



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

16 février 2011

**PECFENT 100 microgrammes/pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale  
B/1 flacon (CIP : 496 663-3)**

**PECFENT 100 microgrammes/pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale  
B/4 flacons (CIP : 496 665-6)**

**PECFENT 400 microgrammes/pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale  
B/1 flacon (CIP : 496 666-2)**

**PECFENT 400 microgrammes/pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale  
B/4 flacons (CIP : 496 667-9)**

**Laboratoires ARCHIMEDES PHARMA 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 : 31 août 2010 (procédure centralisée).

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Fentanyl (citrate de)

### 1.2. Indication

« Pecfent est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez l'adulte 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 ».

### 1.3. Posologie

« La posologie de Pecfent doit être augmentée jusqu'à obtention d'une dose « efficace » (phase de titration) assurant une analgésie suffisante avec un minimum d'effets indésirables (ou intolérables) sur deux traitements consécutifs d'épisodes d'accès douloureux paroxystiques. L'efficacité d'une dose donnée doit être évaluée sur la période de 30 minutes suivant son administration.

Une dose de Pecfent peut comprendre l'administration de 1 pulvérisation (doses de 100 microgrammes ou 400 microgrammes) ou de 2 pulvérisations (doses de 200 microgrammes ou de 800 microgrammes) du même dosage (soit le dosage à 100 microgrammes, soit celui à 400 microgrammes).

Les patients ne doivent pas prendre plus de 4 doses par jour. Les patients doivent attendre au moins 4 heures après une dose avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Pecfent.

#### Dose initiale :

La dose initiale de Pecfent pour traiter les épisodes d'accès douloureux paroxystiques est toujours de 100 microgrammes (une pulvérisation), y compris chez les patients traités jusqu'alors avec d'autres produits à base de fentanyl dans cette même indication.

Les patients doivent attendre au moins 4 heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique par Pecfent.

#### Méthode de titration :

Pour les besoins de la titration initiale, il devra être prescrit au patient un flacon (8 pulvérisations) de Pecfent 100 microgrammes/pulvérisation.

Dans les cas où la dose initiale prescrite de 100 microgrammes procure une analgésie insuffisante, il pourra être demandé au patient de procéder à deux pulvérisations de 100 microgrammes (une dans chaque narine) lors du prochain accès douloureux paroxystique. Si cette dose reste sans effet, on pourra prescrire au patient un flacon de Pecfent 400 microgrammes/pulvérisation en recommandant une pulvérisation de 400 microgrammes lors de l'épisode douloureux suivant. Si l'analgésie demeure insuffisante, la dose pourra être augmentée à deux pulvérisations de 400 microgrammes (une dans chaque narine).

Dès l'instauration du traitement, les patients doivent être suivis étroitement et la dose augmentée jusqu'à l'obtention de la dose efficace, confirmée sur deux épisodes consécutifs d'accès douloureux paroxystiques traités.

#### Titration chez les patients changeant de produit à base de fentanyl à libération immédiate :

Les profils pharmacocinétiques des produits à base de fentanyl à libération immédiate peuvent présenter des différences notables, pouvant être à l'origine de différences d'absorption du fentanyl (vitesse et quantité) importantes sur le plan clinique. Par conséquent, lors du relais entre deux médicaments contenant du fentanyl et indiqués dans le traitement de la douleur paroxystique, y compris les formulations nasales, il est crucial de recommencer la titration avec le nouveau produit et de ne pas remplacer le produit en gardant la même dose (même nombre de microgrammes).

#### Traitement d'entretien :

Une fois la dose efficace établie pendant la phase de titration, les patients doivent continuer à prendre cette dose sans dépasser la posologie maximale de 4 doses par jour.

#### Réajustement de la dose :

En règle générale, la dose d'entretien de Pecfent ne doit être augmentée que si la dose utilisée n'apporte pas un soulagement de la douleur satisfaisant lors de plusieurs accès consécutifs.

Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du traitement opioïde de fond si les patients présentent régulièrement plus de quatre accès douloureux paroxystiques par 24 heures.

En cas d'effets indésirables intolérables ou persistants, la dose doit être réduite ou le traitement par Pecfent remplacé par un autre analgésique.

#### Arrêt du traitement :

Pecfent doit être arrêté immédiatement si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement de la douleur chronique de fond doit être maintenu tel que prescrit.

Si l'arrêt de tous les traitements opioïdes s'avère nécessaire, le patient doit être surveillé étroitement par le médecin, une diminution progressive du traitement opioïde étant nécessaire pour éviter le risque d'apparition de symptômes liés à un sevrage brutal.

#### Mode d'administration :

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

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2010)

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

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Spécialité comparable (à base de fentanyl, même voie d'administration) : **INSTANYL**, solution pour pulvérisation nasale, 50 µg/dose, 100 µg/dose et 200 µg/dose (SMR important et ASMR V par rapport aux morphiniques d'action rapide). À noter qu'il existe un dosage plus élevé (400 µg/dose) de Pecfent.

Spécialités non strictement comparables (à base de fentanyl, autres voies d'administration) :

- Administrées par voie transmuqueuse buccale :

Spécialité	Indications	SMR	ASMR
<b>ACTIQ</b> , comprimé avec applicateur buccal 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg et 1600 µg	« Traitement des ADP chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».	Important	ASMR III par rapport à la prise en charge habituelle des accès douloureux paroxystiques chez des patients souffrant de douleurs chroniques d'origine cancéreuse (11/02/2004)
<b>ABSTRAL</b> , comprimé sublingual 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg et 800 µg	« Traitement des ADP chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».	Important	ASMR V par rapport aux morphiniques d'action rapide (01/04/2009)
<b>EFFENTORA</b> , comprimé gingival 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg et 800 µg	« Traitement des ADP chez des patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».	Important	ASMR V par rapport aux morphiniques d'action rapide (22/07/2009)

- Administrées par voie transdermique :

Spécialité	Indications	Niveaux des SMR
<b>DUROGESIC</b> , dispositif transdermique 12 µg /heure, 25 µg/heure, 50 µg/heure, 75 µg/heure, 100 µg/heure <b>et</b> <b>GÉNÉRIQUES DU DUROGESIC</b>	« Traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes ».	<b>Important</b> dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.
		<b>Insuffisant</b> dans les douleurs non cancéreuses.
<b>MATRIFEN</b> (médicament essentiellement similaire au DUROGESIC), dispositif transdermique 12 µg/heure, 25 µg/heure, 50 µg/heure, 75 µg/heure, 100 µg/heure	« Traitement transdermique des douleurs chroniques intenses, en relais des opioïdes forts, après que leur efficacité ait été établie ».	Idem DUROGESIC
<b>IONSYS</b> , dispositif transdermique iontophorétique 40 µg/dose	« Traitement des douleurs postopératoires aiguës modérées à sévères, uniquement en milieu hospitalier »	<b>Important</b>

### 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

L'évaluation clinique de Pecfent a été effectuée sur la base de trois études non-publiées :

- Deux études d'efficacité : Pecfent *versus* placebo (CP043) et Pecfent *versus* comparateur actif (sulfate de morphine à libération immédiate) (CP044) ;
- Une étude de tolérance (CP045).

#### 3.1. EFFICACITÉ

L'efficacité de Pecfent a été évaluée par deux études comparatives randomisées (cf. tableau 1) :

**Tableau 1** : synthèse des deux études randomisées d'efficacité

Nom de l'étude lieu	Méthode	Comparateurs Effectifs (randomisés, ITT)	Critère principal d'efficacité
CP043 multicentrique	Phase III – contrôlée, randomisée, en double- aveugle	<b>versus placebo</b> N = 73	Somme des différences d'intensité de la douleur 30 minutes après administration (somme des différences d'intensité de la douleur entre l'inclusion et 5, 10, 15 et 30 minutes après administration) : <i>Summed Pain Intensity Difference</i> à 30 minutes ou SPID <sub>30</sub> .
CP044 multicentrique	Phase III – contrôlée, randomisée, en double- aveugle	<b>versus morphine à libération immédiate</b> N = 79	Différence d'intensité douloureuse ( <i>Pain Intensity Difference</i> ou PID) à 15 minutes par rapport à la douleur initiale à l'inclusion (PID <sub>15</sub> ).

##### 3.1.1. Etude de phase III *versus* placebo : étude CP043

###### Objectif :

Démontrer l'efficacité de Pecfent dans le traitement des ADP chez des patients ayant un cancer et recevant un traitement de fond par opioïdes.

###### Critères d'inclusion :

- Patients âgés d'au moins 18 ans, ayant une tumeur maligne solide ou une hémopathie maligne causant des douleurs, traités par opioïdes en traitement de fond à doses équivalentes à 60 mg de morphine orale, et souffrant d'un à quatre épisodes d'ADP par jour ;
- Patients ayant un score ECOG<sup>1</sup> (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≤ 2.

###### Critère principal d'évaluation :

Somme des différences d'intensité de la douleur 30 minutes après administration (somme des différences d'intensité de la douleur entre l'inclusion et 5, 10, 15 et 30 après administration) : *Summed Pain Intensity Difference* à 30 minutes ou SPID<sub>30</sub>. L'intensité de la douleur a été évaluée sur une échelle de 11 points (« 0 = aucune douleur » à « 10 = douleur d'intensité maximale »).

###### Parmi les critères secondaires :

- SPID évaluée à 10, 15, 45 et 60 minutes après administration ;
- Score d'intensité douloureuse à 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après administration.

<sup>1</sup> Le score ECOG est utilisé pour évaluer la progression de la maladie et ses conséquences sur la vie quotidienne du patient. Le score de ce test va de 0 à 5 : 0 = patients asymptomatiques ; 1 = patients symptomatiques, ambulants sans limitation ; 2 = patients symptomatiques avec alitement < 50% de la journée ; 3 = patients symptomatiques avec alitement > 50% de la journée ; 4 = alitement ; 5 = décès.

### Description des groupes de traitements :

Pendant la phase de titration, les patients ont reçu une dose initiale de Pecfent de 100 µg pouvant être augmentée jusqu'à une dose efficace de 200, 400 ou 800 µg. La dose efficace était atteinte lorsque deux épisodes consécutifs d'ADP étaient traités avec succès et sans effets indésirables. Les patients ayant terminé la phase de titration sont entrés dans la phase de traitement en double-aveugle (d'une durée de 3 à 21 jours). Chaque patient a alors reçu un pack de traitement contenant 10 flacons, 7 contenant Pecfent à la dose efficace identifiée lors de la phase de titration et 3 du placebo. Trente-quatre patients ont reçu une dose de 800 µg dans la population ITT. Les flacons étaient numérotés de 1 à 10 et chaque flacon devait être utilisé pour traiter un épisode d'ADP. Lors de la phase de fin de traitement (d'une durée de 1 à 14 jours), tous les patients ayant reçu une dose de Pecfent devaient retourner au centre investigateur pour une évaluation finale d'efficacité et de tolérance.

### **Résultats**

La population en ITT a été de 73 patients. Les patients étaient des hommes dans 53,1% des cas. L'âge moyen des patients était de 53,8 ± 11,6 ans et 72,6% d'entre eux étaient âgés de moins de 60 ans.

#### Critère principal :

L'intensité de la douleur pendant les 30 premières minutes des épisodes d'ADP a été plus faible dans le bras Pecfent par rapport au bras placebo : SPID<sub>30</sub> moyenne de 6,57 ± 4,99 dans le bras Pecfent *versus* 4,45 ± 5,51 dans le bras placebo (p<0,0001).

#### Critères secondaires :

Les résultats des critères secondaires sont présentés à titre exploratoire (tableau 2).

**Tableau 2** : synthèse des résultats sur les critères secondaires d'efficacité (étude CP043).

SPID évaluée à 10, 15, 45 et 60 minutes après administration	SPID10 = 1,90 (Pecfent) <i>versus</i> 1,40 (placebo) SPID15 = 3,87 (Pecfent) <i>versus</i> 2,72 (placebo) SPID45 = 9,77 (Pecfent) <i>versus</i> 6,54 (placebo) SPID60 = 13,34 (Pecfent) <i>versus</i> 8,75 (placebo)
Score d'intensité douloureuse (ID) à 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après administration	Diminution des scores d'ID dès la 5 <sup>ème</sup> min par rapport au placebo, qui s'est accrue jusqu'à la 60 <sup>ème</sup> min. Augmentation du pourcentage d'épisodes d'ADP traités par Pecfent avec une diminution du score d'ID ≥ 2 : 13,1% des patients à 5 min et 76,3% d'entre eux à 60 min. L'écart avec le placebo a été significatif dès la 10 <sup>ème</sup> min.

### **3.1.2. Études de phase III *versus* comparateur actif : étude CP044**

#### Objectif :

Démontrer la supériorité de Pecfent par rapport au sulfate de morphine à libération immédiate dans le traitement des ADP chez des patients ayant un cancer recevant un traitement de fond par opioïdes.

#### Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion des patients étaient les mêmes que ceux de l'étude CP043 (*cf.* 3.1.1).

#### Critère principal :

Différence d'intensité douloureuse (*Pain Intensity Difference* ou PID) à 15 minutes par rapport à la douleur initiale à l'inclusion (PID<sub>15</sub>). L'intensité de la douleur était évaluée sur une échelle de 11 points (« 0 = aucune douleur » à « 10 = douleur d'intensité maximale »).

#### Parmi les critères secondaires :

- Score d'intensité douloureuse à 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après administration ;
- Score de soulagement de la douleur à 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après administration (évalué sur une échelle de 5 points, de « 0 = aucun soulagement » à « 4 = soulagement complet »).

### Description des groupes de traitement :

La phase de titration, la randomisation et la phase de traitement des patients se sont déroulées de la même manière que dans l'étude CP043 mais chaque patient recevait :

- Un pack contenant 10 flacons, 5 flacons de Pecfent et 5 de placebo ;
- Un autre pack contenant des plaquettes numérotées de comprimés encapsulés de sulfate de morphine à libération immédiate (pour un total de 5 traitements) et de placebo (pour un total de 5 traitements).

### **Résultats**

Sur les 135 patients éligibles, 110 patients ont été inclus dans la phase de titration en ouvert. Au total, 84 patients ont terminé cette phase et ont été randomisés dans la phase de traitement en double-aveugle. Sur ces 84 patients, 79 ont terminé la phase de traitement et ont été inclus dans l'analyse en ITT. Chez les 106 patients ayant reçu au moins une dose de Pecfent, l'âge moyen était de 55,9 ans.

#### Critère principal :

La différence d'intensité moyenne de la douleur à 15 minutes (PID<sub>15</sub>) a été de 3,02 ± 0,21 pour les patients traités par Pecfent *versus* 2,69 ± 1,63 pour les patients traités par sulfate de morphine à libération immédiate (p=0,0396).

#### Critères secondaires

Les résultats des critères secondaires sont présentés à titre exploratoire (tableau 3).

**Tableau 3** : synthèse des résultats sur les critères secondaires d'efficacité (étude CP044).

Score d'intensité douloureuse (ID) à 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après administration	<u>Patients traités par Pecfent</u> : 25,3% des épisodes d'ADP avec une baisse du score d'ID ≥ 2 à 5 min et 91,4% à 60 min. <u>Patients traités par comparateur actif</u> : 22,8% des épisodes d'ADP avec une baisse du score d'ID ≥ 2 à 5 min et 89,4% à 60 min.
Score de soulagement de la douleur à 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après administration	<u>Patients traités par Pecfent</u> : score moyen de soulagement de la douleur de 0,90 à 5 min et de 3,14 à 60 min. <u>Patients traités par comparateur actif</u> : score moyen de soulagement de la douleur de 0,83 à 5 min et de 2,86 à 60 min.

## **3.2. TOLÉRANCE**

### **3.2.1. Étude CP043**

Au cours cette étude, les effets indésirables observés ont été similaires à ceux liés à l'administration d'opioïdes : nausées, vomissements et vertiges. La plupart de ces effets indésirables rapportés étaient de gravité faible ou modérée. Aucun décès n'était imputable au traitement de l'étude.

### **3.2.2. Étude CP044**

Au cours de l'étude CP044, les effets indésirables ont été majoritairement observés après l'administration de Pecfent aux doses les plus fortes (400 et 800 µg). Les plus fréquemment rapportés ont été les vomissements, la somnolence, la déshydratation et les nausées. Des effets indésirables ont été rapportés de manière plus fréquente chez les patients recevant Pecfent (effet indésirable notifié chez la moitié d'entre eux) que chez les patients recevant du sulfate de morphine (effet indésirable notifié chez 16,3% d'entre eux).

Au total, 8 patients ont rapporté des effets indésirables qui les ont conduits à interrompre le traitement de l'étude (6 patients suivant la dernière administration de Pecfent et 2 patients suivant la dernière administration de sulfate de morphine).

Il a été rapporté un total de 14 événements indésirables graves (12 suivant la dernière administration de Pecfent et 2 suivant la dernière administration du sulfate de morphine) chez 8 patients (6 traités par Pecfent et 2 par sulfate de morphine). Trois événements indésirables graves (hypotension, insuffisance cardiovasculaire et anurie) ont été considérés comme liés à Pecfent.

### 3.2.3. Étude de tolérance sur le long terme CP045

#### Objectif :

Évaluer la tolérance de Pecfent sur le long terme dans le traitement des ADP chez des patients atteints par un cancer.

#### Présentation de l'étude :

Étude de phase III réalisée en ouvert. Certains patients inclus dans l'étude avaient déjà participé aux études CP043 et CP044 et ont également participé à cette étude.

#### Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion des patients étaient les mêmes que ceux des études CP043 et CP044 (cf. 3.1.1.).

#### Description des groupes de traitement

La phase de titration des patients s'est déroulée de la même manière que dans les études CP043 et CP044. Les patients ont ensuite été inclus dans une phase de traitement en ouvert d'une durée de 16 semaines. Les patients ayant participé ou souhaitant participer aux études CP043 et CP044 ont également été inclus. Durant cette phase, chaque patient a reçu jusqu'à 4 semaines de traitement. Les patients, ayant terminé la phase de traitement en ouvert et souhaitant continuer à être traités par Pecfent, ont pu entrer dans une phase d'extension.

#### **Résultats**

Au total, 356 patients sont entrés dans la phase de traitement en ouvert : 234 nouveaux patients, 66 patients ayant participé à l'étude CP043 et 56 patients ayant participé à l'étude CP044. Sur l'ensemble des patients, 110 (30,9 %) ont complété les 16 semaines de traitements.

Parmi les patients sortis d'étude prématurément, 59 l'ont été pour un décès, considéré comme imputable à la progression de la maladie ou non liés au traitement, sauf dans un cas.

À la fin de l'étude, 100 patients sont entrés dans une phase d'extension. Sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de Pecfent (n=403), les hommes étaient légèrement plus représentés (53,1% d'hommes *versus* 46,9% de femmes). L'âge moyen était de 53,8 ans et 26,1% de la population de l'étude était âgée de plus de 60 ans.

#### *Résultats sur la phase de traitement en ouvert*

Sur les 403 patients traités par Pecfent pendant l'étude, 310 (76,9%) ont eu au moins un événement indésirable. Ces événements ont été de sévérité faible chez 80 patients (19,9%), modérée chez 104 patients (25,8%) et importante chez 126 patients (31,3%). La majorité des événements indésirables a été imputable à la progression de la maladie ou aux effets secondaires classiquement associés aux opioïdes tels que le fentanyl (vomissement, nausée, vertiges et constipation). Des événements indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 99 patients (24,6%) : de sévérité faible chez 52 patients (12,9%), modérée chez 40 patients (9,9%) et importante chez 7 patients (1,7%).

L'incidence des événements indésirables imputables ou non au traitement a été plus importante avec Pecfent à la dose de 800 µg. Ce résultat peut s'expliquer en partie par une plus longue exposition au traitement et donc par un plus grand nombre d'épisodes d'ADP traités par rapport aux autres dosages (exposition moyenne de 71,2 jours à 800 µg, de 63,0 jours à 400 µg, de 50,8 jours à 200 µg et de 65,3 jours à 100 µg). Aucun patient n'a rapporté d'événement indésirable d'intensité sévère imputable au traitement aux doses de 100 µg et 800 µg. Les pourcentages ont été les suivants pour les deux autres dosages : 0,8% à 200 µg et 2,3% à 400 µg. Chez 5 patients, des événements indésirables graves considérés comme potentiellement liés au traitement de l'étude ont été observés.

Vingt patients ont interrompu leur traitement à cause d'effets indésirables, dont 9 ont rapporté des effets indésirables considérés comme liés au traitement de l'étude (urticaire sévère, nausées modérées, perforation intestinale sévère, faibles maux de tête, abus intentionnel modéré du médicament, ulcération buccale modérée, dyspnée sévère et constipation modérée).

Un total de 78 patients a interrompu l'étude pour cause d'effets indésirables. Il a été notifié un total de 80 décès pendant l'étude : 4 pendant la phase de titration en ouvert, 59 pendant la phase de traitement en ouvert, 14 après l'interruption du traitement et 3 après la clôture de l'essai.

### Résultats sur la période d'extension

Pendant cette période, 31 patients ont observé des effets indésirables suite au traitement. Ces effets indésirables sévères ont été considérés comme non liés au traitement de l'étude. Un total de 19 décès a été rapporté pendant la période d'extension. Sept patients ont arrêté définitivement le traitement à cause d'effets indésirables et un patient est sorti de l'étude à cause d'effets indésirables suite au traitement.

#### 3.2.4. 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, céphalées, nausées, vomissements, constipation ... ; peu fréquents ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ) : hypotension, constipation, sédation, dépendance, prurit...

#### 3.2.5. Plan de Gestion de Risques

Au vu des données de tolérance soumises dans le dossier d'AMM et des actions de pharmacovigilance proposées dans le plan de pharmacovigilance (pharmacovigilance de routine et actions supplémentaires), un plan de minimisation des risques est nécessaire pour veiller à surveillance de la sécurité de Pecfent. Ce plan de minimisation des risques a été désigné pour les risques suivants : dépression ou insuffisance respiratoire, dépression circulaire, mésusage, usage détourné, abus et diversion, utilisation hors AMM, exposition accidentelle chez les patients de l'indication et hors indication, en particulier chez les enfants.

### 3.3. CONCLUSION

Dans une étude contrôlée, randomisée, en double-aveugle (CP043), Pecfent a diminué par rapport au placebo l'intensité de la douleur dès les 30 premières minutes d'un épisode d'ADP (SPID<sub>30</sub> : 6,57 *versus* 4,45 respectivement ;  $p < 0,0001$ ) chez des adultes recevant un traitement de fond par morphine orale et souffrant d'un à quatre épisodes d'ADP par jour. Cette efficacité s'est accrue jusqu'à 60 minutes après l'administration. L'utilisation du placebo alors qu'il existe des traitements actifs est inappropriée dans les ADP.

Dans une étude contrôlée, randomisée en double-aveugle (CP044), Pecfent a réduit par rapport au sulfate de morphine l'intensité de la douleur à 15 minutes d'un épisode d'ADP (score moyen PID<sub>15</sub> : 3,02 *versus* 2,69 ( $p = 0,0396$ )) chez des adultes recevant un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse et ayant des ADP. Cette différence d'effet est très modeste.

Les limites méthodologiques (non aveugle, effectifs réduits, différence minimale d'effet attendu non mentionnée pour le calcul du nombre de sujets nécessaires et la différence très modeste d'effet entre Pecfent et morphine à libération immédiate) rendent l'interprétation de ces deux études difficile.

Il n'y a pas d'étude comparant l'efficacité et la tolérance de Pecfent avec celles d'Instanyl, seul médicament strictement comparable.

Dans une étude en ouvert (CP045), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les troubles gastro-intestinaux (vomissements, nausées, constipation, diarrhée) qui étaient le plus souvent d'intensité faible à modérée.

## 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 GTNDO<sup>2</sup> 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, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la douleur et la qualité de vie pour la spécialité Pecfent.

La transposabilité des résultats des études en pratique réelle est acceptable.

Aucun élément ne permet de présumer que Pecfent apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié.

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

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Pecfent 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<sup>3,4,5,6</sup>

Des douleurs intenses peuvent justifier d'emblée un antalgique de palier III de l'OMS (opioïde fort). La morphine est l'opioïde de palier III recommandé en première intention par l'OMS à utiliser pour traiter la douleur modérée ou sévère liée au cancer. L'OMS recommande également 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 morphine par voie orale, il est recommandé d'utiliser la voie 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.

<sup>2</sup> Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> Recommandations de l'ANAES - Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs Décembre 2002

<sup>6</sup> 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.

Malgré un traitement de fond par opioïdes bien équilibré (posologie stable), des accès douloureux transitoires spontanés peuvent survenir. Les patients sous traitement de fond opioïde sont définis comme 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 (cf. libellé d'indication de l'AMM).

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).

Pecfent, fentanyl 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.

Il 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, Pecfent est déconseillé en cas de congestion nasale, d'épisodes récurrents d'épistaxis, d'utilisation concomitante d'un vasoconstricteur nasal en raison d'une modification du profil d'absorption pouvant retarder et diminuer l'action analgésique. De même, il est contre-indiqué en cas de bronchopneumopathie obstructive sévère.

### 4.3. Population-cible

Il s'agit de l'ensemble des patients recevant un traitement de fond morphinique 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 cancer<sup>7</sup>, 57% (soit 228 000) ont des douleurs, dont 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 cancéreuses<sup>8</sup>. Sur ces bases, la population cible de Pecfent 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 Pecfent 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

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain. 1990; 41(3):273-81.

de vasoconstricteurs nasaux, épisodes récurrents d'épistaxis (précautions d'emploi), bronchopneumopathie obstructive sévère (contre-indication), etc.

#### **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.

La commission de la transparence est préoccupée par les risques de mésusage et d'usage détourné avec les spécialités à base de fentanyl administrées par voie intranasale (*cf.* PGR européen). Elle souhaite donc disposer, dans un délai d'un an, de donnée d'utilisation de ces spécialités (Pecfent et Instanyl). Elle sollicite à ce titre les caisses d'assurance maladie et les laboratoires, le cas échéant.

4.4.1 Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

4.4.2 Taux de remboursement : 65%.