

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 février 2016***sufentanil***ZALVISO 15 microgrammes, comprimés sublinguaux**

1 cartouche de 40 comprimés sublinguaux (CIP : 34009 550 147 6 8)

10 cartouches de 40 comprimés sublinguaux (CIP : 34009 550 147 7 5)

20 cartouches de 40 comprimés sublinguaux (CIP : 34009 550 147 8 2)

Laboratoires GRUNENTHAL

| | |
|----------------------------|--|
| Code ATC | N01AH03 (anesthésiques opioïdes) |
| Motif de l'examen | Inscription |
| Liste(s) concernée(s) | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication(s) concernée(s) | « ZALVISO est indiqué chez l'adulte dans le traitement des douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères. » |

| | |
|-------------|--|
| SMR | Important |
| ASMR | ZALVISO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères. |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM (procédure centralisée) | 18/09/2015 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Stupéfiant Médicament réservé à l'usage hospitalier |
| Classification ATC | N : Système nerveux N01 : Anesthésiques N01A : Anesthésiques généraux N01AH : Anesthésiques opioïdes N01AH03 : Sufentanil |

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de ZALVISO sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

ZALVISO est une spécialité à base de sufentanil sous forme de comprimés sublinguaux administrés à la demande du patient à l'aide d'un dispositif d'administration sécurisé dans le traitement des douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ZALVISO est indiqué chez l'adulte dans le traitement des douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères. »

04 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

« Les comprimés sublinguaux de ZALVISO doivent être auto-administrés par le patient en réponse à la douleur à l'aide du dispositif d'administration. Le dispositif d'administration ZALVISO est conçu pour délivrer un seul comprimé sublingual de 15 microgrammes de sufentanil, à la demande du patient, avec un intervalle minimum de 20 minutes entre les doses (intervalle de verrouillage) et pendant une période maximale de 72 heures, correspondant à la durée de traitement recommandée la plus longue. »

« Le comprimé sublingual délivré doit se dissoudre sous la langue, et ne doit pas être écrasé, mâché ou avalé. Il est recommandé aux patients de ne pas manger ou boire et de parler le moins possible au cours des 10 minutes suivant chaque administration de ZALVISO. »

ZALVISO doit uniquement être administré en milieu hospitalier.

Les instructions d'assemblage et de manipulation du dispositif ZALVISO avant utilisation sont détaillées en annexe.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En cas de chirurgie à douleur modérée à sévère prédictible, lorsque les morphiniques sont nécessaires, la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) recommande l'analgésie contrôlée par le patient (ACP)¹.

L'ACP est une technique qui permet à un sujet de s'administrer lui-même à partir d'une pompe informatisée et programmée une dose d'analgésique en fonction de la douleur ressentie. L'ACP intraveineuse (ACP IV) est la voie de référence pour les douleurs post-opératoires, mais d'autres modalités d'administration se sont développées : péridurale (chirurgie thoracique et /ou abdominale), périnerveuse (chirurgie orthopédique)...

Les différents opioïdes forts peuvent être utilisés (morphine, oxycodone, fentanyl, sufentanil, hydromorphone). La morphine reste l'opioïde de référence pour l'ACP IV.

Les limites de l'ACP sont l'erreur humaine dans la programmation, les problèmes ou accidents liés au matériel et le coût du matériel².

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le comparateur cliniquement pertinent de ZALVISO est l'ACP IV. Les deux opioïdes les plus utilisés dans le cadre de l'ACP IV post-opératoire sont la morphine et l'oxycodone.

Tableau 1. Spécialités de morphine et oxycodone injectables

| Nom | Laboratoires | Date avis de la CT | SMR |
|--|--|--|-----------|
| MORPHINE (CHLORHYDRATE OU SULFATE) 1 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, solution injectable | AGUETTANT COOPER LAVOISIER RENAUDIN | 25/05/2011 03/11/2010 04/02/2015 | Important |
| OXYNORM 10 mg/ml et 50 mg/ml, solution injectable | MUNDIPHARMA | 07/09/2005 | Important |

► Conclusion

Le comparateur pertinent de ZALVISO est l'ACP IV par morphine ou oxycodone.

¹ SFAR. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. 2008.

² Golmard J, Keïta H. Le concept d'analgésie contrôlée par le patient pour l'analgésie postopératoire. 51ème Congrès national d'anesthésie et de réanimation. 2009.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Trois études de phase III ont été menées aux Etats-Unis :

- deux études cliniques pivots, en double aveugle, de 72 heures versus placebo menées chez des patients ayant subi une chirurgie abdominale (IAP310³) ou une arthroplastie du genou ou de la hanche (IAP311⁴) ;
- une étude clinique support de phase III, ouverte, de 72 heures versus une ACP IV de sulfate de morphine, menée chez des patients ayant subi soit une chirurgie abdominale ouverte soit une arthroplastie du genou ou de la hanche (IAP309⁵).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes cliniques versus placebo : IAP310 et IAP311

7.1.1.1 Méthodologie

L'étude IAP310 a été réalisée chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie abdominale ouverte et l'IAP311 chez des patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale unilatérale de la hanche ou du genou.

La méthodologie de ces deux études est superposable.

| | |
|--|--|
| Objectif principal | Comparer l'efficacité et la tolérance de ZALVISO par rapport au placebo pour la prise en charge de la douleur aiguë post-opératoire après chirurgie abdominale ouverte (IAP310) ou une arthroplastie totale unilatérale de la hanche ou du genou (IAP311). |
| Méthode | Etude de phase III multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles pendant au moins 48 heures et jusqu'à 72 heures chez des patients de 18 ans et plus ayant bénéficié d'une chirurgie abdominale ouverte majeure (IAP310) ou une arthroplastie totale unilatérale de la hanche ou du genou (IAP311). |
| Dates et lieu de l'étude | IAP310 : 13 centres - USA ; 6 mars 2012 - 11 janvier 2013 IAP311 : 33 centres - USA ; 22 août 2012- 7 avril 2013 |
| Principaux critères d'inclusion et de non inclusion | Patients âgés de 18 ans ou plus, de classe ASA I-III devant subir une chirurgie abdominale ouverte (y compris la chirurgie laparoscopique assistée) (IAP310) ou une arthroplastie totale unilatérale de la hanche ou du genou (IAP311) sous anesthésie générale ou rachidienne qui n'incluait pas les opioïdes par voie intrathécale pendant l'opération. Les principaux critères de non inclusion étaient la prise d'un traitement opioïde dans les 30 jours précédent, un niveau de réveil ou de saturation en oxygène insuffisants à l'issue de l'opération. |
| Groupes de traitement | IAP310 : les patients ont été randomisés selon un ratio 2 :1 pour recevoir soit ZALVISO soit un placebo via un système identique permettant une auto-administration sublinguale avec un verrouillage de 20 min entre chaque dose. IAP311 : les patients ont été randomisés selon un ratio 3 :1. |
| Déroulement de l'étude | Avant l'administration du médicament à l'étude, les critères suivants devaient être remplis : 1. le patient devait avoir présenté un score de douleur < 5 (sur 10) 2. le patient avait quitté ou était prêt à quitter la salle de surveillance post-interventionnelle. |

³ Ringold FG, Minkowitz HS, Gan TJ, Aqua KA, Chiang YK et al. Sufentanil sublingual tablet system for the management of postoperative pain following open abdominal surgery: a randomized, placebo-controlled study. *Reg Anesth Pain Med* 2015;40:22-30.

⁴ Jove M, Griffin DW, Minkowitz HS, Ben-David B, Evashenk MA, Palmer PP. Sufentanil Sublingual Tablet System for the Management of Postoperative Pain after Knee or Hip Arthroplasty: A Randomized, Placebo-controlled Study. *Anesthesiology*. 2015 Aug;123(2):434-43.

⁵ Melson TI, Boyer DL, Minkowitz HS, Turan A, Chiang YK et al. Sufentanil sublingual tablet system vs. intravenous patient-controlled analgesia with morphine for postoperative pain control: a randomized, active-comparator trial. *Pain Pract* 2014 Nov;14(8):679-88.

| | |
|--|--|
| | <p>3. un score de douleur > 4 devait être enregistré juste avant la première dose du médicament à l'étude (intensité de la douleur de base). La durée de l'étude était de 48 heures minimum et pouvait s'étendre jusqu'à 72 heures après la première administration du médicament à l'étude. Des doses additionnelles pouvaient être administrées par le patient avec un intervalle d'au moins 20 min.</p> |
| Traitements concomitants | <p>Un traitement opioïde supplémentaire (morphine IV, bolus de 2 mg) était autorisé pendant les 30 minutes suivant la première dose du médicament à l'étude pour conserver un niveau de soulagement acceptable de la douleur ou lors d'une augmentation de la douleur due à une mobilisation du patient (ex : marche, transfert de lit, kinésithérapie) tout au long de l'étude. Un traitement opioïde de secours (morphine IV, bolus de 2 mg) pouvait être administré à tout autre moment au cours de l'étude en raison d'une analgésie insuffisante malgré l'utilisation du médicament à l'étude et de la morphine supplémentaire.</p> |
| Critère de jugement principal | <p>Somme des différences d'intensité de la douleur pondérée par le facteur temps au cours de la période de 48 heures (SPID48). L'intensité de la douleur était évaluée par les patients sur une échelle numérique de 11 points (NRS), où 0 = aucune douleur et 10 = pire douleur imaginable/possible. La réponse à la douleur était évaluée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à T₀, - 15, 30, 45 ou 60 minutes après T₀, - puis toutes les heures jusqu'à 12 heures, - puis toutes les deux heures jusqu'à 48 heures - puis toutes les quatre heures jusqu'à 72 heures après la première dose. <p>La différence d'intensité de la douleur (Pain Intensity Difference : PID) à chaque point d'évaluation correspond à la différence entre l'intensité de la douleur au point d'évaluation spécifique et l'intensité de la douleur de base.</p> <p>$PID (T=i \text{ [temps d'évaluation après la première dose]}) = \text{intensité de la douleur } (T=0 \text{ [baseline]}) - \text{intensité de la douleur } (T=i \text{ [temps d'évaluation après la première dose]})$ $SPID48 \text{ pondéré par le facteur temps} = \sum [T(i)-T(i-1)] \times PID (i)$</p> |
| Principaux critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> - Intensité et soulagement de la douleur évaluée selon plusieurs définitions à 24, 48 et 72 heures - pourcentage de patients ayant terminé l'étude en raison d'une analgésie insuffisante au cours des périodes d'étude de 24, 48 et 72 heures, - pourcentage de patients qui ont eu besoin de médicaments de secours en raison d'une analgésie insuffisante au cours des périodes d'étude de 24, 48 et 72 heures, - quantité totale de morphine supplémentaire et de secours utilisée au cours des 48 heures - évaluation globale de la méthode de contrôle de la douleur par les patients et les professionnels de santé - événements indésirables (EI) |
| Calcul du nombre de patients nécessaires | <p>IAP310 : le nombre de patients nécessaire a été estimé à 159 patients (ZALVISO : 106 et placebo : 53) en considérant une différence de 0,55 pour le critère principal d'efficacité, SPID48 pondérée dans le temps, avec une puissance de 90% et un risque d'erreur alpha à 5% pour montrer une différence significative entre les deux groupes de traitement. Ce calcul a été basé sur un test t bilatéral avec un ratio de randomisation de 2 :1. En supposant un taux de patients non évaluables de 10%, 180 patients devaient être randomisés.</p> <p>IAP311 : le nombre de patients nécessaires a été estimé à 400 patients (300 patients traités par ZALVISO et 100 patients recevant le placebo). Cet échantillon reposait sur une taille d'effet de 0,40 pour le critère principal d'efficacité, SPID48 pondérée dans le temps. avec une puissance de 90% et un risque d'erreur alpha à 5% pour montrer une différence significative entre les deux groupes de traitement. Ce calcul a été basé sur un test t bilatéral avec un ratio de randomisation de 3 :1. En supposant un taux de patients non évaluables de 10%, 440 patients devaient être randomisés.</p> |
| Analyse statistique | <p>L'analyse principale des critères principaux et secondaires d'efficacité a utilisé la population en intention de traiter (ITT), qui comprenait tous les patients randomisés ayant reçu le médicament à l'étude. La méthode LOCF a été utilisée pour les patients ayant abandonné l'étude à l'exception de ceux ayant abandonné à cause d'un EI pour lesquels la méthode WOFC a été utilisée.</p> |

Critère principal d'efficacité : comparaison par analyse de covariance en parallèle (ANCOVA) avec traitement et centres pour facteurs et l'intensité de la douleur de base en covariable ($\alpha = 0,05$).
 L'analyse des moindres carrés et l'intervalle de confiance à 95% ont été définis pour chaque traitement.
 Critères secondaires : selon les critères, une analyse de variance (ANOVA), un test de Cochran-Mantel-Haenszel, ou la méthode de Kaplan- Meier ont été utilisés.
 Tolérance : analyse descriptive

7.1.1.2 Résultats

7.1.1.2.1 Etude IAP310

Un total de 178 patients ont été randomisés dans cette étude ; 6 patients n'ont pas reçu le traitement à l'étude (4 dans le groupe ZALVISO et 2 dans le groupe placebo).

Parmi les 172 patients randomisés ayant reçu le traitement (ZALVISO : n=115 et placebo : n=57 ; population ITT), 105 patients (61 %) (ZALVISO : n=78 [68 %] et placebo : n=27 [47 %]) ont terminé la période d'étude de 48 heures.

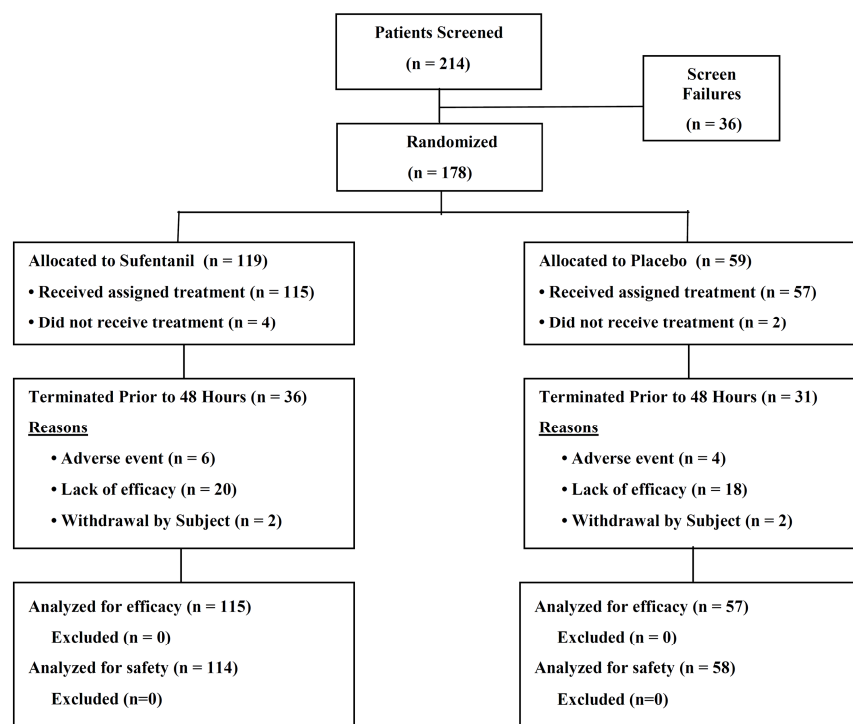
Les raisons les plus fréquentes de l'abandon avant 48 heures étaient :

- le manque d'efficacité (38 patients, 22 %) :
 - o ZALVISO : n=20 (17 %)
 - o placebo : n=18 (31 %)
- les événements indésirables (10 patients, 6 %) :
 - o ZALVISO : n=6 (5 %)
 - o placebo : n=4 (7 %)

Un total de 40 patients (23 %) a terminé la période d'étude de 72 heures.

L'âge moyen de la population ITT était de $55,2 \pm 14,0$ ans et 26 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans. Dans l'ensemble, 74 % des patients étaient des femmes.

Figure 1 : Répartition des patients dans l'étude IAP310



Source : Rapport d'étude clinique IAP310

a) Critère de jugement principal

ZALVISO a été plus efficace que le placebo sur le soulagement de la douleur évaluée par la somme des différences d'intensité de la douleur sur 48 heures (SPID48) (LS moyenne [SEM] ZALVISO : 105,60 [10,14] vs placebo : 55,58 [13,11] ; p = 0,001).

Tableau 2 : Résultats de la SPID48, population ITT.

| | ZALVISO (n=115) | PLACEBO (n=57) | p |
|---------------------------------|--------------------|-------------------|-------|
| Intensité de la douleur de base | | | |
| Moyenne (ET) | 5,87 (1,25) | 6,09 (1,29) | |
| LS mean (SEM) | 5,70 (0,11) | 5,94 (0,15) | 0,160 |
| IC 95% | (5,48 ; 5,92) | (5,65 ; 6,23) | |
| SPID48 pondéré dans le temps | | | |
| Moyenne (ET) | 100,39 (96,71) | 57,74 (107,97) | |
| LS mean (SEM) | 105,60 (10,14) | 55,58 (13,11) | 0,001 |
| IC 95 % | (85,58 ; 125,62) | (29,69 ; 81,48) | |
| Difference ZALVISO vs placebo | | | |
| LS mean (SEM) | 50,02 (15,25) | NA | |
| IC 95% | (19,89 ; 80,14) | | |

LS : least square ; SEM : standard error of the LS mean

b) Critères de jugement secondaires

Les principaux critères secondaires sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats des principaux critères secondaires, population ITT.

| | ZALVISO (n=115) | PLACEBO (n=57) | p |
|--|--------------------|-------------------|--------|
| SPID24 pondéré en fonction du temps | | | |
| LS mean (SEM) | 48,44 (4,71) | 18,62 (6,10) | <0,001 |
| LS mean difference ZALVISO vs placebo (SEM) | 29,82 (7,09) | | |
| IC à 95% | (15,81, 43,83) | | |
| SPID72 pondéré en fonction du temps | | | |
| LS mean (SEM) | 171,05 (16,17) | 100,75 (20,91) | 0,004 |
| LS mean difference ZALVISO vs placebo (SEM) | 70,30 (24,33) | | |
| IC à 95% | (22,24, 118,36) | | |
| Pourcentage de patients ayant abandonné au cours des 48 premières heures en raison d'une antalgie insuffisante | 17,4 % | 31,6 % | 0,035 |
| Pourcentage de patients nécessitant des opioïdes de secours au cours des 48 premières heures | 33,0 % | 66,7 % | <0,001 |
| Doses cumulées d'opioïdes de secours et d'opioïdes supplémentaires consommés sur la période de 48 heures (nombre moyen de doses) | 1,8 | 3,8 | 0,002 |
| Pourcentage de patients rapportant une évaluation « bonne ou excellente » de la méthode de contrôle de la douleur | | | |
| 24h | 70 % | 42 % | <0,001 |
| 48h | 68 % | 46 % | 0,005 |
| 72h | 67 % | 46 % | 0,007 |
| Pourcentage de professionnels de santé une évaluation « bonne ou excellente » de la méthode de contrôle de la douleur | | | |
| 24h | 70 % | 44 % | <0,001 |
| 48h | 70 % | 49 % | 0,009 |
| 72h | 70 % | 47 % | 0,005 |

7.1.1.2.2 Etude IAP311

Un total de 426 patients ont été randomisés dans cette étude ; 7 patients n'ont pas reçu le traitement à l'étude (6 dans le groupe ZALVISO et 1 dans le groupe placebo).

Parmi les 419 patients randomisés (ZALVISO : n=315 et placebo : n=104) ayant reçu le traitement (population ITT), 258 patients (61 %) (ZALVISO : n=215 [68 %] et placebo : n=43 [41 %]) ont terminé la période de 48 heures.

Les raisons les plus fréquentes de l'abandon avant 48 heures étaient :

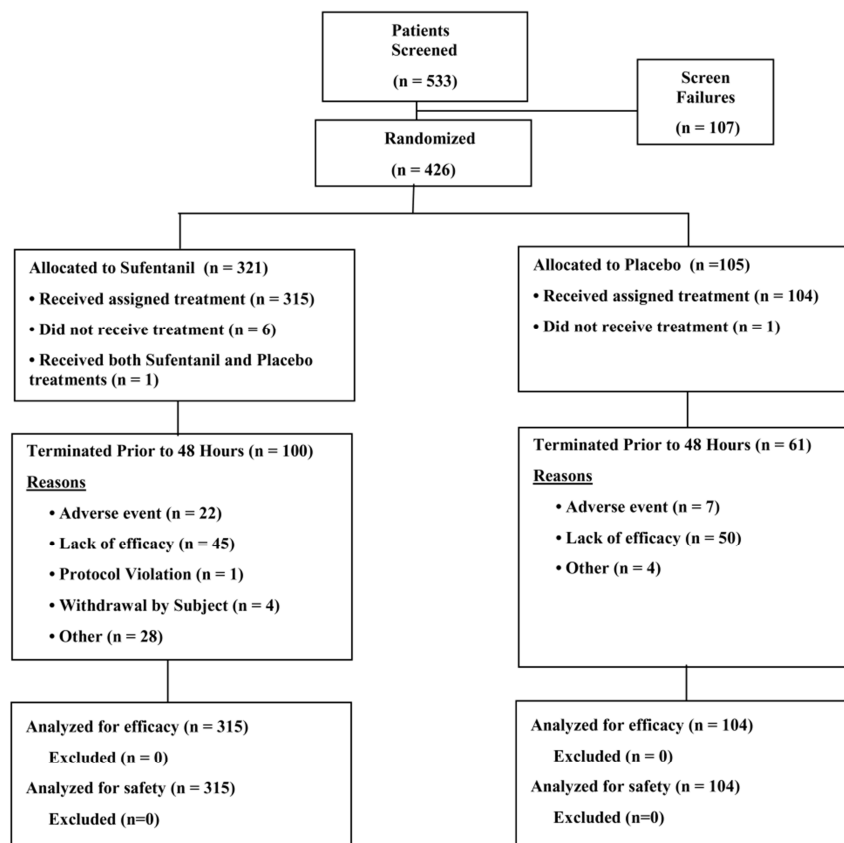
- le manque d'efficacité (95 patients, 23 %) :
 - o ZALVISO : n=45 (14 %)
 - o placebo : n=50 (48 %)
- les événements indésirables (29 patients, 7 %).
 - o ZALVISO : n=22 (7 %)
 - o placebo : n=7 (7%)

Un total de 85 patients (57 %) a terminé la période d'étude de 72 heures.

L'âge moyen de la population ITT était de 66,2 ± 10,7 ans et 57,3 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans. Dans l'ensemble, 61 % des patients étaient des femmes.

Au total, 201 patients (48 %) ont bénéficié d'une arthroplastie du genou et 218 patients (52 %) une arthroplastie de la hanche.

Figure 2 : Study Flow-chart



Source : rapport d'étude clinique IAP311

a) Critère de jugement principal

ZALVISO a été plus efficace que le placebo sur le soulagement de la douleur évaluée par la SPID48 (LS moyenne [SEM] ZALVISO : 76,24 [7,02] vs placebo : -11,35 [10,55] ; $p < 0,001$).

Tableau 4 : Résultats de la SPID48, population ITT

| | ZALVISO (n=315) | PLACEBO (n=104) | p |
|---|--|--|--------|
| Intensité de la douleur de base Moyenne (ET) LS mean (SEM) IC 95% | 5,63 (1,08) 5,57 (0,07) (5,43 ; 5,72) | 5,49 (0,89) 5,43 (0,11) (5,21 ; 5,65) | 0,215 |
| SPID48 pondéré dans le temps Moyenne (ET) LS mean (SEM) 95% CI Différence ZALVISO vs placebo LS mean (SEM) IC 95% | 77,17 (107,39) 76,24 (7,02) (62,43 ; 90,05) 87,59 (10,88) (66,20 ; 108,98) | -15,27 (120,52) -11,35 (10,55) (-32,08 ; 9,38) NA | <0,001 |

b) Critères de jugement secondaires

Les principaux critères secondaires sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats des principaux critères secondaires, population ITT

| | ZALVISO (n=315) | PLACEBO (n=104) | p |
|--|--|--------------------|--------|
| SPID24 pondéré en fonction du temps LS mean (SEM) LS mean différence ZALVISO vs placebo (SEM) IC à 95% | 32,02 (3,25) 41,01 (5,04) (31,09, 50,92) | -8,98 (4,89) | <0,001 |
| SPID72 pondéré en fonction du temps LS mean (SEM) LS mean différence ZALVISO vs placebo (SEM) IC à 95% | 134,58 (11,44) 137,42 (17,73) (102,57, 172,27) | -2,84 (17,18) | <0,001 |
| Pourcentage de patients ayant abandonné au cours de la période d'essai 48 heures en raison de l'antalgie insuffisante | 14,3 % | 48,1 % | <0,001 |
| Pourcentage de patients nécessitant des opioïdes de secours au cours de la période d'essai 48 heures | 50,8 % | 73,1 % | <0,001 |
| Doses cumulées d'opioïdes de secours et d'opioïdes supplémentaires consommés sur la période de 48 heures (nombre moyen de doses) | 2,2 | 3,8 | 0,002 |
| Pourcentage de patients rapportant une évaluation « bonne ou excellente » de la méthode de contrôle de la douleur | | | |
| 24h | 65,7 % | 32,7% | <0,001 |
| 48h | 70,2 % | 28,8% | <0,001 |
| 72h | 71,4 % | 31,7% | <0,001 |
| Pourcentage de professionnels de santé une évaluation « bonne ou excellente » de la méthode de contrôle de la douleur | | | |
| 24h | 70,2 % | 33,7 % | <0,001 |
| 48h | 69,8 % | 27,9 % | <0,001 |
| 72h | 70,8 % | 28,8 % | <0,001 |

7.1.2 Etude IAP309

7.1.2.1 Méthodologie

| | |
|---|--|
| Objectif principal de l'étude | Démontrer la non-infériorité de ZALVISO par rapport à de la morphine IV en antalgie contrôlée par le patient (ACP morphine IV) pour la prise en charge de la douleur aiguë post-opératoire après chirurgie abdominale ou orthopédique majeure. |
| Méthode | Etude de phase III multicentrique, ouverte, randomisée, de non infériorité, en groupes parallèles pour comparer ZALVISO à de la morphine IV en ACP pendant au moins 48 heures et jusqu'à 72 heures chez des patients de 18 ans et plus ayant bénéficié d'une chirurgie abdominale ouverte majeure ou chirurgie orthopédique (remplacement total de genou ou de hanche). Une randomisation stratifiée a été appliquée avec l'âge (65 ans < et > 65 ans) et le type de chirurgie (genou et autres chirurgies) comme facteurs de stratification. |
| Lieu et dates de l'étude | 26 centres - USA ; 11 avril 2012 – 2 novembre 2012 |
| Critères d'inclusion | Patients de classe ASA I-III devant subir une chirurgie abdominale ouverte (y compris la chirurgie laparoscopique assistée) ou une arthroplastie totale unilatérale de la hanche ou du genou, sous anesthésie générale ou rachidienne qui n'incluait pas les opioïdes par voie intrathécale pendant l'opération. |
| Groupes de traitement | Les patients ont été randomisés dans un des quatre groupes de stratification (âge<65 ans, âge>65 ans et type de chirurgie : genou et autres chirurgies) pour recevoir soit : - ZALVISO : 15 microgrammes de sufentanil avec un verrouillage de 20 minutes - ou ACP morphine IV 1 mg avec un verrouillage de 6 minutes. |
| Déroulement de l'étude et traitements concomitants | Idem études IAP310 et IAP311 |
| Critère de jugement principal | Evaluation globale par le patient de la méthode de contrôle de la douleur au cours de la période d'étude de 48 heures (PGA48) mesurée à l'aide d'une échelle de 4 points, où : 1 = faible, 2 = satisfaisant, 3 = bon et 4 = excellente. Le critère principal d'efficacité était le taux de succès pour le PGA48, défini comme la pourcentage de patients ayant répondu « bonne » ou « excellente » à la question "dans l'ensemble, comment évaluez-vous la méthode de contrôle de la douleur?" |
| Calcul du nombre de patients nécessaires | Pour démontrer la non-infériorité de ZALVISO par rapport à la morphine IV en ACP avec une puissance de 90% et en supposant un taux de réussite de 75% pour les deux groupes de traitement, 352 patients (176 par groupe de traitement) étaient requis en utilisant un test unilatéral avec $\alpha = 0,025$ et une marge de non-infériorité de -15 %. En supposant que 10% des patients ne seraient pas évaluable, il était prévu qu'environ 390 patients soient inclus |
| Analyse statistique | L'analyse principale a utilisé la population en intention de traiter (ITT), qui comprenait tous les patients randomisés ayant reçu le médicament à l'étude. La méthode LOCF a été utilisée pour les patients ayant abandonné l'étude à l'exception de ceux ayant abandonné à cause d'un EI pour lesquels la méthode WOCF a été utilisée. Critère principal d'efficacité : comparaison par analyse de covariance en parallèle (ANCOVA) à 3 facteurs : traitement, centres et type de chirurgie et l'intensité de la douleur de base en covariable ($\alpha = 0,05$). L'analyse des moindres carrés et l'intervalle de confiance à 95% ont été définis pour chaque traitement. Après avoir testé la non-infériorité, un test de supériorité bilatéral a également été effectué sur le critère de jugement principal. |

7.1.2.2 Résultats

Un total de 359 patients a été randomisé dans cette étude ; 2 patients n'ont pas reçu le traitement à l'étude (un dans chaque groupe de traitement). Parmi les 357 patients randomisés (ZALVISO : n=177 et ACP morphine IV : n=180) ayant reçu le traitement (population ITT), 282 (79,0 %) (ZALVISO : n=146 et ACP morphine IV : n=136) ont terminé la période de 48 heures et ont été inclus dans l'analyse du critère principal d'efficacité. Les raisons les plus fréquentes de l'abandon avant 48 heures étaient les événements indésirables (31 patients, 8,7 %) et le manque d'efficacité (29 patients, 8,1 %).

Il n'y a pas de différences notables entre les groupes de traitement pour le pourcentage de patients qui ont complété ou qui ont interrompu l'étude en raison d'événements indésirables ou de manque d'efficacité.

L'âge moyen de la population ITT était de 63,9 ± 12,4 ans et 52,4 % des patients étaient âgés d'au moins 65 ans. Dans l'ensemble, 64,7 % des patients étaient des femmes.

Près de la moitié des patients (45,4 %) a subi une arthroplastie de la hanche, 32,5 % une arthroplastie du genou et 22,1 % une chirurgie abdominale.

Il n'y a aucune différence significative entre les groupes de traitement pour les caractéristiques des patients.

a) Critère de jugement principal

Un plus grand pourcentage de patients du groupe ZALVISO (78 %) a rapporté un succès pour la PGA48 par rapport au groupe ACP morphine IV (66 %). Cette différence était significative pour la non-infériorité ($p < 0,001$) et pour la supériorité ($p = 0,007$).

Dans la population de patients ayant terminé la période de 48 heures, une plus grande proportion de patients du ZALVISO (93,2 %) a rapporté un succès pour la PGA48 par rapport au groupe PCA morphine IV (81,6 %). Cette différence était significative pour la non-infériorité ($p < 0,001$) et pour la supériorité ($p = 0,003$).

Tableau 6 : Pourcentage de patients rapportant un succès sur la PGA48, population ITT [analyse principale]

| Succès pour la PGA48 | ZALVISO (n=177) | ACP MORPHINE IV (n=180) | Non-infériorité [1] p | Supériorité [2] p |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Oui IC 95% | 139 (78,5 %) (72,48 % ; 84,58 %) | 118 (65,6 %) (58,61 % ; 72,50 %) | < 0,001 | 0,007 |
| ZALVISO moins ACP morphine IV IC 95% | 12,90 % (3,69 % ; 22,11 %) | NA | | |

[1] test Z unilatéral (borne de non-infériorité de -15 %).

[2] test Z pour la différence dans les pourcentages entre les deux groupes.

Tableau 7 : Pourcentage de patients rapportant un succès sur la PGA48, population ayant terminé la période d'étude de 48 heures

| Succès pour la PGA48 | ZALVISO (n=146) | ACP MORPHINE IV (n=136) | Non-infériorité [1] p | Supériorité [2] p |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Oui IC 95% | 136 (93,2 %) (89,05 % ; 97,25 %) | 111 (81,6 %) (75,11 % ; 88,13 %) | < 0,001 | 0,003 |
| ZALVISO moins morphine IV PCA IC 95% | 11,60 % (3,91 % ; 19,29 %) | NA | | |

[1] test Z unilatéral (borne de non-infériorité de -15 %).

[2] test Z pour la différence dans les pourcentages entre les deux groupes.

a) Critères de jugement secondaire

Aucune différence entre l'ACP morphine IV et ZALVISO n'a été observée sur le soulagement de la douleur évaluée par la SPID24, SPID48 et SPID72.

Tableau 8 : Résultats des principaux critères secondaires, population ITT

| | ZALVISO (n=177) | ACP MORPHINE IV (n=180) | Différence | p |
|--|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------|
| Baseline Pain Intensity LS mean (SEM) IC 95% | 5,55 (0,12) (5,32, 5,78) | 5,85 (0,11) (5,63, 6,07) | NA | 0,028 |
| SPID24 LS mean (SEM) IC 95% | 34,38 (3,88) (26,74, 42,01) | 30,72 (3,75) (23,35, 38,09) | 3,66 (4,55) (-5,30, 12,61) | 0,422 |

| | | | | |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------|
| SPID48 LS mean (SEM) IC 95% | 77,94 (8,40) (61,43 ; 94,46) | 72,33 (8,10) (56,40 ; 88,27) | 5,61 (9,84) (-13,76 ; 24,97) | 0,569 |
| SPID72 LS mean (SEM) IC 95% | 133,62 (13,45) (107,17 ; 160,07) | 122,51 (12,98) (96,99 ; 148,04) | 11,11 (15,77) (-19,91 ; 42,13) | 0,482 |
| Pourcentage de patients ayant abandonné au cours des 48 premières heures en raison d'une analgie insuffisante | 13 (7,3 %) | 16 (31,6 %) | -1,60 % (-7,26 % ; 4,06 %) | 0,580 |
| Intervalle entre deux administrations | 80,88 (5,98) (69,12 ; 92,64) | 46,63 (5,77) (35,28 ; 57,97) | 34,25 (6,97) (20,55 ; 47,96) | < 0,001 |
| Nombre moyen de doses de morphine supplémentaires ou de secours (2 mg IV par dose) sur la période de 48 heures (SD) (minimum ; maximum) | 1,3 (2,4) (0 ; 20) | 0,5 (1,1) (0 ; 7,0) | 0,9 (1,9) (0 ; 20,0) | < 0,001 |

07.2 Effets indésirables

7.2.1 Etudes versus placebo

D'après les données combinées des études versus placebo IAP310 et IAP311, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient :

- les nausées (47 % dans le groupe ZALVISO versus 36 % dans le groupe placebo),
- les vomissements (12 % versus 6 %),
- la fièvre (18 % versus 11 %),
- les maux de tête (9 % versus 8 %),
- une baisse de la saturation en oxygène (8 % versus 3 %),
- un prurit (7 % versus 0 %).

Aucune différence n'a été observée entre le groupe ZALVISO et le groupe placebo concernant la pourcentage de patients avec une saturation en oxygène < 93 % et < 95 %.

L'incidence des dépressions respiratoires a été de 2,3 % (10/429) dans les groupes ZALVISO et 1,9 % (3/162) dans les groupes placebo.

L'incidence des erreurs liées au système d'administration a été de 7,8 % dans l'étude IAP310 et 12,7 % dans l'étude IAP311. Il s'agissait principalement d'un écran d'erreur système (« système non fonctionnel»). Aucun de ces incidents n'a été rapporté comme événement indésirable ou n'a conduit à l'administration d'une dose de sufentanil par erreur.

7.2.2 Etude versus ACP morphine IV

Le profil d'effets indésirables était comparable entre ZALVISO et l'ACP morphine IV. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les nausées (41 % dans le groupe ZALVISO versus 43 % dans le groupe ACP morphine IV), les vomissements (12 % versus 13 %) et une fièvre (18 % versus 11 %).

07.3 Résumé & discussion

L'efficacité de ZALVISO en ACP pour le traitement des douleurs aiguës post-opératoires a été démontrée au cours de deux études en double aveugle versus placebo (ZALVISO n = 430 patients, placebo n = 161 patients) :

- Dans l'étude IAP310 chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie abdominale ouverte, ZALVISO a permis une maîtrise significativement supérieure de la douleur sur 48 heures par rapport au placebo avec des scores SPID48 moyens plus élevés dans le groupe ZALVISO que dans le groupe placebo (LS moyenne [SEM] : 105,60 [10,14] vs 55,58 [13,11] ; p = 0,001) ;
- Dans l'étude IAP311 chez des patients ayant bénéficié d'une arthroplastie totale unilatérale de la hanche ou du genou, ZALVISO a permis une maîtrise significativement supérieure de la douleur sur 48 heures par rapport au placebo avec des scores SPID48 moyens plus élevés dans le groupe ZALVISO que dans le groupe placebo (LS moyenne [SEM] : 76,24 [7,02] vs - 11,35 [10,55] ; p < 0,001).

Dans une étude ouverte comparant ZALVISO à l'ACP morphine IV (ZALVISO n = 177 patients ; morphine n = 180 patients), un pourcentage significativement plus élevé de patients (78,5 %) a évalué ZALVISO comme une « bonne » ou « excellente » méthode de contrôle de la douleur par rapport à l'ACP IV par morphine (65,5 %) (critère principal à 48 heures ; p = 0,007). L'interprétation de ces résultats doit rester prudente, cette étude ayant été réalisée en ouvert, l'analyse principale ayant porté sur la population ITT et non la population per protocole.

Les effets indésirables observés dans les études cliniques sont identiques à ceux connus du sufentanil. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été des nausées, vomissement et de la fièvre (> 10 %). Dans les études versus placebo, une baisse de la saturation en oxygène était observée chez 8 % des patients du groupe ZALVISO versus 3 % dans le groupe placebo mais aucune différence sur le pourcentage de patients avec une saturation en oxygène < 93 ou 95 % n'a été observée entre les deux groupes.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En cas de chirurgie à douleur modérée à sévère prédictible, lorsque les morphiniques sont nécessaires, la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) recommande l'analgésie contrôlée par le patient (ACP)¹. L'ACP intraveineuse (ACP IV) est la voie de référence pour les douleurs post-opératoires, mais d'autres modalités d'administration se sont développées : péridurale (chirurgie thoracique et /ou abdominale), périnerveuse (chirurgie orthopédique)...

Les différents opioïdes forts pouvant être utilisés sont : la morphine, l'oxycodone, le fentanyl, le sufentanil, l'hydromorphone. La morphine reste l'opioïde de référence pour l'ACP IV.

Les limites de l'ACP IV sont l'erreur humaine dans la programmation de la pompe, les problèmes ou accidents liés au matériel et son coût².

08.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ZALVISO nouveau dispositif d'ACP par voie sublinguale contenant du sufentanil 15 microgrammes est une alternative à l'ACP morphine IV dans la prise en charge de la douleur aiguë post-opératoire modérée à sévère.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'analgésie post-opératoire a un rôle clé en termes d'amélioration du résultat fonctionnel de la chirurgie et de réduction de la morbidité et de la mortalité post-opératoires.
- ▶ ZALVISO est un traitement symptomatique de la douleur post-opératoire.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ZALVISO est important.
- ▶ Les alternatives thérapeutiques sont les autres dispositifs d'ACP à base d'agonistes opioïdes forts.

▶ Intérêt de santé publique :

L'amélioration de la prise en charge des douleurs intenses constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique, Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur).

L'impact éventuel de ZALVISO sur la qualité de vie des patients et l'organisation des soins et la simplification des soins (non nécessité de perfusion) n'a pas été démontrée.

En conséquence, il n'est pas attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité ZALVISO dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZALVISO est important.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ZALVISO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères.

09.3 Population cible

La population cible de ZALVISO est représentée par les patients adultes souffrant de douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères susceptibles de recevoir une antalgie autocontrôlée.

Selon une analyse du laboratoire à partir des données PMSI de 2010, environ 3,8 millions de patients adultes ont bénéficié en 2010 d'une intervention chirurgicale en hospitalisation⁶.

Selon un audit national mené en 2004-2006, 62,1 % des patients opérés recevaient un traitement morphinique et 21,4 % d'entre eux étaient traités avec une ACP IV⁷.

Sur ces bases, la population pouvant recevoir ZALVISO serait d'environ 500 000 patients par an.

⁶ Analyse non publiée du laboratoire



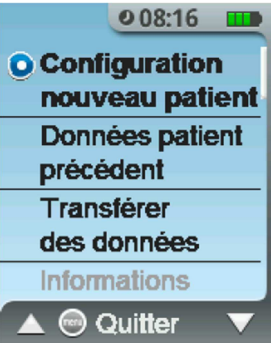
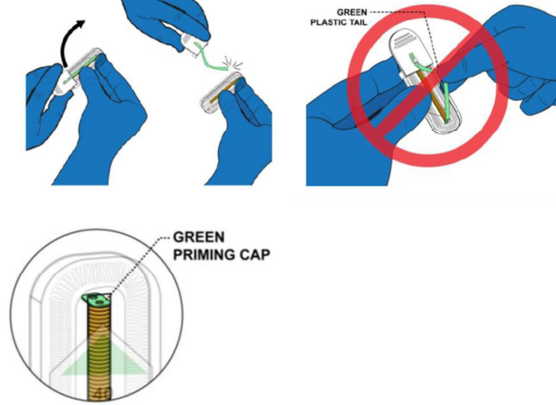
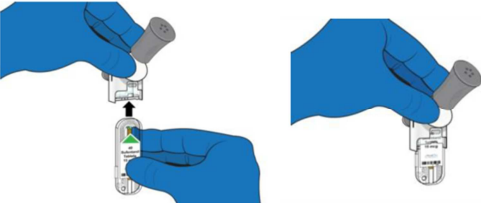
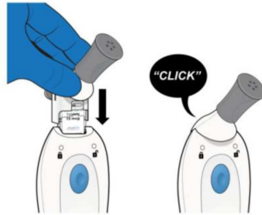
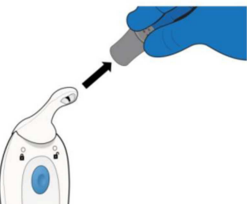
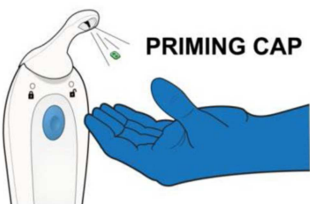
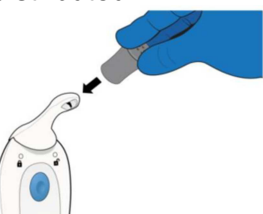

⁷ Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. Comité Douleur-ALR de la SFAR. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. Pain 2008;137:441-51

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

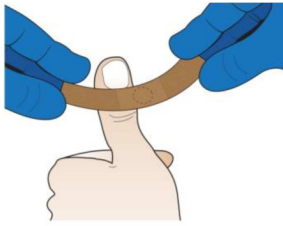
► Conditionnement

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

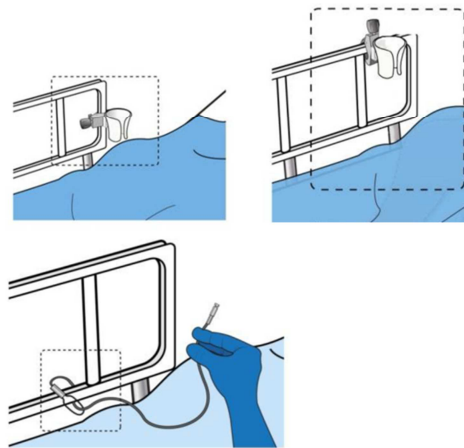
011.1 Instructions pour le personnel soignant

| | |
|--|---|
| <p>Etape 1 – Mettre l'appareil de contrôle sous tension</p>  | <p>Etape 2 – Placer la carte d'accès contre le bouton</p>  |
| <p>Etape 3 – Sélectionner la fonction "configuration nouveau patient"</p>  | <p>Etape 4 – Préparer la cartouche de comprimés</p>  |
| <p>Etape 5 – Insérer la cartouche dans le distributeur</p>  | <p>Etape 6 – Insérer le distributeur dans l'appareil de contrôle</p>  |
| <p>Etape 7 – Retirer le bouchon</p>  | <p>Etape 8 – Ejecter la capsule d'amorçage</p>  |
| <p>Etape 9 – Replacer le bouchon sur le distributeur</p>  | <p>Etape 10 – Scanner l'étiquette d'indentification patient</p>  |

Etape 11 – Fixer l'étiquette à l'angle du pouce du patient



Etape 12 – Fixer l'étui et le cordon de sécurité

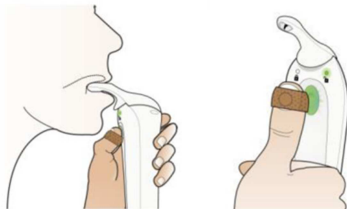


Etape 13 – Relier le cordon de sécurité à l'appareil de contrôle



011.2 Etapes d'administration pour le patient

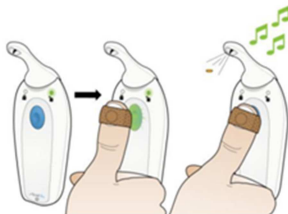
Etape 1 – Position du dispositif



Lorsque le patient veut s'administrer un comprimé de ZALVISO[®], il doit :

- Retirer le bouchon
- Tenir l'appareil de contrôle avec la main en plaçant le pouce (sur lequel est fixée l'étiquette d'identification) sur le bouton d'administration. Le voyant clignote en vert, indiquant au patient qu'il peut appuyer sur le bouton pour s'administrer un comprimé.
- Le patient doit d'abord placer l'embout du distributeur sous la langue, puis appuyer sur le bouton avec le pouce. Le distributeur ne doit pas être abaissé pendant l'administration.

Etape 2 – Administration du comprimé

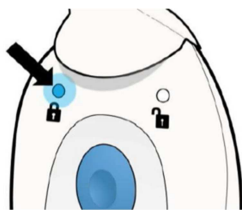


Un signal sonore retentit quand le comprimé a été administré avec succès

Le patient peut alors retirer le dispositif de sa bouche

Le patient ne doit pas mâcher ou avaler le comprimé et ne doit ni manger ni boire pendant 10 minutes. Le patient doit éviter de parler pendant 10 minutes.

Etape 3 – Administration supplémentaire (si nécessaire)



Après l'administration d'un comprimé, le système est verrouillé. Un voyant bleu clignote indiquant que le système est verrouillé, Après 20 minutes le patient peut s'administrer un autre comprimé si nécessaire.