparition de bloc auriculo-auriculaire et de bradycardie
- Cas d'enfants morts né et avortements induits ou spontanés.

Les événements cardiaques sont désormais surveillés et l'utilisation du bromure de pyridostigmine pendant la grossesse est sous surveillance étroite.

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016), MESTINON a fait l'objet de 79 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la myasthénie et l'atonie intestinale ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte².

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 7 septembre 2011, la place de MESTINON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Bharucha et al. A randomised controlled study of the effect of cholinesterase inhibition on colon function in patients with diabetes mellitus and constipation. Gut. 2013 May;62(5):708-15.

² Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Myasthénie autoimmune - Centre de références de pathologie neuromusculaire Paris Est - Juillet 2015.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 septembre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 La myasthénie

- ▶ La myasthénie est une maladie auto-immune qui entraîne des faiblesses musculaires fluctuantes et une fatigabilité excessive, qui peuvent altérer la qualité de vie des patients.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de MESTINON est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MESTINON reste important dans la myasthénie.

5.1.2 L'atonie intestinale

- ▶ L'atonie intestinale est une affection mal définie et regroupe au moins 3 entités (les atonies coliques ou constipations réfractaires; les pseudo-obstructions intestinales chroniques primitives et secondaires qui affectent essentiellement l'intestin grêle ; le syndrome d'OGILVIE ou pseudo-obstruction colique aiguë ou subaiguë).
- ▶ MESTINON entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Les anticholinestérasiques sont habituellement utilisés comme option thérapeutique dans les atonies coliques et le syndrome d'OGILVIE.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de MESTINON reste mal établi dans cette indication.
- ▶ La place de MESTINON dans la prise en charge de l'atonie intestinale ne peut donc être déterminée.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MESTINON reste insuffisant dans l'atonie intestinale.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux uniquement dans le traitement de la myasthénie.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

▶ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités