



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 janvier 2010

INSTANYL 50 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

B/1 flacon (10 doses) – (CIP : 397 118 7)

INSTANYL 100 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

B/1 flacon (10 doses) – (CIP : 397 119 3)

INSTANYL 200 microgrammes/dose, solution pour pulvérisation nasale

B/1 flacon (10 doses) – (CIP : 397 120 1)

LABORATOIRES NYCOMED FRANCE

Fentanyl (citrate de)

Code ATC : N02AB03

Stupéfiant.

Prescription limitée à 28 jours, délivrance fractionnée de 7 jours maximum.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par arrêté du 31 mars 1999.

Date de l'AMM : 20 juillet 2009 (procédure centralisée – pays rapporteur : France)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fentanyl (citrate de)

1.2. Originalité

Il s'agit d'une nouvelle forme galénique permettant une administration de fentanyl par voie nasale. INSTANYL se présente sous la forme d'un flacon pulvérisateur délivrant à chaque prise une dose de fentanyl de 50, 100 ou 200 microgrammes selon la présentation, absorbée à travers la muqueuse nasale.

1.3. Indication

« INSTANYL est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes 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 par jour de morphine par voie orale, au moins 25 microgrammes par heure de fentanyl transdermique, au moins 30 mg par jour d'oxycodone, au moins 8 mg par jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine. »

1.4. Posologie

« Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer. Les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'utilisation abusive du fentanyl.

La posologie de chaque patient doit être déterminée individuellement pour obtenir un effet analgésique approprié avec le minimum d'effets indésirables. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant la phase de titration. L'augmentation de la dose nécessite l'intervention d'un professionnel de santé.

Au cours des essais cliniques, la dose d'INSTANYL pour le traitement des accès douloureux paroxystiques a été indépendante de la dose quotidienne du traitement de fond opioïde.

Dose quotidienne maximale : traitement de quatre épisodes d'accès douloureux paroxystiques au maximum, avec, pour chaque accès, administration de deux doses au maximum, à au moins 10 minutes d'intervalle.

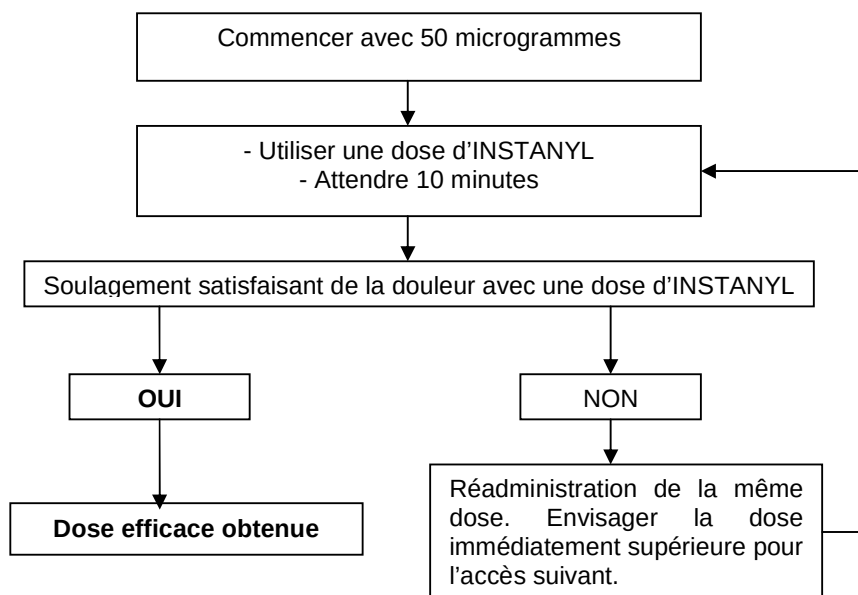
Lors de la titration et du traitement d'entretien, les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par INSTANYL.

Titration de la dose :

Avant de déterminer la dose d'INSTANYL, la douleur de fond doit être contrôlée par un traitement opioïde chronique et les patients concernés ne doivent pas présenter plus de 4 accès douloureux paroxystiques par jour.

Méthode de titration :

La posologie initiale doit être d'une dose de 50 microgrammes dans une narine, avec augmentation, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (50, 100 et 200 microgrammes). Si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue, la même dose peut être réadministrée au plus tôt au bout de 10 minutes. Chaque étape de la titration (chaque dose) doit être évaluée lors de plusieurs accès douloureux paroxystiques.



Traitement d'entretien :

Une fois la dose efficace déterminée en suivant les étapes ci-dessus, les patients doivent continuer d'utiliser cette dose d'INSTANYL. Si le soulagement de la douleur n'est pas satisfaisant, il est possible de réadministrer la même dose au plus tôt au bout de 10 minutes.

Ajustement de la dose :

En règle générale, la dose d'entretien d'INSTANYL doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès douloureux paroxystiques consécutifs requiert plus d'une dose (une pulvérisation nasale) par accès.

Si le patient présente régulièrement plus de 4 accès douloureux paroxystiques par 24 heures, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du traitement opioïde de fond.

Si les effets indésirables sont intolérables ou persistants, la dose doit être réduite ou un autre analgésique doit être utilisé en remplacement d'INSTANYL.

Arrêt du traitement :

Le traitement par INSTANYL doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement de la douleur 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 ; en effet, une diminution progressive de la dose des opioïdes est nécessaire pour éviter le risque d'apparition de symptômes liés à un sevrage brutal.

Mode d'administration :

INSTANYL est destiné à l'utilisation par voie nasale [...]. »

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

Spécialités strictement comparables :

Il n'existe pas de spécialité strictement comparable.

Spécialités non strictement comparables partageant la même indication :

Il s'agit des spécialités de fentanyl agissant par voie transmuqueuse buccale indiquées dans le traitement des ADP liés au cancer :

- **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.
- **EFFENTORA** 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, comprimé gingival.

Autres spécialités non strictement comparables :

Il s'agit des 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

Le développement clinique d'INSTANYL chez l'adulte repose sur :

- Une étude de recherche de dose (FT-001-IN) et une étude pharmacocinétique (FT-016-IM). Ces études ne seront pas détaillées dans le présent avis.
- Deux études de phase III contrôlées randomisées d'efficacité et de tolérance (FT-017-IM et FT-018-IM) *versus* placebo.
- Une étude de phase III contrôlée randomisée *versus* comparateur actif (FT-019-IM).

3.1. EFFICACITE

L'efficacité d'INSTANYL a été évaluée au cours des 3 études randomisées de phase III résumées dans le tableau 1 :

Tableau 1 : synthèse des études randomisées de phase III

Nom de l'étude lieu	Méthode	Comparateurs Effectifs (randomisés, ITT)	Critère principal d'efficacité
FT-017-IM multicentrique	Phase III – contrôlée, randomisée, croisée, double-aveugle	Versus placebo N = 152	Différence d'intensité douloureuse à T=10 minutes (PID ₁₀) suivant l'administration par rapport à l'intensité de la douleur initiale.
FT-018-IM multicentrique	Phase III – contrôlée, randomisée, croisée, double-aveugle	Versus placebo N = 120	Différence d'intensité douloureuse à T=10 minutes (PID ₁₀) suivant l'administration par rapport à l'intensité de la douleur initiale.
FT-019-IM multicentrique	Phase III – contrôlée, randomisée, croisée, en ouvert	Versus ACTIQ N = 139	Proportion de patients qui ont eu un délai de soulagement significatif plus court après traitement par INSTANYL.

3.1.1. Etudes de phase III versus placebo

Etude FT-017-IM

Objectifs : en objectif principal, évaluer l'efficacité d'INSTANYL dans le traitement des ADP, et en objectif secondaire, évaluer la relation entre la dose d'INSTANYL et la dose du traitement de fond par opioïdes administré à dose stable.

Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée croisée en double aveugle *versus* placebo.

Critères d'inclusion

L'étude a été conduite chez des patients atteints de cancer de 18 ans ou plus, traités par opioïdes en traitement de fond à doses stables équivalentes à 60-500 mg de morphine orale ou à 25-200µg/heure de fentanyl transdermique. Le traitement de fond devait être stable et contrôler la douleur en-deçà d'un seuil défini par un score ≤ 4 sur une échelle d'évaluation de 11 items (de 0 à 10). Ces patients devaient avoir au moins 3 ADP par semaine mais pas plus de 4 par jour et durant habituellement plus de 15 minutes ; ils devaient avoir une espérance de vie estimée à au moins 3 mois.

Les principaux critères de non-inclusion étaient des antécédents d'abus de drogue, une grossesse, une insuffisance hépatique sévère, un traitement susceptible de modifier la douleur ou la réponse au traitement antalgique, une radiothérapie faciale, un traitement par voie nasale, une pathologie nasale susceptible de contre-indiquer l'utilisation d'INSTANYL.

Critère principal d'évaluation

- différence de l'intensité douloureuse (*Pain Intensity Difference*) à 10 minutes (PID₁₀) après la première bouffée évaluée sur une échelle à 11 points. Pour cela, l'évaluation de l'intensité douloureuse (PI) a été consignée sur un auto-agenda.

Critères secondaires

- Somme des intensités douloureuses dans l'intervalle 0 – 60 minutes (SPID₀₋₆₀)
- Impression générale (GI) à partir d'une EVA à 5 points (0=mauvaise, 1= moyenne, 2= bonne, 3= très bonne, 4= excellente) à 60 minutes.

Les traitements

Le traitement consistait en une pulvérisation dans une narine ; si la première pulvérisation n'apportait pas un soulagement suffisant après 10 minutes, une seconde pulvérisation pouvait être réalisée dans l'autre narine. En cas d'inefficacité du traitement, les patients pouvaient avoir recours à un traitement de secours, 20 minutes après la première prise du traitement à l'étude.

Les patients ne devaient traiter qu'un seul ADP par jour. Les 8 ADP devaient être successivement traités par l'un des traitements à l'étude.

Résultats

Au total, 152 patients ont été inclus en ITT.

Quatorze patients ont interrompu prématurément l'étude, en raison d'un événement indésirable (8 patients), d'une mauvaise adhésion au protocole (3 patients), ou pour une autre raison, à savoir douleur contrôlée par le traitement de fond et les traitements habituels, moins de 8 épisodes durant 8 semaines, problème de tolérance (3 patients).

Des 152 patients de l'analyse ITT, 80 étaient des hommes (52,6%), les patients étaient âgés en moyenne de 62 ans (35 à 79 ans).

Les pathologies les plus fréquentes étaient un cancer du poumon/appareil respiratoire (23 patients, 15,1%), du colon/rectum (21 patients, 13,8%), du sein (19 patients, 12,5%), du pancréas (16 patients, 10,5%), de l'appareil génital chez la femme (17 patients, 11,2%). Le traitement de fond était le plus souvent du fentanyl (89 patients, 58,6%) ou de la morphine (65 patients, 42,8%).

Résultats sur l'intensité de la douleur

scores d'intensité de la douleur	Placebo	INSTANYL 50 µg	INSTANYL 100 µg	INSTANYL 200 µg
A T ₀	6,13	6,21	6,18	6,19
A T _{10 min}	4,74	4,39	3,96	3,54

L'analyse du score PID₁₀ après la première pulvérisation du traitement démontre que toutes les doses d'INSTANYL ont été significativement plus efficaces sur le soulagement de la douleur que le placebo (score moyen variant de 1,82 à 2,65 pour les différentes doses d'INSTANYL et de 1,41 pour le placebo, p<0,001 vis à vis de chaque dose d'INSTANYL). Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résumé des scores PID₁₀ en fonction du traitement

PID ₁₀	placebo	INSTANYL 50µg	INSTANYL 100µg	INSTANYL 200µg
n	146	148	149	148
Moyenne	1,41	1,82	2,23	2,65
Déviati on standard	1,326	1,427	1,506	1,766
Médiane (min, max)	1,0 (-0,5 ; 6,0)	1,5 (-1,0 ; 6,0)	2,0 (0,0 ; 7,5)	2,5 (0,0 ; 7,0)
Moyenne (LS)	1,29	1,70	2,10	2,53
IC 95%	(1,01 ; 1,57)	(1,42 ; 1,98)	(1,82 ; 2,38)	(2,25 ; 2,81)
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Différence par rapport au placebo				
Moyenne (LS)		0,41	0,81	1,24
IC 95%		(0,17 ; 0,64)	(0,57 ; 1,04)	(1,01 ; 1,48)
p		<0,001	<0,001	<0,001

LS : last square, moindres carrés

Il n'a pas été observé de relation entre la dose du traitement opioïde de fond et la réponse à INSTANYL mesurée par le score PID₁₀, quelle que soit la dose d'INSTANYL utilisée. (cf. tableau 3).

Tableau 3 : Résumé des scores PID₁₀ en fonction du traitement de fond

Niveau de dose du traitement opioïde en traitement de fond	placebo	INSTANYL 50µg	INSTANYL 100µg	INSTANYL 200µg
Bas (≤75 mg/j)				
n	95	97	98	98
Moyenne	1,36	1,89	2,41	2,81
Déviati on standard	1,237	1,351	1,364	1,724
Médiane (min, max)	1,0 (-0,5 ; 4,5)	2 (-1,0 ; 6,0)	2,5 (0 ; 5)	2,5 (0,0 ; 7,0)
Moyen (>75, ≤200mg/j)				
n	45	45	45	44
Moyenne	1,68	1,97	2,23	2,80
Déviati on standard	1,53	1,45	1,66	1,75
Médiane (min ; max)	1,5 (0 ; 6)	1,5 (0 ; 5)	2 (0 ; 7,5)	3 (0 ; 7)
Haut (> 200 mg/j)				
Moyenne	1,29	1,68	2,25	2,77
Déviati on standard	1,481	1,399	1,629	1,830
Médiane (min ; max)	0,8 (0 ; 5)	1,5 (0 ; 4,5)	2,5 (0 ; 4,5)	3,5 (0 ; 5,5)

Sur les critères secondaires, le score SPID₀₋₆₀ a été de 2,02 après prise du placebo et après traitement par INSTANYL de 2,64 (pour la dose 50 µg), 3,10 (pour la dose 100 µg), et 3,53 (pour la dose 200 µg) ; p<0,001 pour chaque dose *versus* placebo.

Pour le score d'impression générale de l'efficacité à la 60^{ème} minute, une réponse liée à la dose d'INSTANYL a été observée : le score moyen était significativement plus élevé chez les patients traités par INSTANYL : 1,32 (pour la dose 50 µg) ; 1,57 (pour la dose 100 µg) et 1,90 (pour la dose 200 µg) que chez ceux ayant pris un par placebo (0,96) ; p<0,001 pour toutes les doses d'INSTANYL.

Etude FT-018-IM

Objectif : montrer l'efficacité de doses d'INSTANYL 50, 100 ou 200 µg après titration sur les ADP des patients chez des patients atteints de cancer, ainsi que la tolérance à long terme.

Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude contrôlée randomisée croisée en double aveugle *versus* placebo.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a conduit à un effectif d'au moins 100 patients.

- Phase de titration : La recherche de la dose efficace devait commencer par 50 µg jusqu'à un maximum de 200 µg. La dose efficace était atteinte lorsque trois épisodes d'ADP sur quatre avaient été soulagés (une ou deux bouffées) c'est à dire: 1) pas de nécessité de traitement de recours analgésique dans les 60 minutes suivant la 1^{ère} pulvérisation ; 2) un score ≥2 (« bonne ») sur l'EVA évaluée par le patient 60 minutes après la première bouffée ; 3) pas d'effet indésirable.

Si deux ADP étaient traités sans succès, le patient devait passer à la dose supérieure. Si après 4 phases de titration, la dose efficace n'était pas identifiée, le patient sortait de l'étude.

- Période de double aveugle de phase II : les patients ont reçu la dose efficace d'INSTANYL identifiée dans la phase de titration et les patients ont été traités pour 8 ADP (6 par INSTANYL et 2 par placebo)

- Phase III: les patients ont été suivi en ouvert, pour évaluer la tolérance à long terme.

Critères d'inclusion :

Ont participé à cet essai les patients qui ont reçu au moins une dose d'INSTANYL dans le cadre de l'étude de pharmacocinétique FT-016-IM ou de l'étude FT-017-IM. Ces patients de 18 ans ou plus étaient atteints de cancer, traités par opioïdes en traitement de fond à doses stables équivalentes à 60-500mg de morphine orale ou à 25-200 µg/heure de fentanyl transdermique. Le traitement de fond devait être stable et contrôler la douleur en deçà d'un seuil léger défini par un score ≤ 4 sur une échelle numérique de 11 items de 0 à 10. Ces patients devaient avoir au moins 3 ADP par semaine mais pas plus de 4 par jour et durant habituellement plus de 15 minutes.

Les principaux critères de non-inclusion étaient des antécédents d'abus de drogue, une grossesse, une insuffisance hépatique sévère, un traitement susceptible de modifier la douleur ou la réponse au traitement antalgique, une radiothérapie faciale, un traitement par voie nasale, une pathologie nasale susceptible de contre-indiquer l'utilisation d'INSTANYL.

Critères principal et secondaires d'évaluation

Idem à ceux de l'étude FT-017-IM

Traitements de l'étude :

Un total de 8 accès devaient être traités pendant l'étude, 2 par le placebo et 6 par la dose d'INSTANYL déterminée au cours de la phase de titration.

Le traitement consistait en une pulvérisation dans une narine. Si la première pulvérisation du traitement de l'étude n'apportait pas un soulagement suffisant après 10 minutes, une seconde pulvérisation pouvait être administrée dans l'autre narine. En cas d'inefficacité du traitement les patients pouvaient avoir recours à un traitement de secours, 20 minutes après la première prise du traitement à l'étude.

Les patients ne devaient traiter qu'un seul ADP par jour. Dans la phase de poursuite de l'essai en ouvert, le patient recevait la quantité suffisante pour 1 mois de traitement à la dose définie.

Les phases de titration et d'évaluation de l'efficacité ont duré 3 semaines chacune, puis la phase de tolérance a duré 10 mois après l'inclusion du dernier patient.

Résultats

Parmi les 119 patients entrés dans la phase de titration, sept patients ont interrompu l'étude à ce stade (5 pour un événement indésirable et 2 pour un retrait du consentement) et un patient a été randomisé sans avoir eu une titration de la dose. Sur les 112 patients ayant bénéficié de la titration, 108 (96%) ont obtenu la dose efficace ; 17 patients ont été titrés à 50 µg, 51 patients à 100 µg et 44 patients à 200 µg.

Au total, 113 patients ont été randomisés dans l'étude. De ces 113 patients, 2 ont été exclus de l'analyse en intention de traiter (ITT), l'un pour événement indésirable et l'autre pour retrait du consentement.

Il y a eu 56 hommes et 55 femmes. La moyenne d'âge a été de 60,6 ans [35-79]. Le poids moyen des patients a été de 70,3 kg (48 à 106 kg) pour les hommes et de 65,3 kg (40 à 130 kg) pour les femmes. Les pathologies les plus fréquentes étaient un cancer du sein (18 patients, 16,2%), un cancer du poumon ou de l'appareil respiratoire (15,3%), un cancer du colon/rectum (12,6%), un cancer de l'appareil génital chez la femme (10,8%). A l'inclusion, le traitement de fond était le plus souvent du fentanyl (54,1%) et la morphine (45,9%).

Résultats d'efficacité :

De ces 111 patients, 110 ont complété la phase en double aveugle (1 patient ayant interrompu l'essai en raison d'un événement indésirable) parmi lesquels 108 ont poursuivi l'étude dans sa phase en ouvert. Toutes les doses d'INSTANYL ont mené à des scores PID_{10} compris entre 2 à 2,74, supérieurs à ceux du placebo (1,28), $p < 0,001$. La différence du score PID_{10} versus placebo a été de 1,26 (moyenne des moindres carrés), ($p < 0,001$, $IC_{95\%} = [1,03-1,48]$), cf. tableau 4.

Tableau 4 : Résumé des scores PID₁₀ selon le traitement reçu (ITT)

	placebo	INSTANYL Dose ajustée
n	110	111
Moyenne	1,28	2,56
Déviation standard	1,447	1,378
Médiane (min, max)	1,0 (-1,0 ; 6,0)	2,8 (-0,5 ; 5,3)
Moyenne (LS)	1,10	2,36
IC 95%	(0,84 ; 1,36)	(2,16 ; 2,56)
p	<0,001	<0,001
Différence par rapport au placebo		
Moyenne (LS)		1,26
IC 95%		(1,03 ; 1,48)
p		<0,001

LS : last square, moindres carrés, IC : intervalle de confiance

Sur les critères secondaires, le score GI moyen à 60 minutes a été de 1,87 pour toutes les doses d'INSTANYL combinées et de 0,94 pour le placebo (IC : 0,77-1,08), $p < 0,001$.

Le score SPID₀₋₆₀ a été supérieur pour les doses combinées d'INSTANYL en comparaison au placebo ($p < 0,001$).

Au moment de l'analyse (4 mois après l'inclusion du dernier patient), 15 patients poursuivaient l'étude, 93 l'avaient interrompue dont 49 en raison d'un événement indésirable.

3.1.2. Etude de phase III versus comparateur actif : FT-019-IM

Objectif

L'objectif principal de l'étude était de comparer l'efficacité d'INSTANYL (après titration à dose efficace) à celle d'ACTIQ (fentanyl administré par voie orale transmuqueuse titré à dose efficace) dans le traitement des ADP, chez des patients ayant un cancer et recevant un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques dues à leur cancer.

Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude contrôlée (*versus* comparateur actif) randomisée croisée, conduite en ouvert, qui s'est déroulée en 5 phases successives :

- **phase de tolérance initiale** (N=196) avec une dose de 50 µg d'INSTANYL puis randomisation dans un des deux groupes (N=139) : séquence INSTANYL-ACTIQ ou séquence ACTIQ-INSTANYL ;

- **phase de titration 1** ouverte visant à déterminer la dose efficace du Traitement 1 (ACTIQ ou INSTANYL selon la séquence) ; cette dose a été définie comme la dose permettant de traiter avec succès (par 1 ou 2 pulvérisations / 1 ou 2 comprimés) 3 ADP sur 4. Un succès était défini par l'absence de recours à un traitement de secours dans les 60 minutes suivant la première administration, une évaluation globale de l'efficacité par le patient jugée « bonne » à la 60^{ème} minute et une absence d'événement indésirable sévère.

Pour INSTANYL, la titration a débuté à la dose de 50 µg. Si deux ADP étaient traités sans succès, alors le patient devait passer à la dose supérieure. Si aucune des 3 doses étudiées n'était efficace, le patient était sorti de l'essai.

- **phase ouverte d'évaluation d'efficacité 1** du Traitement 1 mesurée par le traitement de 6 ADP.

- **phase ouverte de titration 2** pour le Traitement 2 (identique à la phase de titration 1)

- **phase d'évaluation ouverte d'efficacité 2** du Traitement 2 mesurée par le traitement de 6 ADP.

Critères d'inclusion :

- Patients adultes de plus de 18 ans ayant un cancer à l'origine de douleurs chroniques et d'accès douloureux paroxystiques ;
- Etat stabilisé avec une espérance de vie ≥ 3 mois ;
- Traitement de fond par des morphiniques (60 à 500 mg de morphine *per os* par jour ou 25 à 200 μg de fentanyl par heure en dispositif transdermique) contrôlant la douleur en deçà d'un score ≤ 4 sur une échelle visuelle analogique (EVA¹) ;
- Minimum de 3 ADP par semaine et maximum de 4 ADP par jour.

Critères de non inclusion :

- Intolérance aux opiacés ;
- Grossesse ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Antécédents d'abus médicamenteux aux opiacés ;
- Patients ayant reçu avant le début de l'étude un traitement qui aurait pu modifier le degré de douleur ou la réponse à l'analgésie pendant l'étude ;
- Radiothérapie faciale ;
- Autre traitement par voie nasale ;
- Pathologie nasale susceptible de contre-indiquer l'utilisation d'INSTANYL.

Traitement :

Selon les critères d'inclusion, les patients pouvaient avoir jusqu'à 4 ADP par jour traités par les médicaments évalués dans cette étude.

Le traitement par INSTANYL consistait en une pulvérisation dans une narine. Si la première pulvérisation du traitement de l'étude n'apportait pas un soulagement suffisant après 10 minutes, une seconde pulvérisation pouvait être faite dans l'autre narine. En cas d'inefficacité du traitement les patients pouvaient avoir recours à un traitement de secours, 20 minutes après la première prise du traitement à l'étude.

Le traitement par ACTIQ consistait en la prise d'un comprimé. Si ce premier comprimé n'apportait pas de soulagement suffisant après 30 minutes, un second comprimé pouvait être pris. Si le soulagement n'était pas suffisant après 60 minutes, les patients pouvaient avoir recours à un traitement de secours (ce temps pouvait être réduit à 45 minutes si un seul comprimé d'ACTIQ avait été consommé).

Critères de jugement :

Le délai d'apparition d'un soulagement significatif a été mesuré par le patient à l'aide d'un chronomètre, déclenché au moment de la pulvérisation nasale d'une dose d'INSTANYL ou lors de la prise d'un comprimé d'ACTIQ et arrêté dès l'apparition d'un soulagement significatif, après si besoin prise d'une seconde dose.

L'intensité de la douleur a été évaluée lors de chaque ADP à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA)¹ à différents temps (en minutes) T_0 , T_5 , T_{10} , T_{15} , T_{20} , T_{30} , T_{60} .

Les différences d'intensité douloureuse (PID) 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 initiale enregistrée à T_0 .

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

Critère principal de jugement : Pourcentage de patients présentant un délai significatif de soulagement de la douleur plus court après traitement par INSTANYL (délai chronométré par le patient sans consignes particulières à partir de l'administration à T₀) que par ACTIQ.

Critères secondaires :

- PID₁₀ : différence d'intensité douloureuse à 10 minutes par rapport à la douleur initiale (T₀) ;
- PID₃₀ : différence d'intensité douloureuse à 30 minutes par rapport à la douleur initiale (T₀) ;
- SPID₀₋₁₅ : somme des différences d'intensité douloureuse aux différents temps jusqu'à 15 minutes ;
- SPID₀₋₆₀ : somme des différences d'intensité douloureuse aux différents temps jusqu'à 60 minutes ;
- Délai de réduction de 50% du score d'intensité douloureuse ;
- Evaluation générale de l'efficacité à 60 minutes (échelle verbale de 5 items : mauvaise, moyenne, bonne, très bonne, excellente) ;
- Facilité d'administration (échelle verbale de 5 items : très facile, facile, « ok », difficile, très difficile) ;
- Préférence du patient.

Méthode statistique :

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 85 patients avec les éléments suivants : analyse bilatérale, $\alpha=0,05$, IC=95%, hypothèse d'un pourcentage *a priori* de patients ayant un soulagement significatif de la douleur plus rapide de 70% dans le groupe INSTANYL et de 30% dans le groupe ACTIQ, taux de sortie d'étude de 25%.

L'hypothèse nulle était qu'il n'y a pas de différence entre les pourcentages de patients ayant un délai significatif de soulagement de la douleur entre les deux groupes.

Résultats

Sur les 196 patients sélectionnés lors de phase de pré inclusion, 139² ont été randomisés et inclus dans l'analyse en ITT : 71 patients ont été inclus dans la séquence INSTANYL-ACTIQ et 68 dans la séquence ACTIQ-INSTANYL.

Un total de 577 ADP ont été traité par INSTANYL et 577 par ACTIQ. Les ADP traités par INSTANYL ont nécessité en moyenne 1,6 pulvérisation et ceux traités par ACTIQ ont nécessité 1,3 comprimé. Le recours au traitement de secours a été nécessaire pour 28 ADP traités par ACTIQ (4,9%) et pour 45 ADP traités par INSTANYL (7,8%, le plus souvent avec le dosage à 200 µg).

Le traitement de fond a été le plus souvent du fentanyl transdermique (54%) et de la morphine per os (26%), avec une dose médiane de 180 mg équivalent-morphine par jour à la fin des 2 épisodes de titration.

Pour chaque patient, 12 ADP ont été traités pendant l'étude, 6 par la dose d'INSTANYL déterminée au cours de la phase de titration d'INSTANYL (50, 100 ou 200µg) et 6 par la dose d'ACTIQ déterminée au cours de la phase de titration d'ACTIQ (200, 400, 600, 800, 1200 ou 1600µg).

Sorties de la phase randomisée de l'étude : 24/71 dans le groupe INSTANYL/ACTIQ et 29/68 dans le groupe ACTIQ/INSTANYL. Les principales raisons en ont été : échec lors d'une phase de titration, événement indésirable, retrait du consentement.

Résultats sur le critère principal :

² 57 patients non randomisés en raison notamment d'un événement indésirable, d'un traitement de fond non stabilisé, décès ou retrait de consentement.

Les délais de soulagement obtenus chez les 139 patients (ITT) sont résumés dans le *Tableau 5* :

Tableau 5 : Délais médians intra-patient de survenue d'un soulagement significatif (valeurs censurées^a, population en ITT)

	INSTANYL/ACTIQ (n=71)			ACTIQ/INSTANYL (n=68)			TOTAL (n=139)		
	INST	ACTIQ	Différence	INST	ACTIQ	Différence	INST	ACTIQ	Différence
n	60	47	-	41	53		101	100	-
n manquantes	11	24	-	27	15		38	39	-
Temps exprimés en minutes									
Minimum	2,0	1,0	-	2,7	3,0	-26,9	2,0	1,0	-
Médiane	10,2	18,3	5,6	11,5	15,0	2,5	10,6	15,7	4,3
Maximum	60,0	45,0	-	37,5	60,0	37,5	60,0	60,0	-

^a : les temps ont été censurés à 60 minutes si un traitement de secours était pris dans les 60 minutes suivant la prise du traitement de l'étude et avant qu'un soulagement significatif ne soit enregistré ou si le délai de soulagement significatif était supérieur à 60 minutes.

INST : INSTANYL

Un soulagement significatif a été ressenti par les patients dès 10,6 minutes en moyenne avec INSTANYL *versus* 15,7 minutes avec ACTIQ. Dans les deux séquences, le soulagement a été plus précoce avec INSTANYL mais l'ordre des séquences a pu influencer les temps rapportés par les patients. En effet on observe un temps médian d'apparition du soulagement supérieur (5,6 minutes *versus* 2,5 minutes) quand INSTANYL est administré en premier. Cependant, aucune analyse statistique n'est fournie sur ces différences de délai de soulagement de la douleur.

Comme l'indique le tableau 6, un total de 65,7% des patients ont un soulagement plus rapide après traitement par INSTANYL qu'avec ACTIQ. Cette différence est statistiquement significative : $p < 0,001$, IC95% = [57,1 ; 73,6].

Tableau 6 : Pourcentage de patients ayant un soulagement de la douleur significatif plus rapide avec INSTANYL.

Traitements	Nombre de patients analysés	Soulagement plus rapide avec INSTANYL	IC95%	p*
Total	137	65,7%	(57,1;73,6)	<0,001
Séquence de traitement				
INSTANYL/ACTIQ (n=71)	71	66,2%	(54,0 ; 77,0)	0,009
ACTIQ/INSTANYL (n=68)	66	65,2%	(52,4 ; 76,5)	0,019

* : p bi-latéral calculé avec un test binominal exact avec un pourcentage de patients de patients traités par INSTANYL présentant un soulagement plus rapide de 50%.

Résultats sur les critères secondaires :

Au moment de l'administration (T_0) des traitements à l'étude, les scores d'intensité de la douleur étaient en moyenne de 6,36 avant traitement par INSTANYL et 6,37 avant traitement par ACTIQ.

Différence d'intensité de la douleur à la 10^{ème} minute (PID₁₀)³

³ Différence analysée selon un modèle linéaire mixte incluant les variables d'ajustement (modèle des moindres carrés) suivantes : traitement (ACTIQ ou INSTANYL), pays, intensité de la douleur initiale, déviation de l'intensité de la douleur par rapport à la douleur moyenne initiale, période de l'étude (phase 1 ou 2).

La différence moyenne du score était de 2,39 après traitement par INSTANYL, et de 1,10 après traitement par ACTIQ. Pour la comparaison des deux traitements, la moyenne ajustée par le modèle de cette différence (INSTANYL – ACTIQ) a été de 1,19, cette différence est significative ($p < 0,001$, IC : [1,04 ; 1,34]) et cliniquement pertinente dans le groupe INSTANYL en raison d'une diminution du score EVA > 2 .

Différence d'intensité de la douleur à la 30^{ème} minute (PID₃₀)⁴

La différence moyenne du score a été de 4,54 après traitement par INSTANYL, et de 3,69 après traitement par ACTIQ. Pour la comparaison des deux traitements, la moyenne ajustée par le modèle de cette différence (INSTANYL – ACTIQ) a été de 0,76, cette différence est significative : $p < 0,001$, IC : [0,62 ; 0,90].

Somme des différences des scores d'intensité de la douleur à 15 et 60 minutes

La différence moyenne du SPID₀₋₁₅ a été de 1,77 après traitement par INSTANYL, et de 0,85 après traitement par ACTIQ. Pour la comparaison des deux traitements, la moyenne ajustée par le modèle de la différence entre les deux traitements (INSTANYL – ACTIQ) a été de 0,82, différence significative : $p < 0,001$, IC : [0,72 ; 0,92].

La différence moyenne du SPID₀₋₆₀ a été de 3,85 après traitement par INSTANYL et de 3,06 après traitement par ACTIQ. Pour la comparaison des deux traitements, la moyenne ajustée par le modèle de la différence entre les deux traitements (INSTANYL – ACTIQ) a été de 0,70, différence significative : $p < 0,001$, IC : [0,60 ; 0,80].

Délai de réduction de 50% du score d'intensité de la douleur

Le temps médian d'obtention d'une réduction de 50% du score de la douleur a été de 15 minutes après traitement par INSTANYL et de 30 minutes après traitement par ACTIQ. La différence entre les deux traitements chez les patients qui ont complété les deux séquences de traitement a été de 5 minutes.

Le pourcentage de patients, ayant eu un délai de soulagement de la douleur de 50% plus rapide après traitement par INSTANYL a été de 60,9%. Ils sont 24,3% à ressentir un soulagement plus rapide après un traitement par ACTIQ. Cette différence est significative.

Facilité d'utilisation et préférence des patients

Les patients ont jugé l'utilisation d'INSTANYL significativement plus facile que celle d'ACTIQ. Au total, 77,4% des patients ont préféré le traitement par INSTANYL et 22,6% ont préféré ACTIQ ; 86 patients ont complété les deux séquences de traitement et 2 patients n'ont émis aucune préférence. Cette différence est significative.

Impression générale de l'efficacité

Le score d'impression générale de l'efficacité a été de 2,2 après traitement par INSTANYL et de 2,1 après traitement par ACTIQ. Pour la comparaison des deux traitements, la moyenne ajustée par le modèle de la différence entre les deux traitements (INSTANYL – ACTIQ) a été de 0,2, cette différence est significative : $p < 0,001$, IC : [0,1 ; 0,2].

Le caractère ouvert de l'étude ainsi que le possible effet séquence ne permettent pas de conclure avec un haut niveau de preuve.

3.1.3. Autres données d'efficacité

Le laboratoire a fourni une comparaison indirecte dont l'objectif était de comparer INSTANYL aux autres traitements disponibles pour soulager les ADP liés au cancer de l'adulte recevant déjà un traitement de fond par opiacés. Celle-ci a été conduite pour évaluer la quantité d'effet d'INSTANYL par rapport aux autres traitements des ADP (EFFENTORA, ACTIQ, ABSTRAL et morphine à libération immédiate, par voie orale⁴). Les bases de données interrogées ont été Medline, Embase, BIOSIS. Les études randomisées, contrôlées en langues anglaise, suédoise, allemande, française, néerlandaise, danoise ayant étudié INSTANYL ont été incluses. De plus, les études FT 017-IM, FT-018-IM et FT-019-IM ont été aussi incluses a priori. La qualité des études a été évaluée à l'aide du questionnaire de Jadad. Les résultats de ces études ont fait l'objet d'une comparaison mixte (« *mixed treatment comparison* », MTC), la comparaison a été effectuée avec une méthode statistique de type Bayésien.

⁴ A signaler qu'il ne s'agit pas de la même indication *stricto sensu*

En plus des deux études FT-018-IM et FT-019-IM, 4 études contrôlées randomisées ont pu être incluses dans cette comparaison. Toutes les études présentaient une méthodologie et des critères d'inclusion comparables, les caractéristiques des patients étaient également similaires. Cependant, la différence d'intensité de la douleur (PID) a été étudiée à des temps d'évaluation différents selon les études.

Cette analyse a montré que de tous les traitements étudiés, INSTANYL entraînait la plus importante réduction de la douleur par rapport au placebo. En effet, la PID_{15} (moyenne $\pm$ IC 95%) par rapport au placebo a été pour INSTANYL de 1,66 (1,38 ; 1,95), elle a été de 0,51 (0,29 ; 0,73) pour EFFENTORA et de 0,42 (0,04 ; 0,79) pour ACTIQ ; la morphine orale à libération immédiate a montré une réduction de l'intensité de la douleur comparable à celle du placebo avec une différence par rapport au placebo de 0,00 (-0,61 ; 0,60).

Si les techniques statistiques de cette comparaison indirecte sont recevables, l'analyse de la qualité des essais inclus et du niveau de preuve de leurs résultats est incomplète. En particulier, l'utilisation du seul score de Jadad ne permet pas d'apprécier le niveau de preuve des résultats d'un essai en cross-over. L'analyse d'un essai utilisant ce type de plan expérimental doit étudier, outre l'effet traitement et l'effet sujet, les effets période et séquence et les interactions correspondantes.

3.2. TOLERANCE

3.2.1. Données de tolérance des études de phase III

Etude FT-017-IM

Au total, 45 patients (29,6%) ont eu des événements indésirables. Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable a été similaire pour les 4 doses: 20 patients (13,5%) pour 50 µg d'INSTANYL, 13 patients (8,7%) pour 100 µg, 15 patients (10,1%) pour 200 µg et 17 patients (11,6%) pour le placebo.

Etude FT-018-IM

Au total, 99 patients (82,5%) ont eu un événement indésirable durant l'étude : 38 patients (31,9%) pendant la phase de titration, 22 patients (19,8%) pendant la phase de randomisation et 83 patients (76,9%) pendant la phase de suivi de tolérance.

L'événement indésirable le plus fréquent a été la progression néoplasique chez 62 patients (51,7%) durant les 3 phases de l'étude. Des nausées ont été rapportées par > 1% des patients. Un état dépressif a été observé chez 3 patients (2,5%) durant la phase de titration. Une anorexie et des complications induites par le cathéter ont été observées lors de la phase de tolérance chez 4 patients (3,7%).

Des événements indésirables graves ont été observés chez 5 patients (4,2%) de la phase de titration, 3 patients (2,7%) dans la phase de randomisation et 52 patients (48,1%) de la phase de tolérance. L'événement indésirable grave le plus fréquent a été la progression de la maladie néoplasique : 2 patients (1,7%) de la phase de titration, 1 patient (0,9%) de la phase de randomisation et 41 patients (38,0%) de la phase de suivi en ouvert.

Cinquante et un patients ont interrompu l'étude en raison d'un événement indésirable : 6 durant la phase de titration, 1 durant la phase en double aveugle et 44 durant la phase de suivi en ouvert. Ces chiffres incluent les patients décédés durant l'étude.

Trois patients ont interrompu l'étude en raison d'un effet indésirable : une overdose accidentelle, un vertige et une dysgueusie.

Quarante-six patients sont décédés en cours d'étude, dont aucun n'a été considéré lié au traitement : 3 décès sont survenus durant la phase de titration, un durant la phase en double-aveugle et 42 durant la phase de suivi en ouvert. La majorité des décès (42) a été attribuée à une progression de la maladie.

Etude FT-019-IM

Au total, 79 patients (56,8%) ont rapporté des événements indésirables : 56 patients (45,9%) après le traitement par INSTANYL et 41 patients (34,7%) après traitement par ACTIQ.

La plupart des événements est survenue durant la phase de titration (159 des 227 événements, 70,0%), et 70% d'entre n'étaient pas considérés liés au traitement. Parmi les patients traités par INSTANYL, 47 patients (38,5%) ont eu 90 événements durant la phase de titration et 24 patients (19,7%) ont présenté 41 événements durant la phase en double aveugle. Parmi les patients traités par ACTIQ, 33 patients (28,0%) ont eu 69 événements durant la phase de titration et 16 patients (13,6%) ont présenté 30 événements durant la phase en double aveugle.

Les événements les plus fréquents ont été les nausées, vomissements et constipation, rapportés par 16 patients (11,5%), 10 patients (7,2%) et 9 patients (6,5%).

Les nausées ont été rapportées par 10 patients après traitement par INSTANYL et 9 patients après traitement par ACTIQ ; elles ont été jugées liées au traitement dans la majorité des cas et sévères chez 3 patients.

Dix-neuf patients (13,7%) ont eu 21 événements jugés graves : 13 patients durant le traitement par INSTANYL et 6 durant le traitement par ACTIQ. L'événement le plus fréquent a été la progression de la maladie chez 5 patients durant la phase de traitement par INSTANYL.

Seize patients ont interrompu l'étude en raison d'un événement indésirable : 10 patients durant la phase de traitement par INSTANYL. Les événements les plus fréquents à l'origine des sorties d'essai ont été des nausées et vomissements (chez 3 patients chacun, 2 au cours de la phase de traitement par ACTIQ et 1 au cours de la phase de traitement par INSTANYL).

Cinq patients traités par au moins une dose de traitement de l'étude sont décédés d'une cause non liée au traitement : 4 décès sont survenus durant la phase de titration et 1 durant la phase en double aveugle (progression de la maladie).

Trente-trois patients ont eu 68 effets indésirables : 15 après le traitement par INSTANYL et 22 après celui par ACTIQ.

3.2.2. Selon le RCP

Les effets indésirables décrits par le RCP sont ceux les plus fréquemment observés avec les opiacés, à savoir :

- Fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) : somnolence, vertiges céphalées, nausées vomissements...
- Peu fréquents ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$) : hypotension, constipation, sédation, dépendance, prurit...

3.2.3. Plan de Gestion de Risques

Une étude d'utilisation sera menée dans différents pays européens dont la France pour définir un profil utilisateur.

Une étude de surveillance sera menée afin de permettre d'identifier de façon précoce les occurrences inattendues dont celles liées à une utilisation abusive (« *Nose study* » : effets sur les voies nasales...).

Il est prévu, pour minimiser les risques, de fournir aux professionnels de santé et aux patients des documents d'information et d'éducation thérapeutique.

3.3. CONCLUSION

Deux études de phase III *versus* placebo ont montré un score PID_{10} supérieur avec INSTANYL qu'avec placebo. Dans une étude, la moyenne du PID_{10} a été de 1,82, 2,23 et 2,65 pour 50 µg, 100 µg et 200 µg d'INSTANYL, et de 1,41 pour le placebo (*p versus*

placebo<0,001 pour toutes les doses). Pour l'autre étude, le score PID₁₀ a été de 2,56 pour la dose ajustée d'INSTANYL et de 1,28 pour le placebo (*p versus placebo* <0,001).

Une étude de phase III d'efficacité randomisée et croisée *versus* ACTIQ a montré que 65,7% des patients ont eu un soulagement plus rapide après traitement par INSTANYL qu'après celui par ACTIQ : *p*<0,001, IC95% = [57,1 ; 73,6]. Ce pourcentage (critère principal) représentait la proportion de patients soulagés plus rapidement avec INSTANYL ; le temps de résolution a été censuré à 60 minutes.

Les limites méthodologiques (nombreuses exclusions en cours d'étude, étude réalisée en ouvert pour des raisons de différences galéniques, ...) rendent l'interprétation de cette dernière étude difficile. Les différences observées entre les deux traitements en termes de délais de soulagement n'avaient pas fait initialement l'objet d'une analyse statistique.

La plupart des événements indésirables ont été liés à la progression de la maladie. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les nausées et les vomissements.

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 (deux études versus placebo, une étude versus ACTIQ de méthodologie critiquable), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbidité et de qualité de vie pour cette spécialité.

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

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

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les données comparatives du fentanyl nasal *versus* le fentanyl administré par voie orale transmuqueuse n'ont pas permis de démontrer la supériorité d'INSTANYL par rapport au comparateur partageant la même indication ; INSTANYL 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 en première intention par l'OMS à utiliser pour traiter la douleur modérée ou

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

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 et 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. L'utilisation du fentanyl par voie transdermique (patch) ou transmuqueuse est également une alternative. Lorsque le traitement de fond par opioïdes est bien équilibré (posologie stable), des accès douloureux transitoires, spontanés 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 qui surviennent très brutalement (le paroxysme de la douleur est atteint en moins de 3 minutes) et sont de courte durée (en moyenne inférieure à 30 minutes).

INSTANYL, fentanyl sous forme de solution pour pulvérisation nasale, 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.

INSTANYL constitue une alternative aux spécialités de fentanyl agissant par voie transmuqueuse buccale. Il est notamment intéressant en cas de contre indication à l'administration orale :

- mucite et lésions bucco-gingivales (modification difficilement évaluable de l'absorption),
- état général altéré avec vomissements, asthénie, invalidité, troubles cognitifs..., symptômes fréquents dans les pathologies cancéreuses.

En revanche, l'utilisation d'INSTANYL en cas de congestion nasale est déconseillée en cas d'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal en raison d'une modification du profil d'absorption pouvant retarder et diminuer l'action analgésique. Son utilisation est contre indiquée en cas d'obstruction sévère des voies aérienne, d'épistaxis chronique ou de radiothérapie du visage.

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

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

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

bases, la population cible d'INSTANYL 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 INSTANYL peut poser des problèmes de biodisponibilité ou être contre-indiqué chez certains patients présentant notamment les co-morbidités suivantes : rhume en cas d'utilisation concomitante de vasoconstricteurs nasaux (précaution d'emploi), lésions liées à une radiothérapie de la face, épistaxis, obstruction sévère des voies aériennes (contre-indications)...

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 %.