



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 février 2008

DUROGESIC 12 microgrammes/heure (2,1 mg/5,25 cm²), dispositif transdermique
Boîte de 5 sachets – Code CIP : 369 851-5

DUROGESIC 25 microgrammes/heure (4,2 mg/10,5 cm²), dispositif transdermique
Boîte de 5 sachets – Code CIP : 342 383-0

DUROGESIC 50 microgrammes/heure (8,4 mg/21 cm²), dispositif transdermique
Boîte de 5 sachets – Code CIP : 342 384-7

DUROGESIC 75 microgrammes/heure (12,6 mg/31,5 cm²), dispositif transdermique
Boîte de 5 sachets – Code CIP: 342 385-3

DUROGESIC 100 microgrammes/heure (16,8 mg/42 cm²), dispositif transdermique
Boîte de 5 sachets – Code CIP: 342 387-6

Laboratoires JANSSEN CILAG SA

fentanyl

Liste des stupéfiants (Règle des 28 jours), Délivrance fractionnée en 2 fois

Date de l'AMM : 17 février 1997 (25,50, 75 et 100 µg/h), 17 novembre 2005 (12 µg/h)
(procédure nationale)

Rectificatif d'AMM : 04 avril 2007 (objet de la présente demande)

Motif de la demande : examen de la modification de la posologie permettant l'utilisation chez l'enfant de 2 à 16 ans.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fentanyl

1.2. Indications

« DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables. »

1.3. Posologie

Chez l'adulte (non modifié, cf. RCP)

Nouveau schéma posologique faisant l'objet de la demande :

Chez l'enfant (2 à 16 ans)

Mode d'administration

« Chez le jeune enfant, le patch doit être appliqué préférentiellement au niveau de la partie supérieure du dos pour éviter que l'enfant puisse le retirer.

Posologie

DUROGESIC ne doit être administré qu'aux enfants âgés de 2 à 16 ans tolérant les opioïdes et recevant une dose équivalente à au moins 30 mg de morphine orale par jour.

Pour calculer la dose de DUROGESIC à administrer à partir de la dose de morphine orale par 24 h, utiliser la table de conversion ci-dessous, fournie à titre indicatif :

Doses¹ de DUROGESIC recommandées à titre indicatif en fonction des doses de morphine/24 heures :

	Voie orale Dose de morphine/24 h (mg/j)	DUROGESIC [®] Dispositif transdermique (microgrammes/h)
Chez l'enfant ²	30-44	12
	45-134	25

¹ Dans les études cliniques, ces intervalles de dose de morphine orale ont été utilisés comme base de conversion à DUROGESIC.

² La conversion de doses de DUROGESIC supérieures à 25 µg/h est la même chez les adultes et chez les enfants

Les données issues des essais cliniques sont limitées chez les enfants recevant plus de 90 mg de morphine par voie orale par jour. Dans les études, la dose de fentanyl par voie transdermique nécessaire a été calculée de la façon suivante : 30 mg à 45 mg de morphine orale par jour ou une dose d'opioïde équivalente correspond à un dispositif transdermique DUROGESIC 12µg/h. Cette table de conversion chez l'enfant ne s'applique qu'au passage de la morphine orale (ou son équivalent) à DUROGESIC, dispositif transdermique. La table de conversion ne doit pas être utilisée pour le passage d'un traitement par DUROGESIC à la morphine ni aux autres opioïdes en raison du risque de surdosage.

L'effet antalgique de la première dose de DUROGESIC n'est pas optimal pendant les 24 premières heures. C'est pourquoi il est recommandé de poursuivre les antalgiques antérieurement utilisés pendant les 12 premières heures suivant la pose du premier patch. Pendant les 12h suivantes, ces antalgiques pourront être utilisés en fonction des besoins du patient.

Le pic des concentrations plasmatiques en fentanyl apparaissant après 12 à 24h de traitement, une surveillance de la survenue des effets indésirables, en particulier bradycardie et bradypnée et hypoventilation, est recommandée pendant au moins 48h après instauration d'un traitement par DUROGESIC ou après une augmentation de dose.

Adaptation posologique et traitement d'entretien

En cas d'effet antalgique insuffisant de DUROGESIC, il peut être nécessaire d'administrer des doses supplémentaires de morphine ou d'un autre opioïde à courte durée d'action. En fonction des besoins antalgiques supplémentaires et de l'état douloureux de l'enfant, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie. Les adaptations posologiques devront être réalisées par paliers de 12 µg/h. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

N : système nerveux
 N02 : analgésiques
 N02A : opioïdes
 N02AB : dérivés de la phenylpiperidine
 N02AB03 : fentanyl

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Il n'existe pas d'autre dispositif transdermique d'opioïde fort à libération prolongée ayant l'AMM chez l'enfant.

Les médicaments comparables sont constitués par les antalgiques opioïdes forts à libération prolongée indiqués chez l'enfant :

Spécialités	RCP concernant l'utilisation chez l'enfant
MOSCONTIN L.P. 10, 30, 60, 100 et 200 mg (sulfate de morphine), comprimés enrobés à libération prolongée.	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans (car la prise de comprimé nécessite la maîtrise du carrefour oropharyngé).
SKENAN L.P. 10, 30, 60, 100 et 200 mg (sulfate de morphine), microgranules à libération prolongée en gélules	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 mois .
SOPHIDONE L.P. 4, 8, 16 et 24 mg (chlorhydrate d'hydromorphone), gélules à libération prolongée.	Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine. Enfant de 7 à 15 ans : en raison de données cliniques et précliniques insuffisantes, l'utilisation d'hydromorphone ne doit être envisagée que de manière exceptionnelle, et sous surveillance médicale attentive.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antalgiques opioïdes forts (palier III de la stratégie de l'OMS dans la prise en charge de la douleur cancéreuse par excès de nociception).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

La validation du schéma posologique chez l'enfant de 2 à 16 ans repose sur trois études cliniques non comparatives. L'objectif principal de ces études n'était pas de démontrer l'efficacité du DUROGESIC (fentanyl) mais de s'assurer de sa sécurité d'emploi dans la population pédiatrique. Aucune analyse statistique formelle n'a été effectuée.

Les études comportaient 2 périodes : une première période de traitement de 15 jours avec évaluation de la douleur suivie d'une période d'extension (de 3 mois à 1an) qui évaluait la tolérance et/ou la qualité de vie.

➤ Etude Hunt et al 2001¹

Cette étude a inclus 41 enfants de 2 à 18 ans précédemment traités par une dose stable de morphine orale (≥ 30 mg/j) pour des douleurs associées à un cancer ou à une autre maladie menaçant le pronostic vital.

Les patients ont été traités par fentanyl transdermique à une dose médiane à J15 de 75 $\mu\text{g/h}$ (de 25 à 250 $\mu\text{g/h}$).

Le critère principal d'efficacité était l'évaluation de l'efficacité du traitement par le patient (ou les parents) à l'aide d'une échelle verbale à 4 points à J15 ou à l'arrêt du traitement.

Résultats :

Sur les 41 patients inclus, 26 ont effectivement été traités pendant 15 jours, 7 sont décédés en raison de la progression de la maladie et 8 ont été sevrés en raison d'effets indésirables, d'une réponse insuffisante ou de la nécessité d'un traitement opioïde par voie parentérale.

A J15 ou lors du sevrage, le traitement fentanyl transdermique a été considéré comme « bon ou très bon » par 75% (27/36) des patients.

➤ Etude Finkel et al 2005² (FEN-USA-87)

Cette étude a inclus 199 enfants de 2 à 16 ans traités par des opioïdes en continu depuis au moins 7 jours pour des douleurs chroniques et recevant une dose ≥ 30 mg/j le jour précédent l'inclusion (132 patients avaient un cancer). Les patients ont été traités par fentanyl transdermique à une dose médiane initiale de 25 $\mu\text{g/h}$ (de 12,5 à 175 $\mu\text{g/h}$).

Parmi les critères d'efficacité évalués figuraient : l'évaluation globale du traitement de la douleur par les parents à J1 et à J16 utilisant une échelle à 4 points (faible, passable, bonne ou très bonne), l'évolution de l'intensité de la douleur par les enfants (à partir de 6 ans) à l'aide d'une échelle visuelle analogique (de 0 à 10) et par les parents/soignants à l'aide d'une échelle numérique de l'intensité de la douleur (de 0 à 10). Aucun critère principal d'évaluation n'a été défini.

¹ Hunt A., Goldman A., Devine T., et al Transdermal fentanyl for pain relief in a paediatric palliative care population. Palliative Medicine 2001; 15(5) : 405-412

² Finkel J., Finley A., Gresco C., et al Transdermal fentanyl in the management of children with chronic severe pain. Cancer, 2005; 104(12) : 2847-2857

Résultats :

Pendant la première période de l'étude (15 jours), sur les 199 patients inclus, 173 patients ont été traités pendant 15 jours, 6 sont décédés, 6 ont arrêté l'étude pour des effets indésirables et 14 pour des raisons diverses (retrait de consentement, mauvaise observance, analgésie inadéquate).

Parmi les 130 sujets ayant participé à la période d'extension, 104 ont arrêté leur traitement (dont 21 sujets pour décès, 13 pour non éligibilité pour la poursuite de l'étude, 11 pour événements indésirables, 9 pour retrait du consentement, 7 pour réponse insuffisante, et 42 pour raisons diverses).

Concernant l'évaluation globale du traitement de la douleur par les parents :

- o 37,2% (54/145) ont évalué le traitement antalgique comme « faible ou passable » à J1 sont passés à une évaluation « bonne ou très bonne » à J16 ;
- o 50,3% (73/145) ont jugé l'effet du traitement stable entre J1 et J16, de niveau « bon ou très bon » ;
- o 9,7% (14/145) ont jugé l'effet du traitement stable entre J1 et J16 , de niveau « faible ou passable » ;
- o 2,7% (4/145) ont vu leur situation se dégrader.

Selon l'évaluation des enfants de plus de 6 ans, l'intensité de la douleur est passée de $3,7 \pm 0,26$ à $3,1 \pm 0,26$ entre J1 et J16 de traitement.

Selon celle des parents/soignants, l'intensité de la douleur est passée de $3,5 \pm 0,23$ à $2,6 \pm 0,21$ entre J1 et J16.

➤ **Etude FEN-INT-24³**

Cette étude a inclus 53 enfants de 2 à 12 souffrant de douleurs chroniques ou de douleurs liées à une inflammation de la muqueuse et nécessitant un traitement par opioïdes forts.

Les patients ont été traités par fentanyl transdermique à une dose médiane à J15 de 12,5 µg/h (de 12,5 à 150 µg/h).

Parmi les critères d'efficacité évalués figuraient : l'évaluation globale du traitement par l'enfant à l'aide d'une échelle à 4 points (faible, passable, bonne ou très bonne), l'évolution de l'intensité de la douleur évaluée par l'enfant à l'aide d'une échelle visuelle analogique et d'une échelle des visages de Bieri.

Résultats :

Lors de la première période de traitement, sur les 53 patients inclus, 17 ont arrêté l'étude prématurément (dont 7 pour décès, 3 pour réponse insuffisante, 3 pour événements indésirables, 4 pour raisons diverses).

Concernant l'évaluation globale du traitement par l'enfant :

- o parmi les 28 patients ayant évalué le traitement antalgique comme « faible ou passable » à J1, 18 sont passés à une évaluation « bonne ou très bonne » et 10 ont eu une évaluation stable « faible ou passable » à J16.
- o parmi les 14 patients ayant évalué le traitement antalgique comme « bon ou très bon » à J1, 13 n'ont pas modifié leur évaluation et 1 patient est passé à une évaluation « faible ou passable ».

L'intensité de la douleur a été évaluée par l'enfant sur une échelle des visages de Bieri qui a montré une réduction régulière de l'intensité de la douleur de $2,3 \pm 0,21$ à $0,8 \pm 0,24$ après 15 jours de traitement, ainsi que sur une échelle EVA avec une réduction de l'intensité de la douleur de $38,2 \pm 4,02$ mm à $16,4 \pm 5,15$ mm après 15 jours de traitement.

³ Etude FEN-INT-24. Rapport interne du laboratoire (non publiée)

Conclusion générale sur ces trois études :

L'absence de groupe comparateur, le faible nombre de patients inclus dans 2 des 3 études, le nombre important d'arrêts d'étude et les critères d'évaluation choisis (évaluation globale, absence de critère principal de jugement dans 2 études sur 3) limitent la portée des résultats d'efficacité observés dans ces études.

3.2. Tolérance

Parmi les 293 sujets inclus et traités dans les 3 études pédiatriques, 70% des sujets ont reçu un patch dosé à 12 µg/h.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec le patch dosé à 12 µg/h ont été la fièvre (n=83, 39,2%), les vomissements (n=71, 33,5%), nausées (n=51, 24,1%), anémie (n=45, 21,2%), céphalées (n=36, 17,0%), douleur (n=35, 16,5%) et douleur abdominale (n=32, 15,1%).

Parmi les 83 sujets ayant eu de la fièvre, l'événement a été jugé non lié au traitement 79 fois et liée de façon douteuse 5 fois.

Les événements respiratoires suivants, typiques des opioïdes ont été rapportés dans cette population : dyspnée (n=13, 6,1%), « trouble respiratoire » (n=5, 2,4%), hypoventilation (n=4, 1,9%) et détresse respiratoire (n=1, 0,5%), dont certains ont été jugés comme graves.

Les événements indésirables cutanés les plus fréquemment rapportés ont été rash, prurit et érythème au niveau du site d'application.

Parmi les 212 sujets ayant reçu DUROGESIC, 60 sont décédés, la plupart de ces décès étaient dus à la progression de la maladie.

Le résumé des caractéristiques du produit indique que le profil des événements indésirables chez les enfants et les adolescents traités par DUROGESIC est similaire à celui observé chez les adultes.

Chez l'enfant, il n'a pas été identifié de risque supérieur à celui attendu lors de l'utilisation d'opioïdes dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse et il ne semble pas qu'il y ait de risque pédiatrique spécifique associé à l'utilisation de DUROGESIC chez l'enfant à partir de 2 ans.

Il est spécifié qu'une surveillance de la survenue des effets indésirables, en particulier bradycardie, bradypnée et hypoventilation, est recommandée pendant au moins 48h après l'instauration d'un traitement par DUROGESIC ou après une augmentation de dose.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de DUROGESIC (fentanyl) chez l'enfant âgé de 2 à 16 ans ont été évaluées dans trois études cliniques non comparatives, chez 267 patients déjà traités par opioïdes forts pour des douleurs chroniques, cancéreuses ou liées à une inflammation des muqueuses. Dans la majorité des cas, l'efficacité globale du traitement par fentanyl transdermique appréciée par le patient (ou ses parents) à l'aide d'une échelle verbale à 4 points (faible, passable, bonne ou très bonne) a été jugé comme « bonne ou très bonne ».

Les évaluations de l'intensité de la douleur à l'aide de l'échelle visuelle analogique et/ou de l'échelle des visages de Bieri, réalisées dans deux des trois études, ont montré une réduction de l'intensité de la douleur par rapport à l'état initial.

Cependant, les faiblesses méthodologiques des études présentées limitent la portée de ces résultats.

Le profil de tolérance chez l'enfant a été jugé similaire à celui de l'adulte.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La douleur d'origine cancéreuse se caractérise par une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Chez l'enfant, DUROGESIC est un médicament de deuxième intention. Il doit être administré uniquement aux enfants âgés de 2 à 16 ans recevant une dose équivalente à au moins 30 mg de morphine orale par jour.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par les douleurs chroniques d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques chez l'enfant est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques d'origine cancéreuse chez l'enfant constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO⁴ sur la prise en charge de la douleur, Médicaments pédiatriques).

Au vu des données disponibles, malgré l'absence de comparaison à la morphine, il est attendu de la spécialité DUROGESIC (transdermique) un impact en termes de morbidité et de qualité de vie du fait de sa commodité d'emploi pour l'enfant. Mais, en raison de l'absence de démonstration, l'impact attendu est difficile à quantifier. Il peut être considéré comme faible.

La spécialité DUROGESIC devrait donc être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité DUROGESIC. Cet intérêt est faible.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par DUROGESIC chez l'enfant est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité DUROGESIC présente, chez l'enfant à partir de 2 ans, le même intérêt thérapeutique reconnu antérieurement chez l'adulte par la Commission de la Transparence.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des douleurs chroniques intenses d'origine cancéreuse fait appel aux opioïdes forts (antalgiques de palier 3).

Sauf situation particulière, la morphine par voie orale est administrée en première intention.

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, ou en cas d'échec de la morphine par voie orale, il est recommandé de modifier la voie d'administration (voie transdermique ou parentérale) ou d'effectuer un changement d'opioïdes (rotation des opioïdes).

DUROGESIC se présente sous la forme d'un patch dont l'action dure 72 heures.

Il n'est pas recommandé de commencer un traitement par opioïdes par ce type de dispositif. Ces spécialités ne doivent donc être utilisées qu'en deuxième intention lorsque la douleur est stable et la dose de morphine efficace connue.

⁴ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

Chez l'enfant, DUROGESIC ne doit être administré qu'à partir de 2 ans, chez des patients tolérant les opioïdes.

Lors du relais d'un traitement opioïde au DUROGESIC, l'évaluation de la posologie doit se faire avec précaution, une surestimation de la dose de DUROGESIC pouvant entraîner un surdosage avec un risque de détresse respiratoire.

4.4. Population cible

Il s'agit de l'ensemble des enfants âgés de 2 à 16 ans souffrant de douleurs d'origine cancéreuse, intenses et qui sont traités par une dose supérieure à 30 mg morphine orale.

Selon le ministère de la santé et des Solidarités, l'incidence du cancer chez les enfants en France est compris entre 1500 et 2000 cas par an^{5,6}.

Parmi ces patients, 50 à 75%^{5,7} ressentent des douleurs plus ou moins intenses selon l'origine et le stade d'évolution de la maladie cancéreuse.

Par conséquent, la population cible du DUROGESIC en France peut être estimée à environ 1000 par an.

4.5. 1. 2. 3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable aux modifications des conditions d'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 suite à la modification de la posologie permettant une utilisation chez l'enfant de 2 à 16 ans.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

⁵ Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010 (Ministère de la Santé et des Solidarités - 3 mars 2006)

⁶ Circulaire n°161 DHOS/O/2004 du 29 mars 2004 relative à l'organisation des soins en cancérologie pédiatrique (Ministère de la Santé et des Solidarités)

⁷ Evaluation des besoins médicaux en France liés à 18 pathologies majeures (SNIP et LIR – Mai 2001)