

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 février 2017

*fentanyl***DUROGESIC 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique**

B/5 (CIP : 34009 369 851 5 5)

DUROGESIC 25 microgrammes/heure, dispositif transdermique

B/5 (CIP : 34009 342 383 0 7)

DUROGESIC 50 microgrammes/heure, dispositif transdermique

B/5 (CIP : 34009 342 384 7 5)

DUROGESIC 75 microgrammes/heure, dispositif transdermique

B/5 (CIP : 34009 342 385 3 6)

DUROGESIC 100 microgrammes/heure, dispositif transdermique

B/5 (CIP : 34009 342 387 6 5)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	N02AB03 (Dérivés de la phénylpipéridine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Chez l'adulte : DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères, qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. Chez l'enfant : DUROGESIC est indiqué dans le traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez les enfants à partir de 2 ans recevant des analgésiques opioïdes. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	(procédures nationales) DUROGESIC 25, 50, 75, 100 µg/heure : 17/02/1997 DUROGESIC 12 µg/heure : 17/11/2005 Rectificatifs le 14/10/2011 et le 09/12/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Délivrance fractionnée de 14 jours Prescription limitée à 4 semaines Stupéfiants
Classification ATC	2013 L Système nerveux L04 Analgésiques L04A Opioïdes L04AB Dérivés de la phénylpipéridine L04AB06 fentanyl

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 15/03/2011 (JO du 03/03/2011).

Dans le dernier avis de renouvellement d'inscription du 15/12/2010, la Commission a considéré que le SMR de DUROGESIC était :

- important dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables ;
- insuffisant dans les douleurs non cancéreuses compte tenu des résultats observés dans les études déposées dans la lombalgie et l'arthrose en termes d'efficacité et de tolérance et, de l'absence de donnée dans les autres modèles de douleurs non cancéreuses.

Le 19/03/2014, la Commission de la transparence a décidé de réévaluer le service médical rendu des opioïdes forts indiqués dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques pour lesquels elle n'avait pas émis d'avis spécifique dans ces indications¹.

Le champ des indications retenues étaient notamment les douleurs rhumatologiques dans le contexte des lombalgies et de l'arthrose. Les douleurs post-opératoires modérées à sévères et les douleurs aiguës de type coliques néphrétiques étaient exclues du champ de la réévaluation.

Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

- important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications ;
- insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

¹ Avis CT de réévaluation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses non neuropathiques du 19/03/2014. www.has-sante.fr

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Chez l'adulte

DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères, qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

Chez l'enfant

DUROGESIC est indiqué dans le traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez les enfants à partir de 2 ans recevant des analgésiques opioïdes. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Aucune nouvelle étude clinique n'a été conduite par le laboratoire.

04.2 Effets indésirables

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : Rectificatif du 9 décembre 2014 suite aux recommandations du « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee » (PRAC) sur le risque d'exposition accidentelle par transfert du patch : mise à jour des rubriques 4.4 (Mises en garde et précautions particulières d'emploi) et 6.6 (Précautions particulières d'élimination et de manipulation) ainsi que de la rubrique 4.8 (Effets indésirables) pour ajouter le paragraphe « Déclaration des effets indésirables suspectés » conformément à la réglementation pharmacovigilance en vigueur.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu du fentanyl transdermique.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2016), DUROGESIC a fait l'objet de 458 194 prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathiques persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques

Les référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support, plus récents, recommandent l'utilisation des opioïdes forts agonistes purs pour la prise en charge des douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse : morphine, oxycodone et hydromorphone². Le fentanyl intervient dans le traitement des accès paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique.

D'après la dernière mise à jour des recommandations de l'association européenne de soins palliatifs (EAPC)³, les formes transdermiques peuvent être une alternative aux formes orales pour certains patients (en particulier les patients ne pouvant avaler).

Dans le cadre des douleurs cancéreuses de type neuropathique, la morphine est préconisée en cas de contre-indication ou d'échec à l'une des classes thérapeutiques de première intention utilisées en monothérapie ou en association (tricycliques, lidocaïne, gabapentine).

² AFSOS. Prise en charge de la douleur chez l'adulte. Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support. Version validée du 7 Décembre 2012. Accessible à l'adresse : http://www.afsos.org/IMG/pdf/DOULEUR_J2R_2012_12_06_-07.pdf

³ Caraceni A et col. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012 ; 13 : e58-68.

4.4.2 Douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques intenses ou rebelles aux autres analgésiques

Dans le cadre de la réévaluation du 19/03/2014, les conclusions de la Commission ont été les suivantes¹ :

« Les spécialités à base d'opioïdes forts concernées par la présente réévaluation peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de douleur rebelle sévère, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

Les opioïdes forts n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose digitale. Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, en cas de douleur rebelle sévère et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

En dehors des douleurs rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus, les spécialités à base d'opioïdes forts n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite. »

Depuis la réévaluation de 2014, la société française d'évaluation et de traitement de la douleur (SFETD) a publié des recommandations sur l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse⁴.

Les opioïdes forts ont montré une efficacité modérée dans le soulagement des douleurs chroniques non cancéreuses dans les étiologies suivantes :

- les douleurs arthrosiques des membres inférieurs ;
- les lombalgies chroniques réfractaires (discopathie dégénérative, spondylolisthésis, hernie discale ou canal lombaire étroit) ;
- les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales.

Il est recommandé de les envisager comme une possibilité thérapeutique dans ces trois situations, sous réserve impérative de respecter les recommandations d'utilisation.

Il est recommandé d'introduire les opioïdes forts uniquement après :

1. Un diagnostic précis de l'étiologie des douleurs chroniques.
2. Echec des traitements médicamenteux recommandés en première intention donnés aux doses maximum efficaces tolérées.
3. Prise en charge globale du patient comprenant au minimum une prise charge psychologique chez les patients présentant une comorbidité dépressive ou anxieuse, une prise en charge sociale, professionnelle et rééducative pour les douleurs arthrosiques et les lombalgies chroniques.
4. Décision et objectifs partagés avec le patient qui est informé des bénéfices attendus et des événements indésirables encourus devant s'intégrer dans un contrat de soin entre le médecin prescripteur et le patient.

Il n'est pas recommandé d'utiliser un opioïde fort plus qu'un autre.

⁴ SFETD. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique
Avis 1 modifié le 14/03/2017

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, d'après les conclusions de son avis précédent du 15/12/2010 et de l'avis du 19/03/2014 :

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Douleurs d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux autres analgésiques

- ▶ Les douleurs d'origine cancéreuse sont souvent sévères et ont un impact majeur sur la qualité de vie du patient. Les douleurs neuropathiques ont un retentissement important (fatigue, anxiété, dépression) à l'origine d'une altération de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités sont un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.
- ▶ Il existe des alternatives du même palier III.
- ▶ Ces spécialités constituent un traitement de première intention lorsqu'un antalgique de palier III est nécessaire et que la voie orale n'est pas contre-indiquée. Il est conseillé d'initier le traitement avec une forme de morphine à libération immédiate avant d'avoir recours à une forme de morphine à libération prolongée. Les spécialités DUROGESIC ne sont pas des traitements d'urgence des accès douloureux.

5.1.2 Douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques intenses ou rebelles aux autres analgésiques

- ▶ Les douleurs chroniques, définies par une durée de plus de 3 mois, non cancéreuses et non neuropathiques, sont essentiellement d'origine rhumatologique. Si elles se caractérisent en général par des douleurs modérées, elles peuvent parfois conduire à des douleurs sévères ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients, voir à un véritable handicap. Elles peuvent également avoir un impact psychologique, particulièrement lorsqu'elles sont intenses et/ou chroniques, provoquant une anxiété voire une dépression.
- ▶ Ces spécialités sont un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modeste.
- ▶ Ces spécialités peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de douleur rebelle sévère, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place des opioïdes forts doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier. Les opioïdes forts n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose digitale. Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, en cas de douleur rebelle sévère et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

En dehors des douleurs rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus, les spécialités à base d'opioïdes forts n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUROGESIC est :

► Important dans la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathique persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques

► Important dans la prise en charge des douleurs intenses ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications.

► Insuffisant dans les douleurs intenses ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

► la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathique persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques

► la prise en charge des douleurs intenses ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités,
- aux génériques de DUROGESIC.