



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 mai 2018

### *citrate de fentanyl*

**BREAKYL 200 µg, film orodispersible**

B/10 (CIP : 34009 498 121 3 4)

**BREAKYL 200 µg, film orodispersible**

B/28 (CIP : 34009 218 565 3 8)

**BREAKYL 400 µg, film orodispersible**

B/10 (CIP : 34009 218 568 2 8)

**BREAKYL 400 µg, film orodispersible**

B/28 (CIP : 34009 218 569 9 6)

**BREAKYL 600 µg, film orodispersible**

B/28 (CIP : 34009 218 573 6 8)

**BREAKYL 800 µg, film orodispersible**

B/28 (CIP : 34009 218 576 5 8)

**BREAKYL 1200 µg, film orodispersible**

B/28 (CIP : 34009 218 579 4 8)

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	<b>N02AB03 (analgésiques opioïdes)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p>« BREAKYL est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.</p> <p>Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond. Les patients sous traitement de fond opioïde sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équivalant à d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine. »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure décentralisée) : BREAKYL 200 µg et 800 µg : 05/07/2011 BREAKYL 400 µg, 600 µg et 1 200 µg : 01/07/2011
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiant. Prescription sur ordonnances sécurisées. Prescription limitée à 28 jours Durée de délivrance limitée à 7 jours.
Classification ATC	N                Système nerveux N02            Analgésiques N02A          Opioïdes N02ABDérivés de la phénylpipéridine N02AB03     fentanyl

## 02 CONTEXTE

Examen de la première demande de renouvellement de l'inscription des spécialités BREAKYL inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par arrêté du 14/01/2013 (JO du 18/01/2013).

Dans son avis du 05/09/2012, la Commission a considéré que le service médical rendu par les spécialités BREAKYL était important dans l'indication de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« BREAKYL est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Les patients sous traitement de fond opioïde sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle étude clinique pertinente susceptible de modifier les précédentes conclusions de la Commission.

## 04.2 Tolérance

### 4.2.1 Plan de gestion des risques

Les spécialités BREAKYL font l'objet d'un plan de gestion des risques européen mis en place lors de l'obtention de son AMM. Les risques importants identifiés ou potentiels et les informations manquantes sont résumés dans le tableau ci-après.

Risques importants identifiés ou potentiels et informations manquantes liés à l'utilisation de BREAKYL

Risques importants identifiés	Dépression respiratoire Dépression cardiovasculaire Interaction avec des inhibiteurs du CYP3A4 Interaction avec des agents sédatifs-hypnotiques Interaction avec des antagonistes opioïdes ou des agonistes partiels Interaction avec des IMAO Surdosage Détournement d'utilisation Erreur médicamenteuse Tolérance locale Mésusage
Risques importants potentiels	Lésions cérébrales Syndrome sérotoninergique induite par l'interaction entre le fentanyl et les médicaments sérotoninergiques Abus Pharmacodépendance Utilisation hors AMM Exposition accidentelle
Informations manquantes	Utilisation chez les patients atteints de dysfonction rénale ou hépatique Utilisation à long terme Utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes Utilisation chez les patients pédiatriques

En France, cinq spécialités à base de fentanyl à action rapide transmuqueux (ABSTRAL, ACTIQ, EFFENTORA, INSTANYL, PECFENT) font l'objet d'un suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance en raison des risques d'abus, d'usage détourné, d'utilisation hors-AMM et d'intoxication accidentelle, en particulier chez l'enfant<sup>1</sup>. Elles font aussi l'objet d'un PGR européen. Le suivi national a mis en évidence une augmentation des cas de mésusage (utilisations hors indication cancéreuse, traitement de fond inexistant ou insuffisant, doses prescrites excessives, abus et pharmacodépendance). Cela a conduit l'ANSM à adresser en septembre 2013 une lettre aux prescripteurs afin de rappeler les principaux effets indésirables du fentanyl transmuqueux et la nécessité du respect des indications.

### 4.2.2 PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des PSUR couvrant la période du 3 décembre 2010 au 30 avril 2014. Au cours de cette période, 2 réévaluations ont été réalisées par le PRAC et des modifications ont été apportées au RCP.

### 4.2.3 Evaluations européennes du PRAC

Le PRAC a réévalué à 2 reprises les médicaments contenant du fentanyl comme principe actif unique et formulés pour une administration par voie transmuqueuse (pulvérisations nasales, comprimés buccogingivaux, comprimés sublinguaux, films orodispersibles et pastilles) : en décembre 2013 et en décembre 2014.

<sup>1</sup> Compte rendu de la réunion du Comité technique de Pharmacovigilance du 8/11/2016  
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique  
Avis 2 modifié le 08/06/2018

#### Evaluation de décembre 2013 :

Sur la base du rapport d'évaluation du PRAC de décembre 2013 concernant les PSUR (période allant du 01/10/2012 au 30/04/2013), les conclusions scientifiques du CHMP ont été les suivantes : « Il n'existe aucune nouvelle information susceptible d'avoir un impact sur les bénéfices du fentanyl transmuqueux dans l'indication approuvée. Par ailleurs, à ce jour, aucun nouveau risque lié aux formulations transmuqueuses des médicaments contenant du fentanyl n'a été identifié. Cependant, certains risques connus demeurent particulièrement préoccupants. En conséquence, bien que le rapport bénéfice/risque du fentanyl reste favorable dans le cadre de la prise en charge des douleurs paroxystiques chez les adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, il a été recommandé d'apporter certaines modifications, détaillées ci-dessous, aux informations du produit pour toutes les formulations transmuqueuses notamment :

- Certains risques connus demeurent particulièrement préoccupants, tels que le risque de dépression respiratoire et le risque d'abus et de dépendance. En conséquence, ajout de deux contre-indications, l'une pour les patients ne recevant pas de traitement de fond opioïde et pour l'autre pour le traitement de douleurs aiguës autres que les douleurs paroxystiques. Ajout de la dépression respiratoire dans la rubrique 4.8.
- mise à jour de la rubrique 4.4 pour renforcer la mise en garde concernant la bradycardie et la bradyarythmie,
- ajout de l'information sur le risque de syndrome sérotoninergique (rubriques 4.4 et 4.5) compte-tenu des interactions potentielles entre les opioïdes tels que le fentanyl et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline,
- mise à jour de la rubrique 4.6 pour ajouter le fait qu'il est plus sûr d'attendre 48 heures avant de reprendre l'allaitement suite à la dernière administration de fentanyl,
- suite à la détection de nouveaux signaux, le PRAC a recommandé l'ajout des EI suivants dans la rubrique 4.8 : chute, bouffées vasomotrices et bouffées de chaleur, diarrhée, fatigue, malaise, œdème périphérique, convulsion, hallucination,
- suite à l'évaluation des données issues d'une étude de cancérogenèse chez le rat ayant mis en évidence des lésions cérébrales, une mise à jour de la rubrique 5.3 a été demandée.

#### Evaluation de décembre 2014 :

Sur la base du rapport d'évaluation du PRAC de décembre 2014 (concernant les PSUR allant du 01/05/2013 au 30/04/2014), le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de fentanyl transmuqueux restait favorable sous réserve des modifications proposées des informations du produit (si elles n'étaient déjà pas mentionnées dans le RCP de la spécialité) :

- Syndrome de sevrage : ajout des symptômes du syndrome de sevrage à la rubrique 4.8 avec une fréquence inconnue. De plus, ajout des recommandations à la rubrique 4.2 concernant l'arrêt du traitement si le patient ne présente plus d'ADP et concernant la surveillance étroite des patients si l'arrêt du traitement de tous les traitements opioïdes est nécessaire afin de gérer le risque des symptômes liés à un sevrage brutal. Ajout d'une mise en garde à la rubrique 4.5 sur l'utilisation concomitante d'antalgiques morphiniques agonistes/antagonistes partiels (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) susceptible d'induire des symptômes de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.
- Pyrexie : ajout de la pyrexie à la rubrique 4.8 avec une fréquence inconnue.
- Insomnie : ajout de l'insomnie à la rubrique 4.8 avec une fréquence inconnue.
- Allaitement maternel : augmentation de la durée avant de reprendre l'allaitement suite à la dernière administration de fentanyl actuellement de 48 heures à 5 jours.

Myosis : ajout du myosis dans la rubrique 5.1.

#### **4.2.4 Modifications de RCP**

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans plusieurs rubriques notamment suite aux évaluations du PRAC de décembre 2013 et 2014 :

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Remplacement des informations portant sur l'arrêt de traitement : « Le traitement par BREAKYL doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement de la douleur chronique de fond doit être maintenu comme prescrit. Si l'arrêt de tous les traitements opioïdes est nécessaire, le patient doit être étroitement surveillé par le médecin afin de gérer le risque de symptômes liés à un sevrage brutal. »

#### 4.3 Contre-indications

Ajout de la contre-indication « Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques »

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

Ajout du syndrome sérotoninergique

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ajout des médicaments sérotoninergiques

Ajout d'une mise en garde sur l'utilisation concomitante d'antalgiques morphiniques agonistes/antagonistes partiels (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) susceptible d'induire des symptômes de sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes.

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Compte tenu du profil pharmacologique du fentanyl avec, pour le nouveau-né, risque de sédation et de dépression respiratoire en cas d'exposition par le lait maternel, il a été convenu d'augmenter la durée avant de reprendre l'allaitement suite à la dernière administration de fentanyl à 5 jours.

Ajout d'un paragraphe sur la fertilité.

#### 4.8 Effets indésirables

Ajout des EI suivants :

« Peu fréquent/affections vasculaires : rougeur »

« Très rare ou fréquence indéterminée/Affections du système nerveux : convulsion »

« Très rare ou fréquence indéterminée/Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème périphérique, syndrome de sevrage »

Ajout de la mention invitant les professionnels à déclarer les EI.

#### 4.9 Surdosage

Ajout de la mention : « D'autres symptômes d'un surdosage peuvent être une sédation profonde, un coma, une bradycardie, une hypotonie, une hypothermie, une diminution du tonus musculaire, une ataxie, des convulsions et un myosis. »

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Ajout du myosis comme un effet secondaire pharmacologique.

#### 5.3 Données de sécurité préclinique

Mise à jour de la rubrique 5.3 suite à l'évaluation des données issues d'une étude de cancérogénèse chez le rat ayant mis en évidence des lésions cérébrales.

## 04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), les spécialités BREAKYL ont fait l'objet de 68 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Des douleurs intenses peuvent justifier l'utilisation d'emblée d'un antalgique de palier III de l'OMS (opioïde fort). Sauf situation particulière, la morphine est l'opioïde de palier III recommandé par l'OMS à utiliser en première intention pour traiter la douleur modérée ou sévère du cancer. Conformément aux préconisations de l'OMS, il est recommandé de privilégier la voie orale et d'administrer les antalgiques de manière préventive, pas uniquement au moment de la survenue de la douleur.

Lorsque le traitement de fond par opioïdes est bien équilibré (posologie stable), des accès douloureux transitoires, spontanés et de courte durée peuvent survenir.

Ces accès douloureux peuvent être :

- des douleurs de fin de dose pour lesquelles les recommandations préconisent l'augmentation du dosage du traitement de fond, ou l'augmentation du nombre d'interdoses de morphiniques ;
- des accès douloureux paroxystiques pour lesquels une prise en charge spécifique est nécessaire. Ces douleurs surviennent rapidement (le paroxysme de la douleur est atteint en moins de 3 minutes) et sont de courte durée (en moyenne inférieure à 30 minutes).

BREAKYL, est une alternative aux autres spécialités à base de fentanyl indiquées dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, chez les patients ayant un cancer pour lesquels le traitement morphinique à longue durée d'action (morphine orale ou tout autre opioïde du palier III de l'OMS) utilisé pour contrôler la douleur chronique doit avoir été stabilisé.

## 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 05/09/2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▀ La douleur cancéreuse se caractérise par une dégradation très marquée de la qualité de vie.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de première intention chez les patients dont la douleur chronique est stabilisée sous opioïdes et ayant des accès douloureux transitoires et spontanés.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités BREAKYL reste important dans l'indication de l'AMM.**

## **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 l'indication de l'AMM.**

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

### ► **Conditionnements**

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