



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

ACTIQ 200 microgrammes, comprimé avec applicateur buccal

B/3 (CIP : 34009 358 063 0 7)

ACTIQ 400 microgrammes, comprimé avec applicateur buccal

B/3 (CIP : 34009 358 068 2 6)

ACTIQ 600 microgrammes, comprimé avec applicateur buccal

B/3 (CIP : 34009 358 073 6 6)

ACTIQ 800 microgrammes, comprimé avec applicateur buccal

B/3 (CIP : 34009 358 434 9 4)

ACTIQ 1200 microgrammes, comprimé avec applicateur buccal

B/3 (CIP : 34009 358 438 4 5)

ACTIQ 1600 microgrammes, comprimé avec applicateur buccal

B/3 (CIP : 34009 358 442 1 7)

EFFENTORA 100 microgrammes, comprimé gingival

B/4 (CIP : 34009 392 207 1 0)

B/28 (CIP : 34009 392 208 8 8)

EFFENTORA 200 microgrammes, comprimé gingival

B/4 (CIP : 34009 392 209 4 9)

B/28 (CIP : 34009 392 210 2 1)

EFFENTORA 400 microgrammes, comprimé gingival

B/4 (CIP : 34009 392 211 9 9)

B/28 (CIP : 34009 392 212 5 0)

EFFENTORA 600 microgrammes, comprimé gingival

B/4 (CIP : 34009 392 213 1 1)

B/28 (CIP : 34009 392 214 8 9)

EFFENTORA 800 microgrammes, comprimé gingival

B/4 (CIP : 34009 392 215 4 0)

B/28 (CIP : 34009 392 216 0 1)

Laboratoire TEVA SANTE

DCI	fentanyl (citrate de)
Code ATC (2013)	N02AB03 (Analgésiques opioïdes)

Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« 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. Les patients recevant un traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	(procédure de reconnaissance mutuelle) ; ACTIQ 200 – 400 – 800 – 1200 – 1600 microgrammes : 14/03/2002 ACTIQ 600 microgrammes : 20/03/2002 EFFENTORA : 04/04/2008 (procédure centralisée) ACTIQ : Rectificatifs d'AMM du 10/05/2013 (dernier renouvellement quinquennal), du 24/01/2013, du 15et 16/12/2011 et du 08/01/2010 EFFENTORA : Rectificatifs d'AMM du 20/02/2013 (dernier renouvellement quinquennal), du 20/12/2012, du 22/11/2011 et du 10/12/2009. Suivi particulier de pharmacovigilance/PGR	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament Stupéfiant Prescription limitée à 28 jours Délivrance fractionnée de 7 jours maximum, sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une fois » Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999	
Classement ATC	N N02 N02A N02AB N02AB03	Système nerveux Analgésiques Opioides Dérivés de la phénylpipéridine fentanyl

02 CONTEXTE

Examen de la demande de renouvellement de l'inscription des spécialités ACTIQ (comprimé avec applicateur buccal) inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 12/05/2009 (JO du 26/05/2009) et renouvellement conjoint des spécialités EFFENTORA (comprimé gingival) inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/01/2010 (JO du 21/01/2010).

Dans son avis du 18/03/2009 les conclusions de la Commission concernant les spécialités ACTIQ ont été les suivantes :

« - 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. »

Dans son avis d'inscription du 22/07/2009, les conclusions de la Commission concernant les spécialités EFFENTORA ont été les suivantes:

« - Le service médical rendu par ces spécialités est important.
- En l'absence d'étude versus comparateur actif, EFFENTORA n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport aux morphiniques d'action rapide indiqués dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.
- Avis favorable à l'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 dans les indications et posologies de l'AMM. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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.

Les patients recevant un traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 3 études^{1,2,3} issues de la littérature. Ces études présentent de nombreuses limites méthodologiques et leurs résultats ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.

04.2 Tolérance

4.2.1 Plan de gestion des risques

ACTIQ et EFFENTORA font l'objet d'un plan de gestion des risques européen mis en place lors de l'obtention de leur AMM (dernière version : 27/03/2015) :

Les risques importants suivis sont :

- Mésusage : utilisation hors AMM (patients naïfs aux opioïdes, enfants < 18 ans, patients non cancéreux...), non-respect des règles de titration (lors de l'initiation du traitement, lors du changement de posologie ou du passage d'une forme de fentanyl à une autre).
- Pharmacodépendance : détournement d'utilisation et abus (toxicomanie, injection).
- Risque d'intoxication accidentelle, en particulier chez l'Enfant
- Erreur d'administration
- Surdosage
- Dépression respiratoire
- Mauvaise tolérance locale

¹ Überall MA, Müller-Schwefe GH. Sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in daily practice: efficacy, safety and tolerability in patients with breakthrough cancer pain. Curr Med Res Opin. 2011;27:1385-94.

² Mercadante S, Radbruch L, Davies A, Poulain P, Sitte T, Perkins P et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. Curr Med Res Opin. 2009;25:2805-15.

³ Vissers D, Stam W, Nolte T, Lenre M, Jansen J. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. Curr Med Res Opin. 2010;26:1037-45.

En France, les spécialités à base de fentanyl à action rapide (ABSTRAL, ACTIQ et EFFENTORA, INSTANYL et PECFENT) font l'objet d'un suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance en raison des risques d'abus, d'usage détourné, d'utilisation hors-AMM et d'intoxication accidentelle, en particulier chez l'enfant. Ce suivi renforcé, mis en place à l'initiative de l'ANSM, est sous la responsabilité du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nancy et du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-Addictovigilance) de Nancy.

Pour la période du 1er août 2011 au 31 décembre 2012 :

Pour la spécialité ACTIQ, il était observé 159 cas avec au moins un mésusage identifié. Les mésusages les plus fréquemment rapportés étaient une indication hors AMM (76%), un traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant (45%), une dose excessive prescrite (31%) et une pharmacodépendance (20%). Treize cas d'effets indésirables locaux sont recensés dont 4 cas de perte totale ou quasi-totale des dents.

Concernant EFFENTORA, les mésusages les plus fréquemment rapportés étaient un traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant (56%), une indication hors AMM (53%), une dose excessive prescrite (24%) et une erreur de titration (15%). Trois cas d'effets indésirables locaux ont été recensés (2 cas de lésion gingivale et 1 cas de sensation « cuisante »).

4.2.2 Rapports des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des PSUR couvrant la période du 01/11/2008 au 31/10/2011 pour les spécialités ACTIQ, la période du 01/04/2008 au 31/03/2011 pour les spécialités EFFENTORA et la période du 01/04/2011 au 30/04/2013 pour les PSUR commun à ACTIQ et EFFENTORA.

Suite aux conclusions du PSUR, les RCP d'ACTIQ et de EFFENTORA ont été modifiés.

« Anaphylaxie et hypersensibilité » ont été ajoutés à la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Hypersensibilité » à la rubrique « Effets indésirables » du RCP d'EFFENTORA. « Réaction anaphylactique » a été ajouté au RCP d'ACTIQ à la rubrique « Effets indésirables ». « Syndrome sérotoninergique » a été ajouté aux rubriques « Mise en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » des RCP d'ACTIQ et de EFFENTORA.

Les signaux suivants sont en cours de suivi :

- pour ACTIQ et EFFENTORA : Tendances suicidaires, Hyperalgie, Troubles cardiaques ischémiques, Arythmie (notamment palpitations et tachycardie).
- pour ACTIQ uniquement : Bradycardie

Les nouveaux signaux identifiés sont :

- pour ACTIQ et EFFENTORA : pyrexie, prise de poids, lésions (comprenant chute), diabète, migraine, syndrome d'apnée du sommeil, rougeurs, myosis, malaise, frissons, maladie de type grippe, amnésie/trouble de la mémoire, désorientation, dyskinésie (comprenant dysarthrie), tremblements, agitation, insomnie, trouble érectile et sexuel, hypertension et Insuffisance surrénale.
- pour ACTIQ uniquement : diarrhée, reflux gastro-œsophagien, fatigue, œdème périphérique, dysgueusie/agueusie.
- pour EFFENTORA uniquement : Convulsion, Coma, Hallucination, Caries dentaires.

Le suivi de ces signaux (nouveaux et en cours) est effectué à travers des activités de pharmacovigilance de routine.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient liés à la voie d'administration : douleurs et irritations de la muqueuse buccale, ulcère.

4.2.3 Modifications de RCP

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans plusieurs rubriques.

ACTIQ (RCP en vigueur au 20/05/2015)

Indications thérapeutiques

Ajout de la mention : « Les patients recevant un traitement de fond morphinique sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine. »

Posologie et mode d'administration

Ajout de la mention : « ACTIQ n'est pas interchangeable sur la base d'une équivalence de dose avec d'autres fentanyl à action rapide prescrits pour les accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse, étant donné que les profils pharmacocinétiques et/ou les schémas posologiques de ces produits sont significativement différents. Les patients traités pour des accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse doivent être informés de ne pas utiliser simultanément plusieurs fentanyl à action rapide, et d'éliminer tout autre produit contenant du fentanyl antérieurement prescrit pour les accès douloureux paroxystiques (ADP) lors du passage à ACTIQ. Le nombre de dosages différents d'ACTIQ mis à disposition du patient, à tout moment, doit être réduit au minimum pour éviter les erreurs et un surdosage potentiel. »

Contre-indications :

Ajout de la mention : « Patients ne recevant pas de traitement de fond morphinique, en raison d'un risque accru de dépression respiratoire.

Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques. »

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ajout des mentions suivantes : « Il est impératif d'informer les patients et leurs soignants qu'ACTIQ contient une substance active à une dose qui peut être mortelle pour un enfant. Des cas de décès ont été rapportés chez des enfants qui avaient accidentellement ingéré de l'ACTIQ.

Les patients et leurs soignants doivent être informés de la nécessité de conserver toutes les unités hors de portée des enfants et d'éliminer soigneusement, comme indiqué ci-dessous, toutes les unités, utilisées ou non.

Les patients traités par des morphiniques requièrent une surveillance particulière en ce qui concerne les signes d'abus ou d'addiction.

Les risques sont considérés comme faibles chez les patients cancéreux souffrant d'accès douloureux paroxystiques, mais peuvent être plus élevés chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou de dépendance à l'alcool.

ACTIQ contenant environ 2 grammes de glucose, une consommation fréquente augmente le risque de caries dentaires. La sécheresse buccale associée au traitement par morphiniques peut augmenter ce risque.

Syndrome sérotoninergique : Il est conseillé de faire preuve de prudence lorsqu'ACTIQ est administré en association avec des médicaments qui affectent les systèmes de neurotransmission sérotoninergique. [...] »

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ajout de la mention : « L'administration concomitante de fentanyl et d'un agent sérotoninergique, tel qu'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), peut augmenter le risque de syndrome sérotoninergique, une pathologie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.»

Effets indésirables

Ajout de : « Fréquence indéterminée : réaction anaphylactique, œdème de la langue, œdème des lèvres

Fréquent : perte de connaissance, convulsions, sédation, altération du goût

Peu fréquent : coma, troubles de l'élocution

Fréquence indéterminée : bouffée vasomotrice, bouffée de chaleur

Fréquence indéterminée : œdème pharyngée, dépression respiratoire

Peu fréquent : iléus, caries dentaires, saignement gingival

Fréquence indéterminée : perte de dent, rétraction gingivale, gingivites, diarrhée

Fréquent : éruptions cutanées,

Peu fréquent : urticaire

Fréquent : réactions au site d'administration y compris irritation, douleur et ulcère,

Fréquence indéterminée : fatigue, œdème périphérique »

Surdosage

Ajout de la mention : « Les effets indésirables les plus graves sont l'altération des facultés mentales, la perte de conscience, le coma, l'arrêt cardio-respiratoire, la dépression respiratoire, la détresse respiratoire et l'insuffisance respiratoire pouvant entraîner le décès. »

EFFENTORA (RCP en vigueur au 20/05/2015)

Posologie et mode d'administration

Ajout de la mention : « Les patients traités pour des accès douloureux paroxystiques doivent être informés de ne pas utiliser simultanément deux formulations différentes de fentanyl et d'éliminer tout autre produit contenant du fentanyl prescrit pour les ADP lors du passage à Effentora. Le nombre de comprimés mis à disposition du patient, à tout moment, doit être réduit au minimum pour éviter les erreurs et un surdosage potentiel.

Traitement d'entretien

Les accès douloureux paroxystiques peuvent varier en intensité et la dose requise d'Effentora pourrait augmenter avec le temps en raison de la progression de la maladie cancéreuse sous-jacente. Dans ces cas, un second comprimé de la même dose peut être utilisé. Si un second comprimé d'Effentora s'est avéré nécessaire plusieurs fois de suite, la dose d'entretien habituelle devrait être réajustée (voir ci-dessous).

Arrêt du traitement

Le traitement par Effentora doit être immédiatement arrêté si le patient ne présente plus d'accès douloureux paroxystiques. Le traitement des douleurs de fond chroniques doit être poursuivi conformément à la prescription. Si l'arrêt de tout traitement opioïde est nécessaire, le patient doit être surveillé de près par le médecin afin de gérer le risque d'effets liés à un sevrage brutal ».

Contre-indications :

Ajout de la mention : « Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques. »

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ajout des mentions suivantes : « Dépression respiratoire

Comme avec tous les opioïdes, l'utilisation de fentanyl est associée à un risque de dépression respiratoire cliniquement significative. L'utilisation chez un patient sélectionné de façon non adaptée (par exemple, chez les patients sans traitement de fond morphinique) et/ou un dosage non adapté du médicament ont entraîné une issue fatale aussi bien avec Effentora qu'avec d'autres spécialités à base de fentanyl.

Effentora doit être utilisé uniquement selon les conditions décrites dans la rubrique indications thérapeutiques.

Anaphylaxie et hypersensibilité

Des cas d'anaphylaxie et d'hypersensibilité ont été rapportés avec l'utilisation de médicaments à base de fentanyl administrés par voie buccale transmuqueuse

Syndrome sérotoninergique : Cf modifications RCP ACTIQ ».

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Ajout de la mention : « Cf modifications RCP ACTIQ ».

Effets indésirables

Ajout de : « Description des effets indésirables sélectionnés

L'administration répétée des opioïdes tel que le fentanyl, peut entraîner une tolérance, une dépendance physique et/ou psychologique.

Les études réalisées avec Effentora ont mis en évidence des symptômes de sevrage morphinique tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, et frissons. Des symptômes de sevrage morphinique tels que nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblements et sudation ont été observés lors de l'utilisation de fentanyl par voie transmuqueuse.

En cas de surdosage, il a été observé une perte de conscience et un arrêt respiratoire.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après commercialisation, dont des éruptions cutanées, des érythèmes, des gonflements des lèvres et du visage et de l'urticaire.»

Surdosage

« Cf modifications RCP ACTIQ ».

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), ACTIQ a fait l'objet de 24 369 prescriptions et EFFENTORA a fait l'objet de 6 905 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

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.

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 sous forme de comprimé avec applicateur buccal et EFFENTORA, fentanyl sous forme de comprimé gingival à dissolution rapide, sont des traitements efficaces des accès douloureux paroxystiques, chez les patients ayant un cancer pour lesquels le traitement morphinique à longue durée d'action (morphine orale ou tout autre opioïde du palier III de l'OMS) utilisé pour contrôler la douleur chronique doit avoir été stabilisé. Ce ne sont que des traitements des accès douloureux, en complément d'un traitement opioïde de fond, chez des malades ayant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents des 18/03/2009 et 22/07/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ La douleur cancéreuse se caractérise par une dégradation très 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.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de première intention chez les patients dont la douleur chronique est stabilisée sous opioïdes et ayant des accès douloureux transitoires et spontanés.
- ▀ L'impact de cette spécialité sur la morbidité au niveau de la population est majeur. Cette spécialité permet d'élargir le panel thérapeutique pour la prise en charge de ce type de douleurs, notamment en soins palliatifs.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ACTIQ et EFFENTORA reste important dans l'indication de leur AMM.

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 l'indication de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 65 %

▀ Conditionnements

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