

AVIS DE LA COMMISSION

4 septembre 2002

ACTIQ, 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg, 1600 µg
Comprimé avec applicateur buccal
B/3

Laboratoires L.LAFON

fentanyl

stupéfiant

Prescription limitée à 28 jours

Délivrance limitée à 7 jours

Date de l'AMM : 14 mars 2002 pour les dosages : 200 µg, 400 µg, 800 µg,
1200 µg, 1600 µg
20 mars 2002 pour 600 µg

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fentanyl

1.2. Originalité

Il s'agit d'un comprimé de fentanyl avec applicateur buccal.

1.3. Indication

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.

1.4. 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.

Adaptation posologique et traitement d'entretien (titration – traitement d'entretien – réajustement de la dose – arrêt du traitement), se référer au RCP.

Conditions d'utilisation chez le sujet âgé et dans des populations particulières de patients, se référer au RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002

N	:	Système nerveux
02	:	Analgésiques
A	:	Opioides
B	:	Dérivés de la phénylpipéridine
03	:	Fentanyl

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Agonistes morphiniques inscrits 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 (ces spécialités n'ont pas l'indication spécifique du traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse) :

- buprénorphine, comprimé sublingual – TEMGESIC 0,2 mg
- chlorhydrate de morphine injectable – CHLORHYDRATE DE MORPHINE AGUETTANT 1%, 2 % et 4 %
- chlorhydrate de morphine injectable – CHLORHYDRATE DE MORPHINE COOPER 1 %
- chlorhydrate de morphine injectable – CHLORHYDRATE DE MORPHINE LAVOISIER 1 % et 2 %
- chlorhydrate de morphine injectable – CHLORHYDRATE DE MORPHINE MERAM 1% et 2 %
- fentanyl, dispositif transdermique 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h – DUROGESIC
- hydromorphone, gélule à libération prolongée – SOPHIDONE LP 4 mg, 8 mg, 16 mg et 24 mg
- pentazocine, solution injectable – FORTAL
- oxycodone, suppositoire – EUBINE
- sulfate de morphine 5mg, 10 mg, 20 mg et 30 mg, gélule – ACTISKENAN
- sulfate de morphine 20 mg, 50 mg et 100 mg, gélule LP – KAPANOL
- sulfate de morphine injectable – SULFATE DE MORPHINE LAVOISIER 500 mg/10 ml et 1 mg/ml
- sulfate de morphine, microgranule – SKENAN LP et MOSCONTIN LP
- sulfate de morphine 10 et 20 mg, comprimé – SEVREDOL

Agonistes morphiniques inscrits sur la seule liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités :

- chlorhydrate de morphine injectable – CHLORHYDRATE DE MORPHINE COOPER 0,1% et 0,2 %
- chlorhydrate de morphine injectable – CHLORHYDRATE DE MORPHINE RENAUDIN 0,1%, 1% et 2 %
- chlorhydrate de morphine injectable – CHLORHYDRATE DE MORPHINE AP-HP 50 mg/ml
- nalbuphine 20 mg/2ml, solution injectable – NUBAIN 20 mg/2ml, NALBUPHINE MERCK, QUALIMED et RENAUDIN 20 mg/2ml

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1 Deux études de recherche de dose chez 127 malades.

3.1.2 Une étude par comparaison historique versus des traitements habituels.

3.1.3 Une étude en ouvert chez 156 malades atteints de cancer avec un traitement prolongé de fentanyl (ACTIQ) jusqu'à 12 mois chez 41 malades.

3.1.4 Deux études en double aveugle chez 182 malades atteints de cancer dont les douleurs chroniques sont stabilisées par un traitement morphinique de fond (ou autre opioïde) et avec en moyenne 1 à 4 accès douloureux paroxystiques (ADP) par jour.

Les malades s'autoadministrent une dose à chaque accès douloureux paroxystique.

Etude 1 (N=86) :

Etude versus placebo, en cross-over, pendant 14 jours maximum.

Après la phase de titration, chaque malade disposait de 10 unités prénumérotées : 7 unités d'ACTIQ et 3 unités de placebo.

La dose moyenne d'ACTIQ consommée était de 789 microgrammes.

Critères de jugement :

- différence d'intensité de la douleur (échelle visuelle analogique EVA de 0 à 10) par rapport au temps précédent (score PID)
- soulagement par rapport à la douleur initiale sur une échelle de 0 (pas de soulagement) à 4 (soulagement complet) (score TOTPAR)

Critères secondaires :

- jugement global du malade
- utilisation d'interdoses supplémentaires de recours

A l'inclusion, l'intensité douloureuse initiale était de 6,01 pour le placebo et de 5,87 pour le fentanyl sur l'échelle EVA.

Temps d'évaluation		T 15min	T 30min	T 45min	T 60min
Différence d'intensité de la douleur (PID)	fentanyl comprimé avec applicateur buccal	1,62	2,41	2,89	3,19
	placebo	1,02	1,51	1,91	2,12
Soulagement de la douleur (TOTPAR)	fentanyl comprimé avec applicateur buccal	1,42	3,23	5,23	7,37
	placebo	0,93	2,04	3,34	4,67

Etude 2 (N=93) :

Etude en double aveugle, double placebo : fentanyl (ACTIQ) versus morphine à libération immédiate par voie orale (prise de 4 unités maximum pour un accès douloureux paroxystique), pendant 14 jours maximum.

Après la phase de titration, les doses efficaces pour traiter les ADP, lors de la deuxième phase de l'étude, sont :

- morphine à libération immédiate :

	15 mg	30 mg	45 mg	60 mg
Répartition des doses de morphine	25 (27 %)	43 (46 %)	16 (17 %)	9 (10 %)

- ACTIQ :

	200 µg	400 µg	600 µg	800 µg	1 200 µg	1 600 µg
Répartition des doses d'ACTIQ	9 (10 %)	18 (19 %)	22 (24 %)	14 (15 %)	16 (17 %)	14 (15 %)

Parmi 93 malades, 75 ont traité au moins un accès douloureux paroxystique avec chacun des traitements (fentanyl et la morphine à libération immédiate).

Critères de jugement :

- différence d'intensité de la douleur (échelle visuelle analogique EVA de 0 à 10) par rapport au temps précédent (score PID)
- soulagement par rapport à la douleur initiale sur une échelle de 0 (pas de soulagement) à 4 (soulagement complet) (score TOTPAR)

Résultats (N=75) :

A l'inclusion, la douleur initiale était en moyenne de 4,8 sur l'échelle EVA.

score PID (différence d'intensité de la douleur) par rapport au temps précédent :

	fentanyl comprimé avec applicateur buccal	Morphine à libération immédiate
T15 min	1,9	1,5
T30 min	2,9	2,4
T45 min	3,5	3,0
T60 min	4,0	3,6

score TOTPAR (soulagement total de la douleur) par rapport à la douleur initiale :

	fentanyl comprimé avec applicateur buccal	Morphine à libération immédiate
T15 min	1,4	1,1
T30 min	3,2	2,6
T45 min	5,3	4,4
T60 min	7,7	6,5

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec ACTIQ sont ceux des morphiniques. Le plus souvent, ils disparaissent ou diminuent d'intensité avec la poursuite du traitement et l'adaptation des doses.

Les patients inclus ayant reçu en même temps d'autres morphiniques pour traiter leurs douleurs chroniques, il n'est pas possible d'isoler avec certitude les effets indésirables dus au seul traitement par ACTIQ.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : asthénie, céphalées, nausées, vomissements, constipation, dyspepsie, anxiété, confusion, vertiges, sécheresse buccale, insomnie, somnolence, dyspnée, prurit, sueurs, troubles de la vision.

Lors de l'étude à long terme, glossites et irritation de la muqueuse sont apparues et d'imputabilité probable au fentanyl (ACTIQ).

3.3. Conclusion

Chez les malades stabilisés par un traitement de fond morphinique, le fentanyl, comprimé avec applicateur buccal, permet un soulagement légèrement supérieur de la douleur paroxystique que la morphine à libération immédiate.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention dans les situations aiguës sévères.

Il existe des alternatives.

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'amélioration du service médical rendu est de niveau III versus la prise en charge actuelle des accès douloureux paroxystiques chez des patients souffrant de douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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 chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive, chez les patients sensibles aux effets cérébraux de l'hypercapnie et chez les insuffisants rénaux et hépatiques.

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics sous réserve que la firme dépose une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.