

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
18 SEPTEMBRE 2019

chlorhydrate de ropivacaïne
ROPIVACAINE READYFUSOR 2 mg/mL, solution pour perfusion en système d'administration

Mise à disposition d'un hybride de NAROPEINE 2 mg/mL, solution injectable en poche

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans les indications de l'AMM

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès par rapport à NAROPEINE 2 mg/mL, solution injectable en poche

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	« ROPIVACAINE READYFUSOR est indiqué pour le traitement de la douleur aiguë post-opératoire chez l'adulte. ROPIVACAINE READYFUSOR est utilisé : • Pour maintenir un bloc nerveux périphérique continu par une perfusion continue. • Pour l'infiltration continue de la plaie. »
SMR	Important
ASMR	Les spécialités ROPIVACAINE READYFUSOR n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence NAROPEINE 2 mg/mL, solution injectable en poche.

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de ROPIVACAINE READYFUSOR 2 mg/mL, solution pour perfusion en système d'administration, médicament hybride de NAROPEINE 2 mg/mL, solution injectable en poche qui a obtenu son AMM en application de l'article 10(3) de la directive 2001/83/CE.

Les spécialités ROPIVACAINE READYFUSOR possèdent le même principe actif (ropivacaïne) à la même concentration que la spécialité NAROPEINE mais avec un autre dispositif d'administration. En effet, ces spécialités se présentent sous une forme prête à l'emploi avec un flacon à soufflet contenant 250 ml de solution de chlorhydrate de ropivacaïne intégré dans une pompe à perfusion non-électrique ROPIVACAINE READYFUSOR ayant obtenu un marquage CE¹. Un tube sans latex avec raccord Luer est raccordé au système d'administration.

Ce dispositif d'administration est destiné à un usage unique sur le lieu d'intervention et doit être activé par un personnel médical. Le dispositif délivre une dose unique de ropivacaïne à un débit de perfusion continu fixe d'environ 5 ml/h, correspondant à 10 mg/h, pendant une durée maximale de 48h, limitant ainsi son utilisation chez l'adulte uniquement. Ce débit d'administration est conforme à celui actuellement mentionné dans le RCP de NAROPEINE 2 mg/mL, solution injectable en poche pour les indications concernées chez l'adulte (5 à 10 ml/h). Une jauge présente sur le système d'administration permet par ailleurs de vérifier le débit de perfusion et de déterminer la quantité de solution restante pendant le schéma de diffusion thérapeutique. Le détail de la posologie et du mode d'administration selon les indications issu du RCP est présenté en annexe.

A noter que deux présentations contiennent également un cathéter multi-perforé stérile de taille différente (6,5 cm [CIP : 34009 550 629 5 0] ou 15 cm [CIP : 34009 550 629 6 7]) destiné à être placé dans la plaie pour son infiltration continue et que les trois présentations contiennent également une poche de transport permettant une autonomie de déplacement des patients ambulants.

Les spécialités ROPIVACAINE READYFUSOR diffèrent également de la spécialité de référence NAROPEINE par :

- leur voie d'administration restreinte à l'utilisation péridurale et aux infiltrations uniquement tandis que la spécialité NAROPEINE 2 mg/mL, solution injectable en poche s'administre également par voie péridurale,
- le périmètre de leur indication plus restreint, en lien avec le mode d'administration et limité uniquement pour le traitement de la douleur aiguë post-opératoire par bloc périphérique nerveux continu ou infiltration continue de la plaie tandis que la spécialité NAROPEINE 2 mg/mL, solution injectable en poche est indiquée également en anesthésie chirurgicale et dans le traitement de la douleur aiguë par perfusion péridurale (obstétrique ou douleurs post-opératoires)²,

¹ ROPIVACAINE READYFUSOR combine à la fois un médicament et un dispositif médical. Cependant, la substance médicamenteuse (ropivacaïne) étant présente à titre principal et étant assisté dans sa fonction par un système d'administration du médicament, ROPIVACAINE READYFUSOR a obtenu le statut de médicament.

² Pour rappel, les indications de NAROPEINE 2 mg/mL, solution injectable en poche sont les suivantes :

« Adulte et enfant de plus de 12 ans

- Anesthésie chirurgicale :
 - Bloc péridural en vue d'une intervention chirurgicale, y compris lors des césariennes.
 - Infiltration pariétale (nerfs périphériques et infiltrations).
 - Bloc périphérique (blocs plexiques et tronculaires).
- Traitement de la douleur aiguë :
 - Perfusion péridurale continue ou administration intermittente en bolus (douleur post-opératoire ou de l'accouchement par voie basse).
 - Infiltration pariétale (nerfs périphériques et infiltration).
 - Bloc périphérique nerveux continu soit par perfusion continue soit par administration intermittente en bolus (douleur post opératoire).

Enfant de 0 à 12 ans :

- leur usage restreint à l'adulte, lié au débit de perfusion fixe d'environ 5 ml/h, tandis que la spécialité NAROPEINE 2 mg/mL, solution injectable en poche est également indiquée chez l'enfant,

Dans ses avis d'inscription et d'extension d'indication respectifs du 8 janvier 1997 et du 16 avril 2008³, la Commission a considéré que le service médical rendu de NAROPEINE 2 mg/mL, solution injectable en poche était important dans les indications d'anesthésie chirurgicale et de traitement de la douleur aiguë de l'AMM².

02 RESUME DES DONNEES CLINIQUES DISPONIBLES

02.1 Efficacité

ROPIVACAINE READYFUSOR possède le même principe actif à la même concentration que la spécialité NAROPEINE mais avec un autre dispositif d'administration.

Le dossier de demande d'AMM a été effectué sous la procédure d'AMM hybride selon l'article 10(3) de la directive Européenne 2001/83/CE.

Conformément aux recommandations de l'EMA relatives à la méthodologie des études de biodisponibilité et de bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98), il n'a pas été nécessaire de fournir des études de bioéquivalence pour des solutions aqueuses destinées à l'administration parentérale, contenant la même concentration en substance active et les mêmes excipients à des taux similaires par rapport à la spécialité de référence, ce qui est le cas pour la spécialité ROPIVACAINE READYFUSOR.

Par ailleurs, aucune étude clinique n'a été spécifiquement réalisée avec les spécialités ROPIVACAINE READYFUSOR dans le cadre de la procédure d'évaluation de type « médicament hybride »

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni des données issues de la revue de la littérature^{4,5,6,7} ayant appuyé l'efficacité déjà bien établie de la ropivacaïne dans le traitement de la douleur aiguë post-opératoire.

02.2 Tolérance

Concernant les données de sécurité préclinique, le RCP précise que sur la base d'études pharmacologiques relatives à la sécurité d'emploi, à la toxicité lors d'administration unique ou répétée, à la toxicité sur la fonction reproductrice, à la mutagénicité potentielle et à la toxicité locale, aucun risque pour l'être humain n'a été identifié avec la spécialité ROPIVACAINE READYFUSOR, autres que ceux pouvant être attendu conformément à l'activité

- Traitement de la douleur aiguë per et post-opératoire chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant jusqu'à 12 ans compris :
 - Bloc péridural caudal.
 - Perfusion péridurale continue. [...] »

³ Avis de la Commission du 11 juin 2008. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-07/ct-4791_naropeine_.pdf [accédé le 06/08/2019]

⁴ Richman JM et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg*. 2006 Jan; 102(1):248-57

⁵ Raines S et al. Ropivacaine for continuous wound infusion for postoperative pain management : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Surg Res* 2014;53:43-60

⁶ Simpson D et al. Ropivacaine : a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management. *Drugs*. 2005;65(18):2675-717

⁷ Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:160–171

pharmacodynamique de la ropivacaïne à doses élevées (ex: symptômes neurologiques, notamment convulsions et cardiotoxicité).

Les effets indésirables rapportés par le RCP sont déjà connus avec la ropivacaïne.

Par ailleurs, les spécialités ROPIVACAINE READYFUSOR font par ailleurs l'objet d'un plan de gestion des risques définissant les risques liés à l'utilisation de la ropivacaïne qui sont :

Risques importants identifiés	- Hypersensibilité à la ropivacaïne ou à d'autres ingrédients du médicament ou à d'autres anesthésiques locaux de type amide - Anesthésie para cervicale en obstétrique - Injection intravasculaire, utilisation intrathécale, utilisation intracérébrale, utilisation intra-articulaire - Anesthésie régionale intraveineuse - Toxicité systémique aiguë (due à une injection intravasculaire accidentelle ou à un surdosage) - Toxicité du système nerveux central - Toxicité du système cardiovasculaire - Complications neurologiques
Risques importants potentiels	- Bloc nerveux périphérique majeur - Blocs de la tête et du cou - Insuffisance hépatique et rénale sévère - Porphyrie aiguë - Interactions avec d'autres médicaments tels que l'utilisation concomitante d'autres amides et inhibiteurs CYP1A2 - Arrêt cardiaque - Chondrolyse - Erreur de médicament
Informations manquantes	- Utilisation durant la grossesse et l'allaitement - Fertilité - Population pédiatrique et prématurés - Effets sur la conduite de véhicules et l'utilisation de machines

Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil d'efficacité et de tolérance satisfaisant connu de la ropivacaïne dans le traitement de la douleur aiguë post-opératoire et bien établi depuis plusieurs années^{8,9}.

⁸ SFAR. Les blocs périphériques des membres de l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Ann Fr Anesth Réanim. 2003 ; 22 : 567-581

⁹ SFAR. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. Anesth Reanim. 2016 ; 2 :421-430

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ROPIVACAÏNE READYFUSOR est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités ROPIVACAÏNE READYFUSOR n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence NAROPEINE 2 mg/mL, solution injectable en poche.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 18 septembre 2019 Date d'adoption : 18 septembre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ROPIVACAINE READYFUSOR 2 mg/mL, solution pour perfusion en système d'administration</u> B/1, flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 250 mL contenu dans un système d'administration (CIP : 34009 550 467 1 4) B/1, flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 250 mL contenu dans un système d'administration avec cathéter de 6,5 cm (CIP : 34009 550 629 5 0) B/1, flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 250 mL contenu dans un système d'administration avec cathéter de 15 cm (CIP : 34009 550 629 6 7)
Demandeur	Laboratoire BIOQ PHARMA B.V.
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée, pays RMS : Autriche) : 05/07/2018 Article 10(3) : hybride L'AMM est associé à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste II Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	N01BB09 (anesthésique local)

05 ANNEXE : POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION DE ROPIVACAÏNE READYFUSOR (cf. RCP)

« ► *Posologie*

ROPIVACAÏNE READYFUSOR ne peut être utilisé que par ou sous la surveillance de cliniciens ayant l'expérience de l'anesthésie régionale.

Posologie

Adultes

Le dispositif d'administration, la pompe à perfusion ROPIVACAÏNE READYFUSOR délivre le produit avec un débit d'environ 5 ml/h, correspondant à 10 mg/h, pendant une durée maximale de 48 h.

Le débit de perfusion fixe de 5 ml (10 mg) par heure apporte une analgésie suffisante avec seulement un léger bloc moteur non progressif dans la plupart des cas de douleur post-opératoire modérée à sévère.

En fonction du statut clinique du patient, il convient d'envisager la prescription d'autres analgésiques par voie orale (pour une analgésie contrôlée par le patient), ou l'injection de bolus supplémentaires d'un anesthésique local. Dans ce cas, il faut également tenir compte de la fiche d'information de l'autre médicament.

Population pédiatrique

ROPIVACAÏNE READYFUSOR n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent.

Mode d'administration

Pour utilisation périmébrale et infiltration.

Pour maintenir un bloc nerveux périphérique continu par perfusion périmébrale continue, la technique ci-après peut être recommandée :

- Tout d'abord, à moins qu'il n'ait été induit avant l'opération, le bloc est réalisé avec la ropivacaïne 7,5 mg/ml.
- L'analgésie est ensuite maintenue avec ROPIVACAÏNE READYFUSOR.

Pour l'infiltration continue de la plaie, un cathéter multi-perforé doit être placé dans la plaie pendant l'intervention chirurgicale

Une surveillance étroite de l'effet analgésique doit être mise en place afin d'interrompre le traitement de la douleur dès que la douleur le permet. »