

AVIS DE LA COMMISSION

11 février 2004

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

Laboratoires CEPHALON FRANCE

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 sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Le 04/09/2002, la Commission de Transparence a donné un avis favorable à l'inscription d'ACTIQ 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.

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 (sur lequel il est fixé) permettant une administration par voie orotransmuqueuse. La biodisponibilité d'ACTIQ généralement observée (50%) se répartit en parts égales entre l'absorption transmuqueuse rapide et l'absorption gastro-intestinale plus lente.

### 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 2003

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

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

### **2.2.1 Médicaments de comparaison**

Ce sont les antalgiques opioïdes, agonistes purs, à libération immédiate, administrés par voie orale. Les spécialités citées ci-dessous 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 ; cependant, on peut considérer que leur indication englobe celle d'ACTIQ :

- sulfate de morphine 5 mg, 10 mg, 20 mg et 30 mg, gélule – ACTISKENAN
- sulfate de morphine 10 mg et 20 mg, gélule – SEVREDOL
- sulfate de morphine 5 mg/ml, sirop - MORPHINE AGUETTANT.
- morphine COOPER, solution buvable en ampoules 10 et 20 mg/10 ml (inscription uniquement sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics)

### **2.2.2 Evaluation concurrentielle**

Le premier en nombre de journées de traitement  
sulfate de morphine 10 mg et 20 mg, gélule – SEVREDOL

Le plus économique en coût de traitement  
*Ne peut être précisé du fait des variations de posologie inter-individuelles et entre les spécialités.*

Le dernier inscrit  
sulfate de morphine 5 mg/ml, sirop - MORPHINE AGUETTANT  
(JO du 03/12/2003)

## **2.3. Médicaments de même visée thérapeutique**

Les antalgiques de niveau III de l'OMS.

NB : l'utilisation d'agonistes-antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) est contre-indiquée en association avec les agonistes morphiniques, en raison de la diminution de leur effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Les études fournies (AC200/011, AC200/012, AC200/013, AC200/014, AC600/01, ACE001) ont déjà été analysées lors de la demande d'inscription de ces spécialités sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (04/09/2002). Aucune autre donnée n'a été ajoutée dans le dossier.

L'objectif principal des études (dont une versus morphine à libération immédiate) a été l'évaluation de l'antalgie (intensité de la douleur, soulagement de la douleur, appréciation globale du traitement) chez des patients cancéreux ayant des douleurs chroniques stabilisées par un traitement morphinique de fond mais présentant des accès douloureux paroxystiques (ADP).

| Nom de l'étude         | Méthode – Design                                                                                                  | Comparateurs - Effectifs                                | Critère principal d'efficacité                                                                                                                                           |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AC200/011<br>AC200/012 | Phase II – randomisée, double-aveugle, multicentrique                                                             | Actiq 200 µg vs Actiq 400 µg<br>n = 65 + 62             | Succès de la titration pour traiter un ADP avec 1 seule unité d'Actiq                                                                                                    |
| ACE001                 | Phase III – ouvert, multicentrique (comparaison historique)                                                       | Actiq après titration vs ttt habituel des ADP<br>n = 67 | Intensité de la douleur, soulagement de la douleur, appréciation globale du traitement                                                                                   |
| AC200/014              | Phase III – ouvert, au long cours, non comparatif, multicentrique                                                 | n=156                                                   | ADP traités avec succès, traités sans succès, traités mais nécessitant un recours à un traitement complémentaire, appréciation globale du traitement                     |
| AC200/013              | Phase III – après la phase de titration réussie, étude randomisée, double-aveugle, croisée, multicentrique        | Actiq vs placebo<br>n = 86                              | Après phase de titration réussie, intensité de la douleur et soulagement de la douleur à t0, t15min, t30min, t45min, t60min, appréciation globale du traitement à t60min |
| AC600/01               | Phase III – après la phase de titration réussie, étude randomisée, double-aveugle, double-placébo, multicentrique | Actiq vs morphine à libération immédiate<br>n = 93      | Après phase de titration réussie, intensité de la douleur, soulagement de la douleur à t0, t15min, t30min, t45min, t60min, appréciation globale du traitement            |

Les principaux résultats ont été les suivants :

| Critère                                                                                | Etude(s)                         | Résultat                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Succès de la titration pour traiter un ADP avec 1 seule unité d'Actiq                  | AC200/011<br>AC200/012<br>ACE001 | 74 à 75% des patients : succès<br>< 10 % des patients : ADP non soulagé malgré posologie maximale                           |
| ADP traités par actiq                                                                  | AC200/014                        | Succès : 90 à 93% des patients<br>Sans succès : 7 à 10%<br>Nécessitant le recours à un traitement complémentaire : 14 à 22% |
| Intensité de la douleur, soulagement de la douleur, appréciation globale du traitement | AC200/013<br>AC600/001           | Différence significative à tous les temps (dès t15min jusqu'à t60 min)                                                      |

### **3.2. Effets indésirables**

Chez des patients traités par ACTIQ, des effets indésirables localisés à la sphère buccale ont été observés : des cas d'ulcération buccale, de sécheresse buccale, de chéilite, de gingivite, de dysgueusie ont été rapportés.

Les autres effets indésirables observés avec ACTIQ dans les études fournies ont été ceux des morphiniques.

Les patients ayant reçu d'autres morphiniques qu'ACTIQ pour traiter leurs douleurs chroniques, il n'est pas possible de préciser les effets indésirables liés spécifiquement au traitement par ACTIQ.

## **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 thérapeutiques.

A ce jour, on ne peut juger de l'impact attendu de cette spécialité sur la morbidité au niveau de la population. Cette spécialité permet cependant d'élargir le panel thérapeutique pour la prise en charge de ce type de douleurs, notamment en soins palliatifs.

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 habituelle des accès douloureux paroxystiques chez des patients souffrant de douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Des douleurs intenses peuvent éventuellement justifier l'utilisation d'emblée d'un antalgique de palier III de l'OMS (opioïde fort). Sauf situation particulière, la

morphine est l'opioï de de palier III de l'OMS à utiliser en première intention pour traiter la douleur modérée ou sévère du cancer [1 ; 2 ; 3].

Conformément aux préconisations de l'OMS, il est recommandé de privilégier la voie orale, d'administrer les antalgiques de manière préventive et non au moment de la survenue de la douleur [1].

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 [1].

Lorsque le traitement de fond par opioï des est stabilisé (doses régulières), les patients doivent toujours pouvoir accéder à des entre-doses de secours pour calmer les accès de douleurs aiguës paroxystiques [1 ; 2 ; 3].

Le citrate de **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 opioï de du palier III de l'OMS. Il n'est qu'un traitement des accès douloureux, en complément d'un traitement opioï de de fond, chez des malades présentant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse [2].

La phase de titration (adaptation posologique) de la spécialité ACTIQ étant complexe, les patients doivent être étroitement surveillés par des professionnels de santé : la Commission de Transparence considère que le milieu hospitalier serait plus approprié pour initier la titration.

Cette spécialité peut 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.
- Chez certains patients, qui du fait de leur état (asthénie, vomissements, invalidité, troubles cognitifs...) n'absorbent pas la totalité du comprimé.

#### 4.4. Population cible

Il s'agit de l'ensemble des patients recevant un traitement morphinique de fond pour douleurs chroniques d'origine cancéreuse et souffrant d'accès douloureux paroxystiques, lorsque l'état du patient permet l'administration de la spécialité.

En France, on peut estimer qu'environ 400 000 personnes sont suivies pour cancer dans l'ensemble des établissements privés et publics (Etude cancérologie 1999 – Harris Medical International).

---

1 : Recommandations de l'ANAES - Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs (décembre 2002)

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 : Association Européenne de Soins Palliatifs – La morphine et les autres opioï des dans le traitement de la douleur due au cancer : Les recommandations de l'EAPC (British Journal of Cancer 2001 ; 84(5) :587-593)

D'après une étude prospective sur un échantillon de 605 patients cancéreux (BMJ 1995), 57% (soit 228 000) ont des douleurs, dont environ 27% (soit 61 560) sont pris en charge par un traitement morphinique de fond.

Les accès douloureux paroxystiques concernent à peu près 65% des patients traités par un traitement morphinique pour douleurs chroniques cancéreuses (Pain 1990).

Sur ces bases, la population cible d'ACTIQ peut être estimée à environ 40 000 patients.

En pratique, il s'agit sans doute d'une population cible maximale dans la mesure où ACTIQ peut poser des problèmes d'administration chez certains patients présentant notamment les co-morbidités suivantes : mucites, lésions bucco-gingivales, asthénie, vomissements, troubles cognitifs ... On ne dispose pas de données sur la fréquence de ces co-morbidités.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La Commission de Transparence regrette l'absence de conditionnement unitaire.

Taux de remboursement : 65%.