



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 mars 2009

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 27 avril 2004 (JO du 12 mai 2004)

ACTIQ 200 µg, comprimé avec applicateur buccal

B/3 (CIP : 358 063-0)

ACTIQ 400 µg, comprimé avec applicateur buccal

B/3 (CIP : 358 068-2)

ACTIQ 600 µg, comprimé avec applicateur buccal

B/3 (CIP : 358 073-6)

ACTIQ 800 µg, comprimé avec applicateur buccal

B/3 (CIP : 358 434-9)

ACTIQ 1200 µg, comprimé avec applicateur buccal

B/3 (CIP : 358 438-4)

ACTIQ 1600 µg, comprimé avec applicateur buccal

B/3 (CIP : 358 442-1)

Laboratoires CEPHALON FRANCE

fentanyl

Code ATC : N02AB03

Stupéfiant

Prescription limitée à 28 jours. Délivrance limitée à 7 jours. Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle) :

14 mars 2002 pour les dosages : 200 µg, 400 µg, 800 µg, 1200 µg, 1600 µg

20 mars 2002 pour le dosage 600 µg

Dernier rectificatif d'AMM : 18 décembre 2006

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication thérapeutique :

« ACTIQ est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

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

Posologie :

Réservé à l'adulte.

« Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux morphiniques et de déterminer la dose la plus efficace adaptée à un patient, il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la période de titration. »

Mode d'administration

« ACTIQ est destiné à l'administration par voie buccale transmuqueuse, par conséquent, le comprimé doit être placé contre la face interne de la joue. A l'aide de l'applicateur, il faut ensuite déplacer le comprimé contre la muqueuse des joues afin d'optimiser le degré d'exposition de la muqueuse au produit actif. Il faut laisser fondre le comprimé d'ACTIQ au contact de la muqueuse, sans le sucer, le mâcher ou le croquer. »

Adaptation posologique, traitement d'entretien, conditions d'utilisation chez le sujet âgé et dans des populations particulières de patients, se référer au RCP.

« SCHEMA PRATIQUE DE TITRATION

Commencer par une unité dosée à 200 µg



1. Laisser fondre dans la bouche 1 unité d'ACTIQ jusqu'à dissolution complète (15 minutes)
2. Attendre encore 15 minutes supplémentaires
3. Si nécessaire, prendre une deuxième unité à laisser fondre en 15 minutes



Soulagement satisfaisant avec 1 unité ?

(Tester la même dose d'ACTIQ lors de plusieurs accès douloureux paroxystiques)

OUI	NON
Dose efficace déterminée	utiliser le dosage d'ACTIQ immédiatement supérieur (dosages disponibles : 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg) »

Données de prescriptions : selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2008), ACTIQ a fait l'objet de 41 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Informations sur le mésusage¹ :

De par sa composition et sa présentation, il existe un risque d'usage détourné des spécialités ACTIQ, avéré aux Etats-Unis mais a priori rarement rapporté en France par les différents réseaux de vigilances. Le potentiel d'abus et de dépendance est évalué comme majeur avec beaucoup de cas rapportés dans la littérature posant un réel problème de santé publique. Cependant, peu de cas d'abus et de dépendance ont été identifiés en France. Quatre notifications spontanées d'abus et de dépendance ont été rapportées via le réseau des CEIP (Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) et deux cas ont été mis en évidence à partir de l'analyse des données des huit Caisses Primaires de l'Assurance Maladie de Champagne-Ardenne et de Lorraine.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée.

Selon le RCP, « avant de commencer un traitement par ACTIQ, le traitement morphinique de fond doit être stabilisé.

Comme pour tous les morphiniques, l'utilisation d'ACTIQ expose à un risque de dépression respiratoire cliniquement significative. Une prudence particulière est recommandée lors de la titration d'ACTIQ chez des patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive non sévère ou toute autre pathologie préexistante les prédisposant à une dépression respiratoire car, même administré aux doses thérapeutiques normales, ACTIQ peut aggraver les troubles respiratoires jusqu'à provoquer une insuffisance respiratoire.

Les effets secondaires typiques des morphiniques peuvent être observés lors de la prise d'ACTIQ. Cependant, les effets indésirables les plus graves sont la dépression respiratoire (pouvant aboutir à l'apnée ou arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et le choc. Des réactions au niveau du site d'administration telles que des saignements des

¹ Compte rendu de la réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 21 février 2008, adopté à la réunion du 17 avril 2008. Signalements des cas d'abus et de dépendance en France de 2002 à 2007.

gencives et des irritations locales ont été rapportées depuis la commercialisation d'ACTIQ ».

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

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

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

Ces accès douloureux peuvent être :

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

ACTIQ, fentanyl par voie transmuqueuse, est un traitement efficace des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients déjà équilibrés par de la morphine orale ou tout autre opioïde du palier III de l'OMS. Il n'est qu'un traitement des accès douloureux, en complément d'un traitement opioïde de fond, chez des malades ayant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Ces spécialités peuvent poser des problèmes d'administration dans certains cas :

- chez les sujets cancéreux ayant des mucites ou des lésions bucco-gingivales, car l'absorption du produit est alors modifiée et ces modifications, non connues, sont difficilement évaluables (risque d'absorption accrue)
- chez certains patients, qui du fait de leur état (asthénie, vomissements, invalidité, troubles cognitifs...) n'absorbent pas la totalité du comprimé.

Les données acquises de la science sur les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, notamment les accès douloureux paroxystiques, et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{2,3,4,5}. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans l'indication de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

A chaque conditionnement est joint un container d'élimination destiné à recevoir les unités usagées. Ce système est un élément de sécurité demandé par l'Afssaps pour réduire le

² 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

³ 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

⁴ Recommandations de l'ANAES - Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs Décembre 2002

⁵ 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)

risque potentiel d'exposition accidentelle.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique