

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
20 février 2019

bromure de méthylnaltrexone

RELISTOR 12 mg/0,6 ml, solution injectable

7 flacons + 7 seringues (CIP : 34009 387 367 4 8)

2 flacons + 2 seringues (CIP : 34009 387 366 8 7)

1 flacon (CIP : 34009 387 365 1 9)

Laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

Code ATC	A06AH01 (laxatifs - antagonistes de récepteurs opioïdes périphériques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Relistor est indiqué dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes lorsque la réponse aux laxatifs a été insuffisante chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (AMM centralisée) : 2 juillet 2008	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	A	Voies digestives et métabolisme
	A06	Médicaments de la constipation
	A06A	Médicaments de la constipation
	A06AH	Antagonistes de récepteurs opioïdes périphériques
	A06AH01	Méthylnaltrexone

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19 mai 2014.

Dans son avis du 22 février 2017, la Commission a considéré que :

- le service médical rendu restait important chez les patients présentant une maladie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante (renouvellement d'inscription)
- le service médical rendu était faible dans le traitement de la constipation des patients adultes traités par opioïdes, ne présentant pas de maladie à un stade avancé et ne relevant pas de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante (extension d'indication).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Relistor est indiqué dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes lorsque la réponse aux laxatifs a été insuffisante chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucun nouveau rapport de pharmacovigilance n'est disponible et le plan de gestion du risque n'a pas été mis à jour.

► Des modifications du RCP sont survenues depuis la dernière évaluation par la Commission (cf. annexe). Les principales modifications concernent les sections suivantes :

- 4.3 : Ajout d'une sous-population contre-indiquée ;
- 4.4 : Ajout de mises en garde sur les patients présentant des perforations gastro-intestinales et sur le sevrage des opioïdes ;
- 4.8 : Ajout d'effets indésirables.

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

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite en ville pour figurer dans les panels de prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la constipation des patients traités par opioïdes¹ et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 22 février 2017, la place de RELISTOR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 22 février 2017 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.

► La constipation est un effet indésirable fréquent des traitements opioïdes qui se caractérise par une dégradation de la qualité de vie chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

► Cette spécialité est un médicament de première intention chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante et en complément des mesures hygiéno-diététiques.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

¹ Vitton V, Siproudhis L, Damon H. Recommandations pour la pratique clinique de la prise en charge de la constipation. 2017. Société nationale française de colo-proctologie.

Traitement de la constipation des patients traités par opioïdes ne présentant pas de maladie avancée et ne relevant pas de soins palliatifs.

► La constipation est un effet indésirable fréquent des traitements chroniques par opioïdes. Elle entraîne une dégradation de la qualité de vie du patient et peut être à l'origine d'une mauvaise observance du traitement antalgique.

► Cette spécialité est un traitement symptomatique de la constipation induite par les opioïdes chez les patients ne présentant pas une pathologie avancée et ne relevant pas de soins palliatifs.

► Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen, sans que l'impact sur la qualité de vie n'ait été établi.

► Il existe une alternative thérapeutique (MOVENTIG).

► Cette spécialité est un médicament de première intention chez les patients atteints de constipation induite par les opioïdes, ne présentant pas une maladie avancée et ne relevant pas de soins palliatifs et ayant présenté une réponse inadéquate après optimisation du traitement par les laxatifs.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RELISTOR reste

- **important dans l'indication « Traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une maladie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante » ;**
- **faible dans l'indication « Traitement de la constipation des patients traités par opioïdes ne présentant pas une pathologie avancée et ne relevant pas de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante ».**

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 dans les indications de l'AMM.

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

► **Conditionnement :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Ancien RCP	Nouveau RCP (modifications en jaune)
4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques [...] 4.2 Posologie et mode d'administration [...] 4.3 Contre-indications Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. L'utilisation du bromure de méthylaltréxone est contre-indiquée chez les patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou suspectée ou un abdomen chirurgical aigu. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Sévérité et aggravation des symptômes Il faut informer les patients qu'ils doivent signaler rapidement tout symptôme sévère, qui persiste ou qui s'aggrave. Si une diarrhée sévère ou persistante survient au cours du traitement, il sera demandé aux patients de ne pas poursuivre le traitement par le bromure de méthylaltréxone et de consulter leur médecin. Constipation non liée aux opioïdes L'activité du bromure de méthylaltréxone a été étudiée chez des patients présentant une constipation liée aux opioïdes. Par conséquent, Relistor ne doit pas être utilisé pour traiter les patients présentant une constipation non liée à l'utilisation d'opioïdes.	4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques [...] 4.2 Posologie et mode d'administration [...] 4.3 Contre-indications Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. L'utilisation du bromure de méthylaltréxone est contre-indiquée chez les patients présentant une occlusion gastro-intestinale mécanique connue ou suspectée ou un abdomen chirurgical aigu, chez les patients présentant un risque accru d'obstruction récurrente ou chez les patients présentant un abdomen chirurgical aigu en raison du risque potentiel de perforation gastrointestinale. 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Sévérité et aggravation des symptômes Il faut informer les patients qu'ils doivent signaler rapidement tout symptôme sévère, qui persiste ou qui s'aggrave. Si une diarrhée sévère ou persistante survient au cours du traitement, il sera demandé aux patients de ne pas poursuivre le traitement par le bromure de méthylaltréxone et de consulter leur médecin. Constipation non liée aux opioïdes L'activité du bromure de méthylaltréxone a été étudiée chez des patients présentant une constipation liée aux opioïdes. Par conséquent, Relistor ne doit pas être utilisé pour traiter les patients présentant une constipation non liée à l'utilisation d'opioïdes.

Reprise rapide du transit Les données des essais cliniques suggèrent que le traitement par le bromure de méthyl­naltrexone peut entraîner une reprise rapide du transit (dans les 30 à 60 minutes en moyenne). Durée du traitement <i>Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes ayant une pathologie avancée</i> Le traitement par le bromure de méthyl­naltrexone n'a pas été étudié chez les patients adultes ayant une pathologie avancée dans des essais cliniques pendant plus de 4 mois et ne doit donc être utilisé que pendant une durée de temps limitée (voir rubrique 5.1). Insuffisance hépatique et rénale Le bromure de méthyl­naltrexone n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2). Affections gastro-intestinales (GI) et perforation GI Le bromure de méthyl­naltrexone doit être utilisé avec précaution en cas de lésions du tractus gastro-intestinal, connues ou suspectées. En l'absence de données d'utilisation du bromure de méthyl­naltrexone chez les patients présentant une colostomie, un cathéter péritonéal, une pathologie diverticulaire aiguë ou un fécalome, Relistor doit être administré avec prudence chez ces patients. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés après commercialisation chez des patients recevant le bromure de méthyl­naltrexone. Bien que ces patients présentaient des pathologies sous-jacentes qui peuvent être associées à une altération, localisée ou diffuse, de la paroi gastro-intestinale (telle que cancer, ulcère peptique, pseudo-occlusion), l'utilisation de bromure de méthyl­naltrexone pourrait avoir contribué à l'apparition de ces événements.	Reprise rapide du transit Les données des essais cliniques suggèrent que le traitement par le bromure de méthyl­naltrexone peut entraîner une reprise rapide du transit (dans les 30 à 60 minutes en moyenne). Durée du traitement <i>Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes ayant une pathologie avancée</i> Le traitement par le bromure de méthyl­naltrexone n'a pas été étudié chez les patients adultes ayant une pathologie avancée dans des essais cliniques pendant plus de 4 mois et ne doit donc être utilisé que pendant une durée de temps limitée (voir rubrique 5.1). Insuffisance hépatique et rénale Le bromure de méthyl­naltrexone n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2). Affections gastro-intestinales (GI) et perforation GI Le bromure de méthyl­naltrexone doit être utilisé avec précaution en cas de lésions du tractus gastro-intestinal, connues ou suspectées. En l'absence de données d'utilisation du bromure de méthyl­naltrexone chez les patients présentant une colostomie, un cathéter péritonéal, une pathologie diverticulaire aiguë ou un fécalome, Relistor doit être administré avec prudence chez ces patients. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés après commercialisation chez des patients recevant le bromure de méthyl­naltrexone. Bien que ces patients présentaient des pathologies sous-jacentes qui peuvent être associées à une altération, localisée ou diffuse, de la paroi gastro-intestinale (telle que cancer, ulcère peptique, pseudo-occlusion), l'utilisation de bromure de méthyl­naltrexone pourrait avoir contribué à l'apparition de ces événements. Des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés après commercialisation chez des patients recevant le bromure de méthyl­naltrexone et qui présentaient des pathologies sous-jacentes qui peuvent être associées à une altération, localisée ou diffuse, de la paroi gastro-intestinale (telles que ulcère gastroduodénal peptique, pseudo-occlusion (syndrome d'Ogilvie), maladie diverticulaire, tumeurs malignes infiltrantes des voies gastro-intestinales ou métastases péritonéales). Le rapport bénéfice risque doit être considéré lors de l'utilisation du bromure de méthyl­naltrexone chez des patients présentant ces pathologies ou d'autres affections pouvant résulter en une altération de la paroi gastro-intestinale (ex, maladie de Crohn). Les patients
---	--

doivent être surveillés pour les douleurs abdominales sévères, persistantes ou l'aggravation de celles-ci ; le bromure de méthylbuprénorphine doit être arrêté si ces symptômes surviennent.

Sevrage des opioïdes

Des symptômes en relation avec l'arrêt des opioïdes, y compris hypersudation, frissons, vomissements, douleur abdominale, palpitations, et rougissement, ont été observés chez des patients traités par le bromure de méthylbuprénorphine. Les patients présentant des lésions de la barrière hémato-encéphalique peuvent être sujets à un risque accru de sevrage aux opioïdes et/ou d'analgésie réduite. Cela doit être pris en compte lors de la prescription de bromure de méthylbuprénorphine chez de tels patients.

Contenu en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...]

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement [...]

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines [...]

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours de l'ensemble des études cliniques contrôlées versus placebo, les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment observés chez les patients exposés au bromure de méthylbuprénorphine ont été des douleurs abdominales, des nausées, des diarrhées et des flatulences. Généralement, ces effets étaient légers ou modérés.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés comme : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($1 \geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

Affections du système nerveux

Fréquent : sensations vertigineuses

Contenu en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...]

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement [...]

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines [...]

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours de l'ensemble des études cliniques contrôlées versus placebo, les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment observés chez les patients exposés au bromure de méthylbuprénorphine ont été des douleurs abdominales, des nausées, des diarrhées et des flatulences. Généralement, ces effets étaient légers ou modérés.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés comme : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($1 \geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

Affections du système nerveux

Fréquent : sensations vertigineuses

Fréquent : légers symptômes analogues à ceux du sevrage des opioïdes (l'un des symptômes suivants : frissons, tremblements, rhinorrhée, piloérection, bouffées de chaleur, palpitations, hypersudation) <i>Affections gastro-intestinales</i> Indéterminé : perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.4), Fréquent : vomissements Très fréquent : Douleurs abdominales, nausées, diarrhées, flatulences <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Fréquent : réactions au site d'injection (par exemple picotement, brûlure, douleur, rougeur, oedème) Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V. 4.9 Surdosage [...]	Fréquent : légers symptômes analogues à ceux du sevrage des opioïdes (l'un des symptômes suivants : tels que frissons, tremblements, rhinorrhée, piloérection, bouffées de chaleur, palpitations, hypersudation, vomissements, douleur abdominale) <i>Affections gastro-intestinales</i> Indéterminé : perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.4), Fréquent : vomissements Très fréquent : Douleurs abdominales, nausées, diarrhées, flatulences <i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Fréquent : réactions au site d'injection (par exemple picotement, brûlure, douleur, rougeur, oedème) Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V. 4.9 Surdosage [...]
10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE {MM/AAAA} Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.	10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE {MM/AAAA} 09/01/2017 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.