



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 juillet 2009

EFFENTORA 100 microgrammes, comprimé gingival

B/4 – (CIP : 392 207 1)

B/28 – (CIP : 392 208 8)

EFFENTORA 200 microgrammes, comprimé gingival

B/4 – (CIP : 392 209 4)

B/28 – (CIP : 392 210 2)

EFFENTORA 400 microgrammes, comprimé gingival

B/4 – (CIP : 392 211 9)

B/28 – (CIP : 392 212 5)

EFFENTORA 600 microgrammes, comprimé gingival

B/4 – (CIP : 392 213 1)

B/28 – (CIP : 392 214 8)

EFFENTORA 800 microgrammes, comprimé gingival

B/4 – (CIP : 392 215 4)

B/28 – (CIP : 392 216 0)

LABORATOIRES CEPHALON FRANCE

Fentanyl (citrate de)

Code ATC : N02AB03

Stupéfiant.

Prescription limitée à 28 jours, délivrance fractionnée de 7 jours maximum, sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une fois ».

Date de l'AMM : 4 avril 2008 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fentanyl

1.2. Originalité

Il s'agit d'une nouvelle forme galénique permettant une administration de fentanyl par voie gingivale. EFFENTORA ou « fentanyl Oravescent » est un comprimé effervescent ayant une dissolution rapide et diffusant le principe actif par voie orotrasmuqueuse.

1.3. Indication

« traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique 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. ».

1.4. Posologie

« EFFENTORA est réservé aux patients considérés comme tolérants au traitement morphinique de fond de la douleur cancéreuse chronique. Les patients sous traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie 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.

Titration de la dose :

La posologie « efficace » d'Effentora doit être déterminée individuellement pour chaque patient (titration), c'est-à-dire la dose produisant l'effet antalgique approprié avec un minimum d'effets indésirables. Lors des études cliniques, il n'a pas été possible de prédire la dose efficace d'Effentora pour le traitement des accès douloureux paroxystiques en fonction de la dose quotidienne du traitement de fond morphinique.

Les patients doivent être surveillés étroitement jusqu'à l'obtention d'une dose efficace.

Titration chez des patients recevant du fentanyl pour la première fois

La dose initiale d'Effentora doit être de 100 microgrammes, avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (100, 200, 400, 600, et 800 microgrammes).

Titration chez des patients passant d'un autre médicament contenant du fentanyl à Effentora

Compte tenu du fait que ces produits possèdent des profils d'absorption différents, la substitution ne doit pas se faire selon un rapport de 1:1. Chez les patients passant d'une autre forme orale de citrate de fentanyl à Effentora, la titration de la dose d'Effentora doit être réalisée indépendamment étant donné que la biodisponibilité entre les produits diffère significativement. Néanmoins, chez ces patients, une dose initiale supérieure à 100 microgrammes peut être envisagée.

Méthode de titration

Durant la titration, si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue dans les 30 minutes suivant l'administration d'un seul comprimé, un deuxième comprimé d'Effentora du même dosage peut être utilisé.

Si le traitement d'un accès douloureux paroxystique requiert plus d'un comprimé, il convient d'envisager de passer au dosage immédiatement supérieur pour le traitement de l'accès douloureux paroxystique suivant.

Plusieurs comprimés peuvent être utilisés lors de la phase titration de la dose : jusqu'à quatre comprimés de 100 microgrammes ou jusqu'à quatre comprimés de 200 microgrammes peuvent être utilisés pour traiter un seul accès douloureux paroxystique selon le schéma suivant :

- Si la prise initiale d'un comprimé à 100 microgrammes n'est pas efficace, il faut informer le patient qu'il doit traiter le prochain accès douloureux paroxystique avec deux comprimés de 100 microgrammes. Il est recommandé de placer un comprimé de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora.
- Si l'utilisation d'un seul comprimé de 200 microgrammes d'Effentora (ou de deux comprimés de 100 microgrammes) n'est pas considérée comme étant efficace, il faut indiquer au patient de prendre deux comprimés de 200 microgrammes (ou quatre comprimés de 100 microgrammes) pour traiter l'accès douloureux paroxystique suivant. Il est recommandé de placer deux comprimés de chaque côté de la bouche. Si cette dose est considérée comme la dose efficace, le traitement des accès douloureux paroxystiques ultérieurs doit être poursuivi avec un seul comprimé de 400 microgrammes d'Effentora.
- Il convient d'utiliser des comprimés de 200 microgrammes pour une augmentation posologique à 600 microgrammes ou à 800 microgrammes.

Des doses supérieures à 800 microgrammes n'ont pas été évaluées lors des études cliniques.

Il ne faudra pas utiliser plus de deux comprimés pour traiter un même accès douloureux paroxystique, sauf lors de l'adaptation posologique décrite ci-dessus, utilisant jusqu'à quatre comprimés. Lors de la titration, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Effentora.. »

Traitement d'entretien

Une fois la dose efficace déterminée lors de la phase de titration, les patients doivent continuer d'utiliser un seul comprimé de cette dose.

Lors du traitement d'entretien, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

N	:	Système nerveux
N02	:	Analgésiques
N02A	:	Opioïdes
N02AB	:	Dérivés de la phénylpipéridine
N02AB03	:	Fentanyl

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités strictement comparables (fentanyl par voie transmuqueuse buccale) ayant la même indication qu'EFFENTORA sont:

- ACTIQ 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg, 1600 µg, comprimé avec applicateur buccal.
- ABSTRAL 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, comprimé sublingual.

Les médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique non strictement comparables sont les autres spécialités à base de fentanyl, notamment les dispositifs transdermiques

indiqués dans le traitement des «douleurs *chroniques* sévères qui ne peuvent être traitées que par des analgésiques opioïdes ».

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des antalgiques opioïdes (palier III de l'OMS).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité et tolérance : présentation des données cliniques

Le dossier comprend 11 études pharmacocinétiques (dont une a comparé la biodisponibilité de fentanyl Oravescent à celle d'ACTIQ) qui ne seront pas décrites dans le présent avis. Deux études de phase III (099-14 et 30-39) dont l'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité analgésique et la tolérance de fentanyl Oravescent chez des patients avec un cancer associé à des douleurs chroniques stabilisées par un traitement opiacé de fond mais ayant des accès douloureux paroxystiques (ADP) ont également été présentées. Une 3^{ème} étude (099-15) non comparative avait pour objectif d'évaluer spécifiquement la tolérance à long terme.

Nom de l'étude lieu	Méthode	Comparateurs Effectifs	Critère principal d'efficacité
099-14 Etats-Unis	Phase III – contrôlée, randomisée, double-aveugle, croisée	Versus placebo N=77	Somme des différences d'intensité douloureuse à 30 minutes (SPID 30) pour chaque ADP.
3039 Etats-Unis	Phase III – randomisée, en double-aveugle, croisée	Versus placebo N=87	Somme des différences d'intensité douloureuse à 60 minutes (SPID 60) pour chaque ADP.
099-15 Etats-Unis	Phase III – ouverte	N=197	Tolérance sur le long terme (>2 ans)

3.1.1. Etude 099-14 de phase III (efficacité/tolérance)

• Objectifs :

L'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité de fentanyl Oravescent, comparée à celle d'un placebo, en termes de diminution d'intensité des ADP chez des patients ayant déjà un traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse.

L'objectif secondaire a été d'évaluer la tolérance.

• Méthode :

Etude :

Contrôlée randomisée en double aveugle croisée.

Critères d'inclusion :

- Patients adultes (>18 ans) ayant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse (tumeurs solides ou hémopathies malignes) ;
- Traitement de fond par des morphiniques (60 à 1 000 mg de morphine *per os* par jour ou 50 à 300 µg de fentanyl par heure en dispositif transdermique) ;
- Moyenne 1 à 4 ADP par jour
- Statut de performance (ECOG) ≤2 et espérance de vie supérieure à 3 mois.

Critères de non inclusion :

- Intolérance aux opiacés ;
- Insuffisance rénale et/ou hépatique sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min, taux plasmatiques des enzymes hépatiques au moins 3 fois supérieurs aux limites normales supérieures) ;
- Risque de dépression respiratoire (métastase cérébrale, apnée du sommeil, pathologie pulmonaire obstructive chronique) ;
- Antécédents d'abus médicamenteux aux opiacés ;

- Mucite/stomatite de grade minimum 2 (classification CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) ;
- Patients ayant reçu dans les 30 jours précédant le début de l'étude un traitement qui aurait pu modifier le degré de douleur ou la réponse à l'analgésie pendant l'étude ;
- Présence d'ADP non lié au cancer.

Schéma général de l'étude :

- Essai de tolérance initial (N=139) (séquence ouverte). Il s'agissait d'évaluer la tolérance de fentanyl Oravescent, administré en prise unique de 100 µg pendant ou hors période d'un ADP. En cas d'absence de survenue d'événement indésirable durant les 2 heures suivant l'administration, le patient était inclus dans une phase ouverte de titration au décours de l'ADP suivant.

Les comprimés devaient être placés entre la gencive et l'intérieur de la joue, au niveau des molaires, pendant au moins 15 minutes.

- Phase ouverte de titration :

Objectif : identifier la dose la mieux adaptée aux ADP de chaque patient. Cette dose est définie comme étant celle permettant de soulager de manière efficace 2 épisodes consécutifs d'ADP espacés d'au moins 4 heures, sans effet indésirable majeur.

La méthode de titration de l'étude a repris celle du RCP.

- Phase contrôlée vs placebo

A l'issue de la phase de titration, les patients chez lesquels une dose fixe de fentanyl Oravescent pour traiter les ADP était atteinte ont été inclus dans une étude contrôlée en double aveugle croisée, *versus* placebo, pendant laquelle ils étaient traités pour 10 épisodes d'ADP, pouvant durer jusqu'à 21 jours. Sur 10 ADP les patients recevaient 7 comprimés du traitement actif (à la posologie préalablement fixée lors de la période de titration) et 3 comprimés de placebo.

Critères de jugement :

L'intensité de la douleur (*Pain Intensity*) a été évaluée à T0, T15, T30, T45, T60, et lors de chaque ADP à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA)¹. Les différences d'intensité douloureuse (ou PID = *Pain Intensity Difference*) ont été évaluées après chaque administration et à tous les temps d'évaluation en soustrayant les scores d'intensité douloureuse obtenus à ces mêmes temps au score d'intensité de la douleur enregistré à T0.

Critère principal : le critère principal de jugement de l'efficacité a été la somme des différences d'intensité douloureuse au temps T=30 min après administration (SPID₃₀). Ce critère évalue l'effet du médicament sur l'intensité de la douleur et sa rapidité d'action pour chaque épisode d'ADP.

Critères secondaires :

- PID à T15, T30, T45, T60
- SPID à T15, T45, T60
- TOTPAR (soulagement total de la douleur) à T15, T30, T45, T60
- GMP (*Global Medical Performance*) à T15, T30, T45, T60
- Le recours à des traitements de secours
- tolérance

• **Résultats :**

Après la phase de titration, une dose efficace de fentanyl Oravescent fixe a pu être établie chez 80 patients pour traiter leurs ADP, qui sont réparties de la manière suivante : 800 µg (N=25) ; 600 µg (N=10) ; 400 µg (N=21) ; 200 µg (N=11) ; 100 µg (N=13).

Sur les 80 patients pour lesquels la titration a été possible, 77 sont entrés dans la phase d'étude contrôlée croisée en double aveugle.

¹ EVA : échelle linéaire graduée de 0 à 10, le score 0 étant considéré comme étant une absence de douleur et 10 comme une douleur intense

L'évaluation a concerné 72/77 patients² pour l'efficacité et 123 patients pour la tolérance dont 77 pour la phase contrôlée *versus* placebo.

Efficacité

Les résultats sur le critère principal sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Efficacité évaluée par la somme des différences d'intensité douloureuse entre T0 et T 30 min après administration (SPID₃₀)

	SPID ₃₀ Fentanyl Oravescent	SPID ₃₀ Placebo	p
Effectifs (N)	72	72	
Moyenne	3,2	2,0	
Ecart-type	2,60	2,21	< 0,0001
Médiane	2,6	1,3	
Min ; Max	[-1,0 ; 12,7]	[-1,7 ; 9,7]	

La différence entre la SPID₃₀ du groupe traité par fentanyl Oravescent et celui du groupe traité par placebo a été statistiquement significative.

Tableau 2 : Résultats sur les critères secondaires de l'étude 99-14

Critères de jugement	EFFENTORA				Placebo			
	T ₁₅	T ₃₀	T ₄₅	T ₆₀	T ₁₅	T ₃₀	T ₄₅	T ₆₀
SPID+/- DS	0,9±1,14	3,2±2,60	6,5±4,33	10,5± 5,99	0,6± 0,94	2 ± 2,21	3,9 ±3,72	6,2 ±5,49
Médiane	0,6	2,6	5,3	8,7	0,3	1,3	3,6	5,4
Intervalle	(-0,7-5,9)	(-1,0-,7)	(-1,1-20,1)	(-1,1-27,6)	(-1,3-3,7)	(-1,7-9,7)	(-2,0-16,3)	(-2,0-1,63)
p	0,0005	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0005	<0,0001	<0,0001	<0,0001
PID +/-DS	0,9±1,14	2,3±,54	3,3± 1,83	4,0 ± 2,04	0,6±0,94	1,4±1,36	1,9±1,63	2,3±1,94
Médiane	0,6	2,1	2,7	3,6	0,3	1,0	1,7	2,0
Intervalle	(-0,7-,9)	(-0,3-7,0)	(-0,1-9,3)	(0,0-10,0)	(-1,3-3,7)	(-0,3-6,3)	(-0,3-7,0)	(-1,3-8,0)
p	0,0029	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0029	<0,0001	<0,0001	<0,0001
PR+/- DS	0,8±,62	1,4±0,68	1,9±0,73	2,1± 0,80	0,5± 0,59	0,9± 0,77	1,1± 0,81	1,3 ± 0,94
Médiane	0,7	1,3	1,7	2,1	0,3	0,7	1,0	1,3
Intervalle	(0,0-2,7)	(0,0-3,1)	(0,6-3,4)	(0,4-4,0)	(0,0-2,0)	(0,0-3,7)	(0,0-4,0)	(0,0-4,0)
p	0,0005	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0005	<0,0001	<0,0001	<0,0001
TOTPAR+/- DS	0,8± 0,62	2,1±1,23	4,0 ± 1,83	6,1± 2,48	0,5± 0,59	1,5± 0,28	2,6± 2,01	3,9 ± 2,88
Médiane	0,7	1,9	3,7	5,8	0,3	1,3	2,3	3,3
Intervalle	(0,0-2,7)	(0,0-5,9)	(1,0-9,3)	(2,0-12,7)	(0,0-2,0)	(0,0-5,3)	(0,0-9,3)	(0,0-13,3)
p	0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Tolérance

Sur les 14 sorties d'essai lors de l'essai de tolérance initial, 1 patient est sorti de l'étude pour cause d'événement indésirable (<1%).

Les effets indésirables les plus fréquents, survenus dans la phase double aveugle, ont été similaires à ceux observés lors de l'administration de morphiniques : étourdissements (18%), nausées (10%), somnolence (8%), céphalée (7%), fatigue/asthénie (5%).

Ces effets indésirables ont été en majorité d'intensité faible ou modérée.

² Sorties d'étude : 5 décès liés à l'évolution de la pathologie sous-jacente.

Un événement grave (asthénie majeure, déshydratation, douleur cancéreuse, métastase pulmonaire) a été constaté chez 11% des patients mais l'imputabilité au fentanyl Oravescent a été difficilement appréciable en raison de la gravité de la pathologie sous-jacente et de l'administration concomitante d'un traitement de fond morphinique.

Deux patients sont sortis de l'étude en raison d'une atteinte sévère de la muqueuse buccale (événement indésirable au site d'application).

3.1.2. Etude 3039 de phase III (efficacité/tolérance)

- **Objectifs :**

L'objectif principal a été d'évaluer l'efficacité de fentanyl Oravescent sur la diminution d'intensité des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez des patients recevant un traitement morphinique de fond pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Les objectifs secondaires ont été d'évaluer le soulagement de la douleur, la satisfaction globale et la tolérance au traitement.

- **Méthode :**

Etude :

Contrôlée randomisée en double aveugle croisée.

Dans cette étude, la tolérance initiale et les phases de titration et randomisée ont été identiques à celles de l'étude 099-14.

Critères d'inclusion :

- Patient âgé d'au moins 18 ans ;
- Tumeur solide maligne diagnostiquée ou tumeur maligne hématologique entraînant des douleurs d'origine cancéreuse ;
- Statut de performance (ECOG³) ≤ 2 et espérance de vie ≥ 3 mois ;
- Patient recevant 60 à 1 000 mg de morphine par jour, 25 à 300 µg par heure de citrate de fentanyl par voie transdermique ou un opioïde équivalent depuis au moins une semaine pour le traitement de fond des douleurs d'origine cancéreuse ;
- Patient éprouvant en moyenne, mais pas nécessairement chaque jour, 1 à 4 épisodes d'ADP, correctement contrôlés par une administration stable de traitement de référence de secours, soit un opioïde d'action rapide ;
- 24h avant l'étude, le patient devait mentionner un score moyen d'intensité de la douleur continue inférieur à 7 mesurée par l'échelle visuelle analogique (EVA).

Critères de non inclusion :

- Intolérance aux opioïdes ou au fentanyl ;
- Patients ayant reçu des opioïdes par voie intrathécale ;
- Apnées du sommeil ou métastases actives cérébrales susceptibles d'entraîner une augmentation de la pression intra-crânienne une maladie chronique obstructive pulmonaire caractérisée par la rétention du CO₂, une maladie cardiaque sous-jacente avec risque de bradyarythmie ;
- Patients ayant reçu dans les 30 jours précédant le début de l'étude un traitement qui aurait pu modifier le degré de douleur ou la réponse à l'analgésie pendant l'étude ;
- Insuffisance rénale ou hépatique ;
- Présence d'ADP non lié au cancer.

³ Échelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) : 4 grades sont définis : Grade 0 = Pleinement actif - Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction ; Grade 1 = Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais ambulatoire pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes (activité domestique légère, bureau, etc.) ; Grade 2 = Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée ; Grade 3 = Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée. Grade 4 = Complètement handicapé, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

Critères de jugement :

Le critère principal de jugement de l'efficacité a été la somme des différences d'intensité douloureuse 60 minutes après l'administration (SPID₆₀). Ce critère évalue l'effet du médicament sur l'intensité de la douleur et sa rapidité d'action pour chaque épisode d'ADP.

Parmi les critères de jugement secondaires : évaluation de l'intensité de la douleur à différentes temps (5, 10, 90 et 120 minutes) après la prise du comprimé de fentanyl Oravescent, SPID à T30, T90 et T120, TOTPAR la tolérance.

• **Résultats :**

Au total, 129/175 patients ont été inclus. Sur ces 129 patients, 4 n'ont jamais été traités, et 125 ont reçu au moins une administration du traitement.

Les 125 patients inclus dans l'étude et traités par fentanyl Oravescent avaient tous des douleurs d'origine cancéreuse de fond associées à des ADP et étaient tous traités par des opioïdes en traitement de fond continu. La moyenne d'âge des patients inclus a été de 54,9 ans.

Au temps T0, l'intensité de la douleur mesurée sur l'échelle EVA était en moyenne de 6,9 ± 1,61 (IC = [3,1 ; 10,0]).

Efficacité

Résultats sur le critère principal (cf. tableau 3) :

Tableau 3 : Résultats sur le critère principal (SPID₆₀)

N = 78	EFFENTORA	Placebo	Valeur de p
Moyenne ± ET	9,7 ± 5,58	4,9 ± 4,38	<0,001
Médiane	8,9	4,2	
Intervalle	(0,0-26,8)	(-0,9-21,8)	

La différence entre la SPID₆₀ du groupe traité par fentanyl Oravescent et celui du groupe traité par placebo a été statistiquement significative.

Sur les critères secondaires d'évaluation, un soulagement de la douleur significatif a été ressenti pour 32 % (158/493) des épisodes d'ADP traités par EFFENTORA, et pour 13 % (29/223) des épisodes traités par placebo.

Par ailleurs, une diminution des scores d'intensité douloureuse de ≥ 33% et ≥ 50%, a été observée sur un nombre d'ADP significativement plus important dans le groupe traité par EFFENTORA, dès la dixième minute, et à tous les temps d'évaluation.

Tolérance

Lors de l'essai de tolérance initial (N=175), 3 patients sur les 46 sorties d'essai sont sortis de l'étude pour cause d'événement indésirable (< 1%).

Des événements indésirables liés au traitement (possible, probable ou lié de façon certaine) sont survenus chez 42 patients (34%) pendant toute la durée de l'étude. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 5%) ont été les étourdissements (8%) et les nausées (7%).

Des événements indésirables graves, le plus souvent liés à la maladie sous-jacente, sont survenus chez onze patients (9%). Les événements indésirables ayant conduit à une sortie

d'étude ont été au nombre de 14 lors de la phase de titration et de 5 lors de la phase en double aveugle.

Neuf décès ont été déclarés pendant l'étude. L'ensemble de ces décès était lié à l'évolution sous-jacente du cancer des patients. Il n'y a pas eu de cas de dépression respiratoire. Les principaux effets indésirables⁴ ont été les vertiges (8 %), les nausées (7 %), les vomissements (2 %), la constipation (2%), la céphalée (2%) et la fatigue (<1%).

Des irritations transitoires de la muqueuse ont été rapportés mais un seul patient est sorti de l'étude en raison d'une atteinte locale sévère.

3.1.3. Etude 099-15 (phase ouverte)

- **Objectifs**

Déterminer la tolérance de fentanyl Oravescent dans la prise en charge à long terme des patients avec un cancer traités pour leur douleur de fond et présentant des épisodes d'ADP.

- **Méthode**

Il s'agit d'une étude ouverte de tolérance, d'une durée de 2 ans, incluant les patients des études 099-14 et 3039 ayant terminé la phase en double aveugle. Ces patients ont continué à recevoir la même posologie d'EFFENTORA qui leur avait été administrée au cours de ces études.

Des patients naïfs ont également été inclus dans cette étude ouverte, après une phase de titration, identique à celle des études 099-14 et 3039, et ont été suivis pendant 2 ans également.

Pendant la période de suivi de 2 ans, un patient pouvait utiliser fentanyl Oravescent pour traiter tous ses épisodes d'ADP, indépendamment du temps intervenant entre les épisodes, dans la limite de 6 épisodes par jour. De plus, si le soulagement de la douleur n'était pas suffisant après 30 minutes, un 2^{ème} comprimé de fentanyl Oravescent au dosage défini comme adéquat à l'issue de la phase de titration pouvait être administré, avec un maximum de 8 comprimés par jour.

Les adaptations de posologie ont été possibles au cours des 2 années de suivis, permettant ainsi d'augmenter la dose de titration lorsque le doublement des prises après 30 minutes devenait récurrent.

Critères d'inclusion : les patients de plus de 18 ans, présentant des ADP liés au cancer étaient inclus.

S'ils avaient participé aux études 099-14 ou 3039, ils devaient :

- avoir terminé l'étude avec succès
- avoir des épisodes d'ADP correctement pris en charge par un traitement par fentanyl Oravescent.

Critère principal de jugement : incidence des événements indésirables.

- **Résultats**

Au moins un événement indésirable est survenu chez 208 des 232 patients inclus. Au total, 108 patients ont eu un événement indésirable lié au traitement.

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés (incidence \geq 5%) ont été les nausées (16%), les vertiges (16%), la somnolence (9%), la constipation (7%) et une céphalée (5%).

Soixante dix sept patients sont sortis de l'étude en raison de la survenue d'un événement indésirable ; 112 patients ont eu un événement indésirable grave, dont la majorité était liée à la maladie sous-jacente du patient, sauf un cas de syndrome de sevrage qui a été jugé comme lié au traitement par l'investigateur.

⁴ Sur 125 patients

Soixante patients sont décédés en cours d'étude et les événements indésirables conduisant à ces décès n'étaient pas liés au traitement.

Une réaction au site d'application du comprimé a été rapportée 28 fois chez 15 patients (6%). Il s'agissait de douleur (8 patients), ulcères (5 patients), irritation (5 patients), paresthésies (3 patients) et anesthésie (2 patients). Un patient a présenté un érythème, une apparition de vésicules, un œdème et une réaction au site d'application (gonflement), événements considérés comme non graves..

3.2. Conclusion

Les 2 études d'efficacité présentées dans le dossier sont comparatives *versus* placebo chez des patients ayant un cancer associé à une douleur chronique et des ADP. Avec fentanyl Oravescent, la moyenne des différences d'intensité douloureuse, calculée à 30 minutes dans l'une des études et à 60 minutes dans la seconde étude par rapport à la douleur initiale, a été supérieure au placebo.

Bien que le soulagement total de la douleur à T15 et à T30 aient été choisis comme critères secondaires d'évaluation, le critère principal de jugement ne permet pas quant à lui de connaître le délai réel de soulagement qui est un élément essentiel dans le traitement des ADP. Au regard du critère principal de jugement à 30 minutes (SPID₃₀), le bénéfice apporté par EFFENTORA sur le soulagement de la douleur par rapport au placebo a été chiffré à 1,2. Il existe une différence statistiquement significative entre EFFENTORA et le placebo sur les différences d'intensité douloureuse à partir de 15 minutes et à partir de 10 minutes dans la seconde étude, mais cliniquement peu importante.

De plus, la méthodologie limite l'interprétation de l'efficacité (faibles effectifs, nombreuses exclusions en cours d'étude) et de la tolérance (du fait de la sélection des patients selon leur tolérance initiale à fentanyl Oravescent, néanmoins recommandée par le RCP).

Le profil de tolérance générale de fentanyl Oravescent a été difficile à interpréter car les patients recevaient déjà un traitement morphinique de fond et de nombreux patients sont sortis d'étude pour événement indésirable.

La Commission regrette l'absence d'étude versus comparateur actif.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs intenses accompagnant les cancers entraînent une dégradation très marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Leur rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention chez les patients dont la douleur chronique est stabilisée sous opioïdes.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les accès douloureux paroxystiques des douleurs chroniques d'origine cancéreuse est modéré

L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques d'origine cancéreuse constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO⁵ sur la prise en charge de la douleur, Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006 - 2010).

Au vu des données disponibles (2 études comparatives versus placebo), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbidité et de qualité de vie.

Les données disponibles ne permettent pas de présumer que la spécialité EFFENTORA répondra au besoin de santé publique.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour EFFENTORA.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'étude versus comparateur actif, EFFENTORA n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport aux morphiniques d'action rapide indiqués dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{6,7,8,9}

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

⁵ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

⁶ Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer - Standards, options et recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. Septembre 2002

⁷ Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer - Standards, options et recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer. Septembre 2003

⁸ Recommandations de l'ANAES - Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs Décembre 2002

⁹ Association Européenne de Soins Palliatifs – La morphine et les autres opioïdes dans le traitement de la douleur due au cancer : Les recommandations de l'EAPC (British Journal of Cancer 2001 ; 84(5) :587-593)

privilégier la voie orale et d'administrer les antalgiques de manière préventive, pas uniquement au moment de la survenue de la douleur.

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, il est recommandé d'utiliser la morphine par voie injectable, sous-cutanée ou intraveineuse, si le malade dispose d'une chambre d'injection implantable ou d'un cathéter veineux, ou de passer au fentanyl par voie transdermique (patch) ou transmuqueuse.

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).

EFFENTORA, fentanyl sous forme de comprimé gingival à dissolution rapide, est un des traitements existant des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse déjà équilibrées par de la morphine orale ou tout autre opioïde du palier III de l'OMS.

4.3. Population-cible

Il s'agit de l'ensemble des patients recevant un traitement morphinique de fond pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse et souffrant d'ADP.

La société Louis Harris mène depuis plusieurs années une enquête dans le domaine de la Cancérologie. En France, on peut estimer qu'environ 400 000 personnes sont suivies pour un cancer dans l'ensemble des établissements privés et publics (Etude cancérologie 1999 – Harris Medical International).

D'après une étude prospective sur un échantillon de 605 patients atteints de cancer¹⁰, 57% (soit 228 000) ont des douleurs, dont environ 27% (soit 61 560) sont pris en charge par un traitement morphinique de fond.

Les données issues de cette étude ont été confirmées dans les mêmes proportions avec l'Enquête Européenne sur la Douleur Cancéreuse (EPIC) réalisée en 2007 sur 642 patients ayant un cancer interrogés. Parmi eux, 62% ont déclarés présenter des douleurs. Et parmi les patients traités, seulement 27 % prenaient un opioïde fort pour contrôler leur douleur.

Enfin, les accès douloureux paroxystiques concernent à peu près 65 % des patients traités par un traitement morphinique pour douleurs chroniques d'origine cancéreuses¹¹. Sur ces bases, la population cible d'EFFENTORA en France peut être estimée à environ 40 000 patients par an.

En pratique, il s'agit sans doute d'une population cible maximale dans la mesure où EFFENTORA peut poser des problèmes d'administration chez certains patients présentant notamment les co-morbidités suivantes : mucite, lésions bucco-gingivales, asthénie, vomissements, troubles cognitifs, etc. ... On ne dispose pas de données sur la fréquence de ces co-morbidités.

¹⁰ Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *BMJ*. 1995 Apr 22;310(6986):1034-7

¹¹ Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics.. *Pain*. 1990 Jun;41(3):273-81.

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.4.1 Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

4.4.2 Taux de remboursement : 65%.