



## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 11 DECEMBRE 2019

*tapentadol*  
**PALEXIA 4 mg/ml et 20 mg/ml, solution buvable**

Première évaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des douleurs aiguës modérées à sévères

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

PALEXIA est un traitement de première intention dont la place par rapport aux autres antalgiques opioïdes reste à préciser dans l'indication.

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Inscription collectivités</b>
<b>Indication concernée</b>	« PALEXIA est indiqué dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes. »
<b>SMR</b>	La Commission considère que le service médical rendu par PALEXIA, solution buvable est important dans l'indication de l'AMM chez l'enfant. La Commission considère que le service médical rendu par PALEXIA, solution buvable est faible dans l'indication de l'AMM chez l'adulte.
<b>ASMR</b>	Compte tenu : - de l'efficacité du tapentadol démontrée versus placebo dans la douleur aiguë modérée à sévère principalement en post-opératoire, - de l'absence d'étude contrôlée versus comparateur actif chez l'enfant, - de la difficulté d'évaluer, chez l'adulte, l'efficacité du tapentadol versus comparateur actif compte tenu de la méthodologie des études réalisées, la commission de la Transparence considère que PALEXIA, solution buvable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs aiguës modérées à sévères de l'enfant et de l'adulte.
<b>ISP</b>	PALEXIA, solution buvable n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	PALEXIA est un traitement de première intention dont la place par rapport aux autres antalgiques opioïdes reste à préciser dans l'indication.
<b>Population cible</b>	La population cible de PALEXIA, solution buvable peut être estimée à environ un million de patients bénéficiant d'un traitement antalgique opioïde pour des douleurs aiguës en milieu hospitalier.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités PALEXIA 4 mg/ml et 20 mg/ml, solutions buvables à base de tapentadol (avec pipettes doseuses graduées) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Les spécialités PALEXIA solutions buvables ont obtenu l'AMM chez l'adulte dans le « traitement des douleurs aiguës modérées à sévères, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes » le 16/11/2017 (procédure décentralisée). L'extension d'indication à l'enfant âgé de plus de 2 ans a été octroyée le 09/08/2018. L'utilisation de ces spécialités chez l'enfant est réservée au milieu hospitalier, qui dispose d'un équipement d'assistance respiratoire.

Le tapentadol, classé parmi les opioïdes forts, possède une activité agoniste  $\mu$ -opioïde et des propriétés additionnelles d'inhibition de la recapture de la noradrénaline.

La présente demande d'inscription est restreinte aux collectivités.

D'autres spécialités à libération immédiate (PALEXIA 50 mg, 75 mg et 100 mg comprimés pelliculés) ont obtenu l'AMM dans l'indication chez l'adulte le 03/10/2011 (procédure de reconnaissance mutuelle). Ces spécialités n'ont pas fait l'objet de demande d'inscription à ce jour.

Les spécialités à libération prolongée (PALEXIA LP 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg comprimés) sont indiquées depuis le 03/10/2011 dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes. Elles ont fait l'objet de plusieurs évaluations par la commission de la Transparence.

Dans l'avis d'inscription des spécialités (25/06/2014), la Commission a considéré que le SMR de PALEXIA LP était :

- faible dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine cancéreuse qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes, à l'exception des douleurs d'origine cancéreuse rebelles ;
- insuffisant dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine non cancéreuse qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

Dans l'avis de réévaluation du SMR à la demande du laboratoire (07/06/2017), la Commission a considéré que le SMR de PALEXIA LP était insuffisant dans le traitement des douleurs chroniques sévères non cancéreuses et non neuropathiques de l'adulte qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

La spécialité PALEXIA 25 mg comprimé à libération prolongée a une AMM depuis le 14/06/2017.

Les spécialités PALEXIA comprimés pelliculés à libération immédiate et PALEXIA comprimés à libération prolongée sont commercialisées dans de nombreux pays. En France, elles ne sont inscrites ni sur la liste des spécialités remboursables ni sur la liste des spécialités agréées aux collectivités.

Dans le cadre de l'AMM des spécialités PALEXIA solutions buvables, il a été demandé au laboratoire de réaliser une étude de pharmacocinétique en dose unique ou répétée en post-chirurgical chez 8 patients âgés de 2 à 6 ans.

## 02 INDICATION

---

« PALEXIA est indiqué dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes. »

## 03 POSOLOGIE

### Posologie

L'utilisation chez l'enfant est réservée à l'hôpital où un équipement approprié pour permettre une assistance respiratoire est disponible.

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur, au traitement antalgique pris antérieurement et à la possibilité d'assurer un suivi du patient.

#### Adultes :

Les patients doivent débuter leur traitement avec des doses uniques de 50 mg de tapentadol en solution buvable, prises toutes les 4 à 6 heures. Des doses d'initiation plus élevées peuvent être nécessaires en fonction de l'intensité de la douleur et traitements antalgiques précédemment administrés.

Le 1er jour du traitement, une dose supplémentaire peut être prise 1 heure après la 1ère dose, si la douleur n'est pas contrôlée. La dose peut être ensuite augmentée au cas par cas jusqu'à une posologie qui assure une antalgie suffisante tout en minimisant le risque d'effets indésirables, sous étroite surveillance du médecin traitant.

Des doses quotidiennes totales supérieures à 700 mg/jour de tapentadol le premier jour de traitement ainsi que des doses quotidiennes d'entretien supérieures à 600 mg/jour de tapentadol n'ont pas été étudiées et ne sont donc pas recommandées.

**Tableau de calcul de dose / volume pour PALEXIA 4 mg/ml solution buvable**

Dose unitaire de tapentadol prescrite	Volume (ml) à administrer
25 mg	6,25 ml
50 mg	12,5 ml
75 mg	18,75 ml
100 mg	25 ml

**Tableau de calcul de dose / volume pour PALEXIA 20 mg/ml solution buvable**

Dose unitaire de tapentadol prescrite	Volume (ml) à administrer
25 mg	1,25 ml
50 mg	2,5 ml
75 mg	3,75 ml
100 mg	5 ml

#### **Durée de traitement**

La solution buvable est destinée au traitement de douleurs aiguës. Si une prolongation du traitement est envisagée ou devient nécessaire chez l'adulte et que PALEXIA a permis le soulagement satisfaisant de la douleur sans survenue d'effet indésirable intolérable, la possibilité de remplacer le traitement par PALEXIA, comprimés à libération prolongée doit être envisagée.

Comme pour tous les traitements symptomatiques, l'utilisation au long cours du tapentadol doit être évaluée régulièrement.

#### **Arrêt du traitement**

Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après un arrêt brutal du traitement par tapentadol (voir rubrique 4.8). Si un patient n'a plus besoin d'être traité par du tapentadol, il est préférable de diminuer progressivement la posologie afin de prévenir les symptômes de sevrage.

#### **Populations spécifiques :**

##### **Insuffisance rénale**

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, un ajustement des doses n'est pas nécessaire (voir rubrique 5.2).

Dans les études contrôlées d'efficacité, PALEXIA n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et n'est donc pas recommandé chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### **Insuffisance hépatique**

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, une adaptation posologique n'est pas nécessaire (voir rubrique 5.2).

PALEXIA doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez ces patients, le traitement doit être initié à 25 mg de tapentadol, solution buvable, et doit respecter un délai minimal de 8 heures entre les prises. L'instauration du traitement à une dose journalière supérieure à 150 mg de tapentadol n'est pas recommandée. Le traitement doit assurer le maintien de l'antalgie associé à une tolérance acceptable, en diminuant ou en augmentant l'intervalle entre les prises (voir rubriques 4.4 et 5.2).

PALEXIA n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère et, par conséquent, n'est pas recommandé dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### **Patients âgés (personnes âgées de 65 ans et plus)**

En général, une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients âgés. Cependant, les patients âgés étant susceptibles d'avoir une fonction rénale ou hépatique diminuée, une attention particulière doit être portée au choix de la posologie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Population pédiatrique

La posologie recommandée pour les enfants dépend de l'âge et du poids.

Pour les enfants et les adolescents âgés de 2 ans à moins 18 ans, la dose unitaire recommandée est de 1,25 mg/kg toutes les 4 heures.

La dose maximale par jour est 7,5 mg/kg (environ 6 fois la dose unitaire).

Pour les enfants et adolescents ayant un IMC (indice de masse corporelle) élevé, la dose maximale ne doit pas dépasser la dose maximale calculée pour un poids au 97,5 percentile pour l'âge donné. Des diminutions de la dose peuvent être envisagées au fil du temps en fonction de la diminution de la douleur aigue.

PALEXIA 20 mg/ml doit être utilisé pour des doses de 20 mg ou plus (patients avec un poids supérieur à 16 kg); PALEXIA 4 mg/ml est recommandé pour des doses inférieures à 20 mg (patient avec un poids inférieur ou égal à 16 kg).

La sécurité et l'efficacité de PALEXIA chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite pour les enfants de moins de 2 ans.

Tableau A : Posologie recommandée pour les enfants avec un poids inférieur ou égal à 16 kg (Palexia 4 mg/ml, solution buvable)

<b>2 ans à moins de 18 ans</b>			
<b>Poids inférieur ou égal à 16 kg</b>			
<b>1,25 mg/kg toutes les 4 heures</b>			
<b>PALEXIA 4 mg/ml solution buvable (dosage avec une pipette doseuse de 2,5 ml incluse)</b>			
kg (poids)	ml (Dose Volume)	kg (poids)	ml (Dose Volume)
9,0 - 9,2	2,8	12,8 – 13,1	4,0
9,3 – 9,5	2,9	13,2 – 13,4	4,1
9,6 – 9,9	3,0	13,5 – 13,7	4,2
10,0 – 10,2	3,1	13,8 – 14,0	4,3
10,3 – 10,5	3,2	14,1 – 14,3	4,4
10,6 – 10,8	3,3	14,4 – 14,7	4,5
10,9 – 11,1	3,4	14,8 – 15,0	4,6
11,2 – 11,5	3,5	15,1 – 15,3	4,7
11,6 – 11,8	3,6	15,4 – 15,6	4,8
11,9 - 12,1	3,7	15,7 – 15,9	4,9

12,2 – 12,4	3,8	16	5,0
12,5 – 12,7	3,9		

Tableau B : Posologie recommandée pour les enfants de plus de 16 kg (Palexia 20 mg/ml solution buvable)

2 ans à moins de 18 ans Poids supérieur à 16 kg			
1,25 mg/kg toutes les 4 heures			
PALEXIA 20 mg/ml solution buvable (dosage avec une pipette doseuse de 5 ml incluse)			
kg (poids)	ml (Dose Volume)	kg (poids)	ml (Dose Volume)
16,1 – 17,5	1,0	49,6 – 51,1	3,1
17,6 – 19,1	1,1	51,2 – 52,7	3,2
19,2 – 20,7	1,2	52,8 – 54,3	3,3
20,8 – 22,3	1,3	54,4 – 55,9	3,4
22,4 – 23,9	1,4	56,0 – 57,5	3,5
24,0 – 25,5	1,5	57,6 – 59,1	3,6
25,6 – 27,1	1,6	59,2 – 60,7	3,7
27,2 – 28,7	1,7	60,8 – 62,3	3,8
28,8 – 30,3	1,8	62,4 – 63,9	3,9
30,4 – 31,9	1,9	64,0 – 65,5	4,0
32,0 – 33,5	2,0	65,6 – 67,1	4,1
33,6 – 35,1	2,1	67,2 – 68,7	4,2
35,2 – 36,7	2,2	68,8 – 70,3	4,3
36,8 – 38,3	2,3	70,4 – 71,9	4,4
38,4 – 39,9	2,4	72,0 – 73,5	4,5
40,0 – 41,5	2,5	73,6 – 75,1	4,6
41,6 – 43,1	2,6	75,2 – 76,7	4,7
43,2 – 44,7	2,7	76,8 – 78,3	4,8
44,8 – 46,3	2,8	78,4 – 79,9	4,9
46,4 – 47,9	2,9	≥ 80,0	5,0
48,0 – 49,5	3,0		

Durée du traitement :

La solution buvable est destinée au traitement de douleurs aiguës. Comme pour tous les traitements symptomatiques, l'utilisation continue du tapentadol doit être évaluée régulièrement. Chez les enfants, la durée de traitement ne doit pas dépasser 3 jours car aucune donnée de sécurité et d'efficacité d'un traitement plus long n'est disponible.

Arrêt du traitement :

Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après un arrêt brutal du traitement par tapentadol (voir rubrique 4.8). Si un patient n'a plus besoin d'être traité par du tapentadol, il est préférable de diminuer progressivement la posologie afin de prévenir les symptômes de sevrage.

### Insuffisance rénale :

PALEXIA n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents insuffisants rénaux, par conséquent l'utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir sections 4.4 et 5.2).

### Insuffisance hépatique :

PALEXIA n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents insuffisants hépatiques, par conséquent l'utilisation dans cette population n'est pas recommandée (voir sections 4.4 et 5.2).

### **Mode d'administration**

PALEXIA solution buvable est réservé à la voie orale.

PALEXIA peut être pris au cours ou en dehors d'un repas.

PALEXIA peut être administré soit en l'état, soit diluée dans de l'eau ou toute boisson non alcoolisée.

La boîte contient une seringue pour administration orale avec un adaptateur qu'il est recommandé d'utiliser afin de prélever du flacon le volume exact correspondant à la dose de tapentadol prescrite.

PALEXIA peut également être administré par sonde nasogastrique en polyuréthane, silicone ou chlorure de polyvinyle (ces matériaux ont été testés et n'ont pas montré d'interaction ou de dégradation du tapentadol).

## **04 BESOIN MEDICAL**

---

La douleur est définie comme étant « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire réel/présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage ». <sup>1</sup> En France, le soulagement de la douleur est inscrit dans la loi depuis 2002. <sup>2</sup>

La classification OMS<sup>3</sup> des antalgiques par paliers, élaborée dans le cadre de la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse, repose sur l'intensité de la douleur et l'efficacité présumée du médicament. L'IASP (International Association for the Study of Pain)<sup>4</sup> a proposé en 2010 une nouvelle classification des antalgiques selon le mécanisme d'action ; elle permet d'optimiser la prescription après analyse du mécanisme sous-jacent de la douleur. Cette nouvelle classification internationale, adaptée en France par Bertin en 2012<sup>5</sup>, distingue :

- les antalgiques anti-nociceptifs (douleurs nociceptives)
  - non-opioïdes (paracétamol, AINS)
  - opioïdes (morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl), codéine
  - cannabinoïdes
- les anti-hyperalgésiques (douleurs neuropathiques centrales ou autres situations hyperalgiques)
  - antagonistes des récepteurs NMDA-acide N-méthyl D-aspartique (kétamine)
  - antiépileptiques gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline, lamotrigine)
  - néfopam
- les modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs (douleurs neuropathiques)
  - antidépresseurs tricycliques
  - inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

---

<sup>1</sup> Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) [Classification of Chronic Pain](#), Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, ©1994. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576#Pain>

<sup>2</sup> <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000227015&categorieLien=id>

<sup>3</sup> Organisation mondiale de la Santé. Traitement de la douleur cancéreuse. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la Santé; 1987 et 1997

<sup>4</sup> Lussier D et al. Toward a rational taxonomy of analgesic treatments. IASP 2010 :27-40

<sup>5</sup> Bertin P. Nouvelle classification des antalgiques, au service d'une optimisation de la prise en charge thérapeutique de la douleur. Douleurs 2012 ; 13(S1) :A31. D'après D.Lussier et P.Beaulieu (IASP Press, Pharmacology of Pain, 2010) *International Association for the Study of Pain (IASP)*: [http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/Publications/FreeBooks/Classification\\_of\\_Chronic\\_Pain/default.htm](http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/Publications/FreeBooks/Classification_of_Chronic_Pain/default.htm)

- les modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique (douleurs neuropathiques périphériques)
  - anesthésiques locaux (lidocaïne, capsaïcine)
  - carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate
- les antalgiques à effets mixtes (antalgique anti-nociceptif et modulateur des contrôles inhibiteurs ou excitateurs descendants)
  - tramadol
  - tapentadol

L'échelle analgésique OMS de 1986<sup>6</sup> propose la stratégie de prise en charge de la douleur suivante (figure 1 en Annexe) : médicament non opioïde en première intention, prescription d'un opioïde faible si la douleur est insuffisamment contrôlée, prescription d'un opioïde plus puissant si nécessaire. Deux produits de la même catégorie ne doivent pas être utilisés simultanément. Un traitement adjuvant pour la douleur neuropathique ou les symptômes associés au cancer peut être utilisé.

L'extension de l'échelle analgésique OMS de 1997<sup>7</sup> à d'autres types de douleur a montré ses limites. Dans le contrôle de la douleur intense, un diagramme accéléré débutant directement à l'étape 3 a été proposé.

L'échelle analgésique de 2010 (figure 2 en Annexe) introduit comme quatrième étape les interventions neurochirurgicales telles que les stimulateurs cérébraux, et les techniques antalgiques telles que les blocs nerveux et la neurolyse. Ce modèle adapté peut être utilisé pour la douleur aiguë dans des situations d'urgence ou en postopératoire. Il a aussi été mis en application dans le traitement de la douleur pédiatrique.

La décision de la Commission Européenne en date du 14 juin 2010 de retirer les associations paracétamol/dextropropoxyphène (DXP) ± caféine a conduit à revoir la stratégie de prise en charge des douleurs modérées à intenses. Le DXP, principalement prescrit dans le traitement de la douleur en rhumatologie, des douleurs dentaires, des douleurs post-chirurgicales, post-traumatiques et des algodystrophies figurait parmi les antalgiques disponibles les plus prescrits. Cette prescription correspondait à une douleur aiguë avec une durée de traitement inférieure à 5 jours dans la majorité des cas. Selon la spécialité médicale, 10 à 31 % des praticiens prescrivaient le DXP sur une durée supérieure à 5 jours.<sup>8</sup>

Dans le cadre des douleurs aiguës nociceptives post-traumatiques, post-chirurgicales, en rhumatologie et en gynécologie, la mise au point sur la prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à sévères<sup>9</sup> réalisée en 2011 à la demande de l'AFSSAPS a préconisé : le paracétamol à dose optimale pour les douleurs légères à modérées, un AINS en cure courte (en l'absence de contre-indication) ou un opioïde faible pour les douleurs modérées à intenses, un opioïde faible ou fort pour les douleurs très intenses, selon l'urgence à obtenir un soulagement et le contexte clinique.

Un traitement rapide et efficace des douleurs aiguës notamment post-opératoires et traumatiques a un impact immédiat en participant au confort du patient et en réduisant les morbidités péri-opératoires et péri-traumatiques. Ce traitement est également un facteur important de prévention du développement de la douleur chronique. Une identification des patients les plus vulnérables à la douleur (présence d'une douleur préopératoire, consommation d'opiacés au long cours, facteurs chirurgicaux et psychiques spécifiques) est recommandée en période pré-opératoire. Les situations qui engendrent les douleurs liées aux soins (pansements, pose de sondes, perfusion), à certains examens complémentaires (endoscopie, ponction lombaire...) ou à la mobilisation du patient (pansements, pose de sonde ou de perfusion) doivent être identifiées et conduire à la mise en place de protocoles de prévention de la douleur.

<sup>6</sup> Traitement de la douleur cancéreuse. Genève, Suisse. Organisation mondiale de la Santé; 1986.

<sup>7</sup> Traitement de la douleur cancéreuse. Genève, Suisse. Organisation mondiale de la Santé; 1997.

<sup>8</sup> Etude descriptive transversale à partir des données de remboursement issues de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (données du SNIR-AM) sur l'année 2008 - Enquête de prescription dont le questionnaire a été diffusé entre les mois d'août et septembre 2009 aux principaux prescripteurs identifiés (médecins généralistes, rhumatologues, chirurgiens orthopédistes et spécialistes de la douleur).

<sup>9</sup> AFSSAPS/SFETD/SFR. Mise au point - Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Mai 2011. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf)

La prise en charge actuelle des douleurs post-opératoires repose sur la mise en place de protocoles de traitement avec techniques d'analgésie multimodale comportant des antalgiques non morphiniques et/ou une analgésie loco-régionale afin de permettre une épargne morphinique postopératoire. Selon les recommandations de la Société française d'anesthésie réanimation (SFAR) réactualisées en 2016<sup>10</sup> portant sur la prise en charge de la douleur post-opératoire, il est recommandé de prescrire un opiacé fort (morphine ou oxycodone), préférentiellement par voie orale, en cas de douleurs postopératoires sévères ou insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs quel que soit l'âge du patient (Accord fort).

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

Selon les recommandations HAS 2016<sup>11</sup> sur la prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant en alternative à la codéine, la morphine orale est recommandée pour les douleurs intenses ou en cas d'échec d'antalgiques moins puissants ; des formes galéniques adaptées à l'enfant doivent être mises sur le marché, en particulier pour les enfants les plus petits et les traitements de courte durée ».

En oncologie<sup>12,13</sup> la mise en jeu de la nociception et/ou de mécanismes neuropathiques sont impliqués dans la majorité des douleurs. L'activation du système de la nociception par une lésion de l'organisme explique plus de 70% des syndromes douloureux ; la lésion peut être causée par le cancer comme par les traitements du cancer. Associée ou non à une douleur nociceptive, la douleur neuropathique est retrouvée dans environ 30% des cas. Face à la douleur d'origine cancéreuse, il est recommandé de privilégier les voies d'administration non invasives des antalgiques, d'administrer ces médicaments à intervalles réguliers pour le traitement de fond et d'associer des antalgiques de modes d'action différents. Des traitements adjuvants (tels que bisphosphonates, corticoïdes, anxiolytiques, antidépresseurs, antispasmodiques) peuvent être associés dans certaines situations. Les douleurs neuropathiques peuvent nécessiter l'administration de médicaments spécifiques utilisés en monothérapie ou en association (antidépresseurs, anesthésiques locaux, antiépileptiques). La gestion pratique des médicaments antalgiques repose également sur la prévention et la correction d'éventuels effets indésirables, une évaluation régulière de l'efficacité et des effets indésirables du traitement (idéalement toutes les 24-48h) permettant une adaptation personnalisée de la prescription. Différents médecins peuvent intervenir au cours de ce processus qui requiert une bonne coordination des acteurs.

En cas de douleur d'origine cancéreuse instable ou difficile à soulager, il convient de réaliser une évaluation approfondie des caractéristiques douloureuses et de rechercher notamment une composante neuropathique sous-estimée ou nouvellement apparue. En cas de modification récente et/ou rapide de la symptomatologie douloureuse, il faut vérifier si le traitement en cours est adapté et prescrit à posologies adéquates, et refaire un bilan étiologique d'extension de la maladie cancéreuse. Il faut aussi s'assurer que les effets indésirables observés (nausées, vomissements, somnolence, arrêt du transit, troubles cognitifs, etc.) sont bien liés au traitement opioïde en cours, et éliminer les autres étiologies potentielles (hypertension intracrânienne, occlusion digestive maligne, hypercalcémie, insuffisance rénale, etc.).

---

<sup>10</sup> Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth Réanim.* 2016;2:421-30.

<sup>11</sup> [https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201602/prise\\_en\\_charge\\_medicamenteuse\\_de\\_la\\_douleur\\_chez\\_lenfant\\_alternatives\\_a\\_la\\_codeine\\_-\\_fiche\\_memo.pdf](https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201602/prise_en_charge_medicamenteuse_de_la_douleur_chez_lenfant_alternatives_a_la_codeine_-_fiche_memo.pdf)

<sup>12</sup> Institut National Du Cancer. La douleur en cancérologie [en ligne]. e-cancer.fr. Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-douleur-en-cancerologie>

<sup>13</sup> Rostaing-Rigattieri S et al. Prise en charge des douleurs cancéreuses rebelles : stratégies pratiques. *Médecine palliative,* 2014;13(6):312-22.

Au cours des 20 dernières années, la rotation des opioïdes est devenue une pratique courante pour optimiser la gestion de la douleur dans de nombreux domaines de la médecine incluant l'oncologie, les soins postopératoires et les soins palliatifs. Le changement de la voie d'administration de l'opioïde en cours est parfois seul proposé, notamment pour faciliter le retour à domicile, en cas de changement de situation clinique du patient ou en situation de cachexie terminale.

L'antalgie autocontrôlée par le patient (ACP)<sup>14</sup> est une technique qui permet au patient de s'auto-administrer des doses prédéterminées d'antalgiques par voie parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée) en fonction de la douleur ressentie à l'aide d'une pompe informatisée et programmée. Les principales indications d'antalgie autocontrôlée sont les accès douloureux paroxystiques fréquents, les difficultés à poursuivre un traitement morphinique oral ou transdermique, quand la voie d'administration s'avère impossible ou inadaptée. Les blocs neurolytiques du système nerveux sympathique peuvent avoir une place précocement dans l'arsenal thérapeutique des douleurs d'origine cancéreuse (pancréas, petit bassin).<sup>15</sup>

En cas de douleurs rebelles persistantes après rotation des opioïdes, ou changement de voie d'administration, voire utilisation de l'antalgie autocontrôlée, le recours à des alternatives thérapeutiques (kétamine, techniques d'analgésie locorégionale, voire les blocs analgésiques périphériques) pourra être envisagé. Des thérapeutiques radiologiques interventionnelles (neurochirurgie, neurostimulation) à visée curative et/ou palliative antalgique peuvent être proposées. La place respective de ces techniques invasives dans l'arsenal thérapeutique reste à préciser.

En cas de douleurs rebelles confirmées, il est fortement recommandé de faire appel à des équipes spécialisées dans le traitement de la douleur, au sein de structures identifiées (notamment les équipes mobiles « douleur » et/ou « soins palliatifs »). Un travail de concertation pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle, avec réflexion collective, doit se mettre en place autour du patient et permettre d'adopter une attitude thérapeutique consensuelle, impliquant le personnel médical (algologues, oncologues, radiothérapeutes, médecins généralistes ou autres spécialistes) et le personnel soignant non médical (infirmiers, psychologues, aides-soignants, cadres de santé, assistantes sociales, etc.). Toutes les dimensions du syndrome douloureux chronique seront prises en compte, à savoir, les dimensions physiologique, psychologique, socio-familiale et spirituelle, dans le respect des règles éthiques. En dépit des recommandations actuellement disponibles sur la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse, certains patients restent insuffisamment soulagés ou bien ressentent des effets indésirables sévères limitant l'augmentation des doses d'opioïdes. Le besoin médical n'est encore que partiellement couvert dans ces situations.

Il persiste un besoin médical dans la prise en charge de la douleur dont les mécanismes physiopathologiques sont complexes.

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents de PALEXIA, solution buvable sont les antalgiques indiqués dans les douleurs aiguës modérés à sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes :

### Antalgiques de palier II commercialisés (cf. tableau 1)

Opioïde seul : tramadol (CONTRAMAL, TOPALGIC)

Associations fixes comportant un opioïde faible (cf. tableau 1) :

- tramadol / paracétamol ou dexkétoprofène
- codéine / paracétamol ou ibuprofène
- codéine / paracétamol / caféine

---

<sup>14</sup> Golmard J, Keïta H. Le concept d'analgésie contrôlée par le patient pour l'analgésie postopératoire. 51<sup>ème</sup> Congrès national d'anesthésie et de réanimation. 2009.

<sup>15</sup> Beloeil H, Viel E, Navez ML, Fletcher D, Peronnet D. Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique. Recommandations formalisées d'experts SFARSFETD. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2013;32:275- 84.

- codéine / acide acétylsalicylique / caféine
- codéine / paracétamol / acide acétylsalicylique
- opium / paracétamol ± caféine

Antalgiques de palier III commercialisés (cf. tableau 2)

morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphine, buprénorphine, péthidine

A titre d'information, l'ANSM a publié en février dernier un état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques en France.<sup>16</sup>

En 2017, les opioïdes faibles et les opioïdes forts représentent respectivement 20% et 2% des antalgiques consommés. Le tramadol et la codéine sont les deux opioïdes faibles les plus consommés. Parmi les opioïdes forts, la consommation de l'oxycodone avoisine désormais celle du sulfate de morphine, qui reste le premier antalgique opioïde fort utilisé.

Une augmentation du mésusage, des cas d'intoxications et de décès liés à l'utilisation de ces antalgiques a été observée. Cet état des lieux doit conduire à un choix raisonné de prescription des antalgiques opioïdes et au renforcement de l'information sur les risques d'abus et de dépendance de ces médicaments.

---

<sup>16</sup> [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/340b9f75151945cf851676b9d51418d2.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/340b9f75151945cf851676b9d51418d2.pdf)

## 05.1 Médicaments

Tableau 1. Antalgiques de palier II indiqués dans les douleurs aiguës - spécialités commercialisées

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR/ASMR
<b>Opioïde seul - Tramadol</b>			
<b>CONTRAMAL gél., sol. buv, sol. inj et génériques</b> <i>Grünenthal</i> à partir de 3 ans (solution buvable)	Traitement des douleurs modérées à intenses.	<b>05/10/2016</b> RI	<b>Important</b>
<b>TOPALGIC sol buv, sol. inj et génériques</b> <i>Sanofi-Aventis</i> à partir de 3 ans (solution buvable)			
<b>Association AINS/opioïde (codéine ou tramadol)</b>			
<b>ANTARENE CODEINE, cp. pelliculé 200 mg/30 mg, 400 mg/60 mg</b> (ibuprofène/codéine) <i>Eleré</i> Adulte	Traitement des épisodes douloureux de courte durée de l'adulte, d'intensité moyenne à sévère ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul.	20/11/2013 (inscription)	<b>Important ASMR V</b> par rapport aux alternatives disponibles en particulier les associations paracétamol et opioïde faible
<b>SKUDEXUM 75 mg/25 mg, comprimé pelliculé</b> (dexkétoprofène/tramadol) <i>Ménarini</i> Adulte	Traitement symptomatique de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients adultes dont la douleur nécessite une association de tramadol et dexkétoprofène	CT du 22 juin 2016 (inscription)  CT du 7 février 2018 Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire	<b>ASMR V</b> dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de courte durée de la douleur aiguë d'intensité moyenne à sévère.  non remboursable
<b>Association paracétamol/opioïde faible (codéine et génériques ou tramadol)</b>			
<b>CODOLIPRANE 400 mg/20 mg, 500 mg/30 mg</b> (paracétamol/codéine) <i>Sanofi-Aventis</i>	Patients âgés de plus de 15 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).	21/09/2016 RI	Important dans l'indication de l'AMM à l'exception des populations suivantes pour lesquelles il devient insuffisant : - l'enfant de moins de 12 ans - la femme allaitante - les patients connus pour être métaboliseurs ultra rapides du CYP2D6

<p><b>DAFALGAN CODEINE cp et génériques 500 mg/30 mg</b> (paracétamol/codéine) <i>Bristol-Myers Squibb</i></p>	<p>Patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).</p>		<p>- les patients de moins de 18 ans après amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil.</p>
<p><b>KLIPAL CODEINE cp 300 mg/25 mg, 600 mg/50 mg</b> (paracétamol/codéine) <i>Pierre Fabre Médicament</i></p>	<p>Patients âgés de plus de 15 ans (et plus de 50 kg pour le dosage 600 mg/50 mg) pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).</p>		<p><b>CODOLIPRANE ASMR V</b> par rapport à LINDILANE (avis du 14/01/1990)</p> <p><b>DAFALGAN CODEINE ASMR V</b> par rapport à EFFERALGAN CODEINE (avis du 12/09/1990)</p> <p><b>KLIPAL CODEINE ASMR V</b> par rapport aux autres associations paracétamol/codéine disponibles (avis du 19/12/1991)</p>
<p><b>LINDILANE cp.400 mg/25 mg</b> (paracétamol/codéine) <i>Grunenthal</i></p>	<p>Patients âgés de plus de 18 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).</p>		
<p><b>CLARADOL CODEINE cp 500 mg/20 mg</b> (paracétamol/codéine) <i>Bayer Santé</i> CI enfant âgé de moins de 15 ans</p>	<p>Traitement des douleurs modérées à intenses qui ne sont pas soulagées par l'aspirine, le paracétamol ou l'ibuprofène utilisé seul.</p>		<p><b>ASMR V</b> (avis du 06/02/1991)</p>
<p><b>ALGISEDAL, comprimé</b> <i>Mylan médical</i></p>	<p>ALGISEDAL : patients âgés de plus de 15 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).</p>		
<p><b>PRONTALGINE cp 400 mg, 20 mg, 50 mg</b> (paracétamol/codéine/caféine) <i>Ipsen Consumer Healthcare</i> Adulte</p>	<p>Traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).</p>		<p>Le laboratoire n'a pas sollicité l'inscription de ces spécialités</p>
<p><b>IXPRIM/ZALDIAR cp 325 mg/37,5 mg et génériques</b> <i>Grunenthal</i> à partir de 12 ans</p>	<p>Traitement symptomatique des douleurs modérées à intenses. L'utilisation de IXPRI / ZALDIAR doit être limitée aux patients dont la douleur modérée à intense nécessite un traitement par une association de paracétamol et de tramadol.</p>	<p>18/09/2013 (RI)</p>	<p><b>Important</b></p>

Association paracétamol/opium ± caféine			
<b>LAMALINE</b> gélule, supp. 300 mg/10 mg/30 mg, 500 mg/15 mg/50 mg (paracétamol/opium /caféine) <i>Abbott Products</i> Adulte	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls.	05/10/2016 (RI)	<b>Important</b>
<b>IZALGI</b> gélule 500 mg/25 mg (paracétamol/opium) <i>Abbott Products</i> CI enfant âgé de moins de 15 ans	Traitement symptomatique de la douleur aiguë d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls.	23/05/2012 (inscription)	<b>Important</b> <b>ASMR V</b> par rapport aux autres opioïdes faibles
Association aspirine/codéine ± paracétamol ou caféine			
<b>NOVACETOL</b> cp 300 mg/ 250 mg/ 10 mg (aspirine + paracétamol + codéine) <i>Pharmastra</i>	Traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles, chez l'adulte.	Les laboratoires n'ont pas sollicité l'inscription de ces spécialités	
<b>SEDASPIR</b> cp 500 mg/ 50 mg/ 20 mg (aspirine + caféine + codéine) <i>Bride</i>	Traitement chez l'adulte des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou qui ne sont pas soulagées par l'aspirine ou le paracétamol seul.		

Les **opioïdes forts** indiqués dans les douleurs aiguës modérées à sévères chez l'enfant et l'adulte sont aussi des comparateurs **cliniquement pertinents**. Ces médicaments ont également une AMM dans les douleurs chroniques ; les niveaux de SMR figurant dans le tableau 2 correspondent à l'indication de ces produits dans les douleurs aiguës.

Tableau 2. Antalgiques de palier III utilisés dans les douleurs aiguës sévères

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR / ASMR Douleurs d'origine cancéreuse
<b>Morphine</b>			
<b>ACTISKENAN gélule</b> (sulfate de morphine) <i>Bristol-Myers Squibb</i> Adulte et l'enfant de plus de 6 mois	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	03/06/2015 RI  Réévaluation mars 2014	Important dans la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathique persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques
<b>SEVREDOL comprimé</b> (sulfate de morphine) <i>Mundipharma</i> Adulte et enfant de plus de 6 ans		07/09/2016 RI  Réévaluation mars 2014	Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires), et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathique.
<b>ORAMORPH solution buvable</b> (sulfate de morphine) <i>L. Molteni &amp; C. dei F.lli Alitti SpA</i> Adulte et enfant de plus de 6 mois		01/12/2010 RI  Réévaluation mars 2014	Important
<b>MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER injectable</b> (sulfate de morphine) <i>Chaix et Du Marais</i> Adulte et enfant	1 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.  50 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.	06/04/2016 RI  Réévaluation mars 2014	Important
<b>MORPHINE AGUETTANT injectable</b> (chlorhydrate de morphine) <i>Aguettant</i> Adulte et enfant	0,1, 1, 10, 20 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible  40 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.	07/09/2016 RI  Réévaluation mars 2014	Important
<b>MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER injectable</b> (chlorhydrate de morphine) <i>Chaix et Du Marais</i>	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	06/04/2016 RI  Réévaluation mars 2014	Important

<b>MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN injectable</b> (chlorhydrate de morphine) <i>Renaudin</i> Adulte et enfant	1, 10, 20 mg/ml : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	13/06/2018 RI Réévaluation mars 2014	Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires), et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathique.
	40 mg/ml : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.		
<b>MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER injectable</b> (chlorhydrate de morphine) <i>Cooper</i> Adulte et enfant	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	20/04/2016 RI Réévaluation mars 2014	Important
<b>Oxycodone</b>			
<b>OXYNORM sol. inj., gélule, sol. buv. OXYNORMORO cp</b> (oxycodone) <i>Mundipharma</i> <b>et génériques</b> Adulte	Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.	RI 30/05/2018	Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires), et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathique. (cf. réévaluation dans les autres situations)
<b>TARGINACT cp</b> (oxycodone+naloxone) <i>Mundipharma</i> Adulte	Douleur sévère qui ne peut être correctement traitée que par des analgésiques opioïdes. La naloxone, antagoniste opioïde, est ajoutée afin de neutraliser la constipation induite par l'opioïde en bloquant localement l'action de l'oxycodone au niveau des récepteurs intestinaux.	7 décembre 2011 Inscription Réévaluation 03/06/2015	Faible dans l'indication douleurs sévères d'origine cancéreuse - ASMR V - Spécialité non inscrite Insuffisant dans l'indication douleurs sévères non cancéreuses
<b>Fentanyl</b>			
<b>Groupe générique du FENTANYL solution Injectable (IV et périurale)</b> (fentanyl) <i>Renaudin, Mylan, Teva, Zentiva, Sandoz, Panpharma, Dakota Pharma, Janssen</i> Adulte	Le fentanyl est un analgésique central réservé à l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée. Il est utilisé dans les protocoles de neuroleptanalgie, d'anesthésie générale balancée et d'anesthésie analgésique à doses élevées.	30/08/2000	Important
	Le fentanyl peut également être utilisé : en analgésie post-opératoire exclusivement chez les patients soumis à une surveillance médicale intensive (unité de soins intensifs, salle de réveil) ; par voie périurale, soit de façon isolée, soit en association aux anesthésiques locaux.	05/09/2001	Important

<b>ACTIQ, ABSTRAL, RECIVIT, EFFENTORA</b> , comprimés <b>BREAKYL</b> , film orodispersible <b>INSTANYL, PECFENT</b> sol. pour pulvérisation nasale fentanyl (citrate) Adulte	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.	RI 2015	Important
<b>Péthidine</b>			
<b>PETHIDINE RENAUDIN solution injectable</b> (péthidine) <i>Renaudin</i> Adulte et enfant	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible	18 janvier 2012 (réévaluation saisine DSS juin 2011) Réévaluation mars 2014	Reste faible
<b>Buprénorphine</b>			
<b>TEMGESIC, cp sublingual, sol. inj</b> (buprénorphine) <i>Indivior</i> Adulte et enfant à partir de 15 ans	Douleurs intenses, en particulier douleurs post-opératoires, douleurs néoplasiques	06/12/2017 RI	Important dans l'indication de l'AMM, excepté dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (principalement la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite) où il reste insuffisant, en dehors d'un traitement de dernier recours des douleurs intenses et/ou rebelles de l'arthrose du genou ou de la hanche et de la lombalgie chronique après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique, recommandés dans ces indications où il reste important.
<b>Nalbuphine</b>			
<b>NALBUPHINE MYLAN          NALBUPHINE RENAUDIN          NALBUPHINE SERB solution injectable</b> (nalbuphine) Adulte et enfant de 18 mois à 15 ans	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	Réévaluation mars 2014	Important dans l'indication de l'AMM, excepté dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (principalement la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite) où il reste insuffisant, en dehors d'un traitement de dernier recours des douleurs intenses et/ou rebelles de l'arthrose du genou ou de la hanche et de la lombalgie chronique après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique, recommandés dans ces indications où il reste important.

RI : Renouvellement d'inscription

**Réévaluation du SMR des spécialités à base d'opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques du 19 mars 2014** (ACTISKENAN, MORPHINE AGUETTANT, MORPHINE COOPER, MORPHINE LAVOISIER, MORPHINE RENAUDIN, MOSCONTIN, ORAMORPH, NALBUPHINE AGUETTANT, NALBUPHINE MYLAN, NALBUPHINE RENAUDIN, NALBUPHINE SERB, PETHIDINE RENAUDIN, SEVREDOL, SKENAN LP, TEMGESIC).

SMR 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 spondylarthrite.

SMR 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.

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

**Dans les douleurs aiguës de l'adulte, les comparateurs cliniquement pertinents de PALEXIA 4 mg/ml et 20 mg/ml, solutions buvables sont les médicaments cités dans les tableaux 1 et 2.**

**Le RCP des médicaments suivants mentionne les enfants âgés de moins de 15 ans : ORAMORPH, solution buvable (à partir de 6 mois) ; CONTRAMAL et TOPALGIC, solutions buvables (à partir de 3 ans) ; MORPHINE, solutions injectables ; ACTISKENAN gélule (à partir de 6 mois) ; SEVREDOL comprimé (à partir de 6 ans) ; IXPRIIM/ZALDIAR comprimés (à partir de 12 ans) ; NALBUPHINE solution injectable (18 mois à 15 ans).**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM octroyées entre 2008 et 2014 (PALEXIA 50 mg, 75 mg et 100 mg, comprimés pelliculés à libération immédiate et PALEXIA 4 mg/ml et 20 mg/ml, solutions buvables) :

- Union européenne - Allemagne, Autriche, Belgique, Bulgarie, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, Grèce, Hongrie, Irlande, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pologne, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovaquie, Slovénie, Suède,
- Suisse, Norvège, Islande
- Etats-Unis

AMM octroyées entre 2009 et 2014 (PALEXIA 50 mg, 75 mg et 100 mg, comprimés pelliculés à libération immédiate) :

Autriche, Chypre, Italie, Pays-Bas, Chili, Colombie, Pérou

AMM octroyées entre 2017 et 2018 (PALEXIA 4 mg/ml et 20 mg/ml, solutions buvables) :

Autriche, Chypre, Italie, Pays-Bas, Chili, Colombie, Pérou

Pays	Prise en charge Oui/Non/En cours (Population)
<b>Royaume-Uni</b>	Oui (AMM) NUCYNTA solution buvable est un analgésique opioïde indiqué pour le traitement de la douleur aiguë suffisamment sévère pour nécessiter un analgésique opioïde et pour laquelle les traitements alternatifs sont insuffisants.
<b>Allemagne</b>	Oui (AMM)
<b>Pays-Bas</b>	Non soumis
<b>Belgique</b>	Soumission 2019
<b>Espagne</b>	En cours
<b>Italie</b>	En cours
<b>Irlande</b>	Oui
<b>Slovénie</b>	Oui
<b>Suisse</b>	Oui (AMM) AMM restreinte à l'adulte

PALEXIA 50 mg est pris en charge dans les pays suivants : Danemark, Grèce, Irlande, Norvège, République Tchèque, Royaume-Uni, Suède, Slovaquie et Slovénie. PALEXIA 75 mg est pris en charge en Grèce, Irlande, République Tchèque et Royaume-Uni. Les trois dosages sont pris en charge en Suisse.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Chez l'adulte, la demande d'inscription de PALEXIA, solution buvable dans l'indication repose sur des données de bioéquivalence (étude KF 5503/59) en dose unique entre la forme solution buvable de tapentadol à la dose de 100 mg (5 mL d'une solution buvable de tapentadol à 20 mg/mL) et la forme comprimé pelliculé à libération immédiate à 100 mg et les données d'efficacité et de tolérance issues des cinq études réalisées avec la forme comprimé à libération immédiate décrites ci-dessous. Il s'agit d'études de supériorité versus placebo réalisées dans différentes situations post-opératoires et dans l'arthrose avancée.

Chez l'enfant âgé de moins de 18 ans, la demande d'inscription repose essentiellement sur les données d'une étude clinique de phase III randomisée, contrôlée versus placebo réalisée en double-aveugle dans la douleur aiguë modérée à sévère post-opératoire (non publiée).

### 07.1 Efficacité

#### 7.1.1 Chez l'adulte - Etudes de supériorité versus placebo réalisées avec la forme comprimé pelliculé (KF5503/31, KF5503/32, KF5503/33, KF5503/35 KF5503/37)

##### Synthèse des études cliniques publiées évaluant l'efficacité du PALEXIA, comprimé à libération immédiate versus placebo

Étude	Patients	Méthodologie/Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité (ITT)	Résultats de tolérance
<b>KF5503/31</b> <i>septembre 2006</i> <i>décembre 2007</i>	<b>Arthroplastie totale de hanche</b> Douleur modérée à sévère, (EN <sup>17</sup> ≥ 4) dans les 6 heures suivant la fin de l'ACP	Supériorité vs placebo R, multicentrique, DA, GP, 72 heures Ratio 1;1;1;1;1 - tapentadol 50 mg (n=77) - tapentadol 75 mg (n=71) - tapentadol 100 mg (n=75) - placebo (n=75) - oxycodone HCL 10 mg (n=69)	SPID <sub>48</sub> (Somme d'intensité de la douleur sur 48 heures)  ANCOVA (traitement, centre, intensité douleur initiale) Δ = 0,35 α = 0,05 β = 90% ITTm (1 dose, intensité douleur initiale), LOCF	Valeur initiale PI : 4,9 (± 1,23)  LSM SPID <sub>48</sub> (diff. vs placebo [IC 95%]) - tapentadol 50 mg (n=70) : 91,4 [49,77 ; 133,07] - tapentadol 75 mg (n=64) : 81,5 [38,66 ; 124,29] - tapentadol 100 mg (n=68) : 81,5 [39,21 ; 123,80] - oxycodone HCL 10 mg (n=60) : 82,4 [38,96 ; 125,88]  SPID <sub>48</sub> moy. (± DS) - placebo (n=68) : -18,6 (± 130,74)	SNC : 24% (PL), 30%, 34%, 43%, 34% (somnolence, vertiges, céphalées) Troubles gastro-intestinaux : 35% (PL), 36%, 24%, 35%, 40% (nausées, constipation, vomissements) Troubles psychiatriques : 11% (PL), 14%, 18%, 31%, 13% (confusion, hallucinations) EI graves : 0%, 1%, 1%, 4%, 1%
<i>Belgique, Canada, Finlande, Grande-Bretagne, Nouvelle-Zélande,</i>	n=367 patients randomisés (330 analysés)  Age moyen : 63 ± 11,1 (20 ; 84)	Posologie: une dose toutes les 4 à 6 heures	37 patients exclus de l'analyse : absence de prise (2), irrégularités de données dans un site (35)		

<sup>17</sup> EN : échelle numérique d'évaluation de l'intensité de la douleur allant de 0 (pas de douleurs) à 11 (la pire douleur imaginable).

Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD et al. IMMPACT. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain. 2005; 113(1-2): 9-19.

Ecosse,  
Espagne,  
Suède, USA

ACP : durée ≥ 12h (terminé  
entre 6 et 9 h du matin du  
jour qui suit l'intervention)

**Etude arrêtée pour  
recrutement difficile et %  
arrêts du traitement élevé**

Pré-inclus n=590

- 50 mg (n=70): 73.9 (± 123,89)  
- 75 mg (n=64): 54.4 (± 128,22)  
- 100 mg (n=68): 49.3 (± 136,92)  
- oxycodone (n=60): 57.6 (± 125,73)

Délai ACP/1<sup>ère</sup> dose : 1,9h (± 1,34)

Traitement de secours = arrêt pour  
manque efficacité

Utilisation de traitement antalgique  
de secours : 51%, 27%, 30%, 27%,  
24%

Arrêt du traitement : 68% (PL),  
50 mg 55%, 75 mg 56%, 100  
mg 60%, oxycodone 46%

- Manque d'efficacité (56%,  
29%, 31%, 28%, 25%)  
- EI : 3%, 10%, 10%, 20%, 7%  
- Retrait de consentement : 8%,  
5%, 11%, 8%, 9%

<b>KF5503/32</b>	<b>Bunionectomie</b>	Supériorité vs placebo R, multicentrique, DA, GP, 72 heures	SPID <sub>48</sub> (Somme d'intensité de la douleur sur 48 heures)	Valeur initiale PI : 7,0 (± 1,86)	SNC : 16% (PL), 33%, 39%, 52%, 42% (vertiges, sommolence, céphalées)
août 2006 mai 2007	douleur modérée à sévère (EN ≥ 4) survenue dans les 9 heures suivant la fin de l'analgésie post-opératoire	ratio 1:1:1:1 dans 5 groupes de traitement :	ANCOVA (traitement, centre, intensité douleur initiale) Δ = 0,48 α = 0,05 β = 90%	LSM SPID <sub>48</sub> (diff. vs placebo) [IC 95%]	Troubles gastro-intestinaux : 17%, 46%, 46%, 59%, 73% (nausées, vomissements, constipation)
USA	n=603 patients randomisés (602 analysés)	-placebo (n=121) -tapentadol 50 mg -tapentadol 75 mg -tapentadol 100 mg -oxycodone HCL 15 mg	ITTm (1 dose, intensité douleur initiale), LOCF	- tapentadol 50 mg (n=119) 88,2 [60,71 ; 115,59] - tapentadol 75 mg (120) 113,5 [86,12 ; 140,81] - tapentadol 100 mg (118) 141,4 [113,98 ; 168,90] - oxycodone HCL 15 mg (125) 142,4 [115,28 ; 169,47]	Troubles cutanés : 5%, 7%, 23%, 31%, 30% (prurit) EI graves : 2%, 1%, 1%, 0%, 0%
	Age moyen : 44 ± 13,7 (18 ; 77)	Posologie : une dose toutes les 4 à 6 heures	1 patient exclu de l'analyse : PID = 2	SPID moy. (± DS) - placebo (n=120) : 24,5 (± 120,93) - 50 mg (n=119): 119.1 (125.86) - 75 mg (n=120): 139.1 (118.93) - 100 mg (n=118): 167.2 (98.99) - oxycodone (n=125): 172.3 (110.86)	Arrêt du traitement : 50 % (PL), 50 mg 24%, 75 mg 20%, 100 mg 11%, oxycodone 14% - Manque d'efficacité : 49%, 19%, 14%, 10%, 9% - EI : 1%, 3%, 5%, 0%, 2% - Retrait de consentement : 0%, 1%, 1%, 1%, 2%
	Analgésie post-opératoire : durée ≥ 10h (terminé à 3 h du matin du jour qui suit l'intervention)			Délai fin d'anesthésie/1 <sup>ère</sup> dose : 2,49h (± 2,79)	
	Pré-inclus n=918			Traitement de secours = arrêt pour manque efficacité	
				Utilisation de traitement de secours : 49%, 19%, 15%, 10%, 9%	

<b>KF5503/37</b>  <i>septembre 2007</i> <i>décembre 2007</i>	<b>Bunionectomie</b>  Douleur modérée à sévère (EN ≥ 4) survenue dans les 9 heures suivant la fin de l'analgésie post-opératoire	Supériorité vs placebo R, multicentrique, DA, GP, 48 heures  Ratio 1;1;1;1;1 - placebo (n=99) - tapentadol 75 mg (n=96) - morphine 30mg (n=96)	SPID <sub>48</sub> (Somme d'intensité de la douleur sur 48 heures)  ANCOVA (traitement, centre, intensité douleur initiale) $\Delta = 0,48$ $\alpha = 0,05$ $\beta = 90\%$ ITTm (1 dose, intensité douleur initiale), LOCF	Valeur initiale PI : 7,1 (± 1,79)  LSM SPID <sub>48</sub> (diff. vs placebo n=96) [IC 95%] - tapentadol 75 mg (96) 70,8 [35,9 ; 105,6] - morphine 30 mg (93) 109,4 [74,2 ; 144,6]	SNC : 42,4% (PL), 50%, 56,3% (vertiges, céphalées, somnolence) Troubles gastro-intestinaux : 30,3%, 58,3%, 79,2% (nausées, vomissements, constipation) Troubles cutanés : 7,1%, 27,1%, 49% (prurit) Troubles psychiatriques : 1% (PL), 6,3%, 5,2% EI graves : aucun Arrêt du traitement : 4% (PL), 75 mg 2,1%, morphine 6,3% - Manque d'efficacité : 2%, 0%, 2,1% - EI : 1%, 2,1%, 3,1% - Retrait de consentement : 1%, 0%, 1%
USA	n=291 patients randomisés (285 analysés)  Age moyen : 44 ± 13,5 (18 ; 78)  Pré-inclus n=426		6 patients exclus de l'analyse (absence de PI initiale)	SPID <sub>48</sub> moy. (± DS) - placebo (n=96) : -17,5 (± 111,27) - tapentadol 75 mg (96) : 46,2 (± 130,83) - morphine 30 mg (93) : 102,5 (± 153,26)	
				Utilisation d'antalgiques entre le début de la chirurgie et la première dose : 47,7%  Délai ACP/1 <sup>ère</sup> dose : 1,9 (± 1,81)  Utilisation de traitement antalgique de secours : 11,1%, 8,3%, 16,7% (opioïdes 5,1%, 1%, 5,2%) Pas de traitement antalgique autorisé (60 min. après l'administration du produit étudié) acétaminophène 500 mg/hydrocodone 5 mg : 17,9%, 37,6%, 57,8%	
<b>KF5503/33</b>  <i>octobre 2006</i> <i>août 2007</i>	<b>Gonarthrose/coxarthrose En attente d'un remplacement partiel ou total de l'articulation</b>  Douleur modérée à sévère (EN ≥ 5) à l'inclusion et un score EN ≥ 3 au cours des 3 derniers jours de pré-inclusion	Supériorité vs placebo R, multicentrique, DA, GP, 10 jours  Ratio 1;1;1;1;1 - placebo (n=169) - tapentadol 50 mg (n=157) - tapentadol 75 mg (J2 à J10) (après titration 50 mg (J1) (n=168) - oxycodone HCL 10 mg (n=172)	SPID <sub>5</sub> (Somme d'intensité de la douleur sur 5 jours, J1 à J6)  ANCOVA (traitement, centre, intensité douleur initiale) $\Delta = 0,4$ $\alpha = 0,05$ $\beta = 90\%$ ITTm (1 dose, intensité douleur initiale), LOCF	Valeur initiale PI (n=526) : 6,8 (± 1,31)  LSM SPID <sub>5</sub> (diff. vs placebo), [IC 95%] - tapentadol 50 mg (n=153) 101,2 [54,58 ; 147,89] - tapentadol 75 mg (n=166) 97,5 [51,81 ; 143,26] - oxycodone HCL 10 mg (171) 111,9 [66,49 ; 157,38]	SNC : 11% (PL), 29%, 41%, 37% (vertiges, somnolence, céphalées) Troubles gastro-intestinaux : 17%, 29%, 40%, 69% (nausées, vomissements, constipation) Troubles cutanés : 2%, 6%, 8%, 22% (prurit) EI graves : 1%, 0%, 0%, 1% Arrêt du traitement : 10% (PL), 50 mg 18%, 75 mg 26%, oxycodone 35%
Australie, Canada, Nouvelle Zélande, UK, USA	n=674 patients randomisés (659 analysés)	Posologie: une dose toutes les 4 à 6 heures		SPID <sub>5</sub> moy. (± DS) - placebo (n=169) : 130,6 (± 182,77) - 50 mg (153) : 229,2 (± 228,92)	

Age moyen : 61 ± 9,8 (20 ; 79)

Pré-inclus n=1101

- 75 mg (166) : 223,8 (± 217,76)  
 - oxycodone HCL 10 mg (171) : 236,5 (± 222,82)  
 - Manque d'efficacité (4%, 1%, 1%, 1%)  
 - EI : 4%, 13%, 18%, 30%  
 - Retrait de consentement : 1%, 1%, 2%, 1%

Traitement de secours = arrêt pour manque efficacité

Utilisation de traitement antalgique de secours : 4,1%, 2,6%, 3,0%, 1,2%

<b>KF5503/35</b>	<b>Hystérectomie</b>	Supériorité vs placebo R, multicentrique, DA, GP, 48 heures	SPID <sub>24</sub> (Somme d'intensité de la douleur sur 24 heures)	Valeur initiale PI : 5,1 (± 1,18)	SNC : 12,7% (PL), 9,4%, 14,2%, 24,6%, 17,9% (vertiges, somnolence, céphalées)
mai 2007 mars 2008	Douleur modérée à sévère (EN ≥ 4) dans les 6 heures suivant la dernière administration de morphine sc	Ratio 1;1;1;1;1 - placebo (n=169) - tapentadol 50 mg (n=168) - tapentadol 75 mg (n=171) - tapentadol 100 mg (n=176) - morphine 20 mg (n=170)	ANCOVA (traitement, centre, intensité douleur initiale) $\Delta = 0,4$ $\alpha = 0,05$ $\beta = 90\%$ ITTm (1 dose, intensité douleur initiale), LOCF	LSM SPID <sub>24</sub> (diff. vs placebo) [IC 95%] - tapentadol 50 mg (n=163) 18,1 [10,9 ; 25,3] - tapentadol 75 mg (167) 20,8 [13,7 ; 28,0] - tapentadol 100 mg (172) 23,3 [16,3 ; 30,4] - morphine 20 mg (164) 20,6 [13,4 ; 27,8]	Troubles gastro-intestinaux : 26,3%, 29,1%, 35,4%, 35,2%, 39,0% (nausées, vomissements, flatulence) Troubles cutanés : 5,1%, 0%, 2,7%, 8,2%, 4,9% (prurit) Troubles psychiatriques : 5,1% (PL), 3,4%, 5,3%, 13,9%, 2,4% (confusion, anxiété, hallucinations) EI graves : 0%, 0%, 0%, 0,6%, 1,8%
Hongrie, Lettonie, Pologne Roumanie, Slovaquie, Slovénie, Ukraine, Russie, Serbie	n=854 patients randomisés (832 analysés)  Age moyen : 47,5 ± 6,0 (28 ; 78)  Pré-inclus n=1014	(une dose toutes les 4 à 6 h)	22 patients exclus de l'analyse (absence de PI initiale)	SPID <sub>24</sub> moy. (± DS) - placebo (n=166) : 29,0 (± 44,98) - 50 mg (163) : 49,0 (± 39,87) - 75 mg (167) : 52,4 (± 41,85) - 100 mg (172) : 52,9 (± 40,95) - morphine 20 mg (164) : 48,8 (± 41,0)	Arrêt du traitement : 30,8% (PL), 12,5%, 10,5%, 14,8%, 18,8%) : Manque d'efficacité (24,3%, 6,0%, 2,3%, 2,8%, 6,5%) EI : 3,6%, 4,2%, 4,7%, 8%, 6,5% Retrait de consentement : 1,8%, 0,6%, 1,2%, 1,7%, 1,2%
				Délai dernière dose morphine/1 <sup>ère</sup> dose : 7,2 h (± 2,78)	
				Traitement de secours = arrêt pour manque efficacité	
				Utilisation de traitement antalgique de secours : 4,2%, 2,5%, 2,4%, 1,2%, 3,0%	

**ACP** : Analgésie postopératoire contrôlée par le patient ; **R** : randomisé, **DA** : double-aveugle, **GP** : groupes parallèles ; **LSM** : least squares mean  
**PID** (pain intensity difference) :  $PI_{initiale} - PI_{actuelle}$  ; **SPID** (sum of pain intensity difference) : Somme  $(T_i - T_{i-1}) PID_i$ , p mesures de la douleur où  $T_i - T_{i-1}$  est la différence de temps (en heures) entre deux mesures de PID. Le **SPIDn** correspond à la mesure du SPID sur l'intervalle de temps allant de 0h à nh où n est souvent 12, 24, 48 ou 72.

## 7.1.2 Etude KF5503/65 réalisée chez l'enfant - forme buvable

<b>Référence</b>	Full report on subpopulation of subjects aged from 2 years to less than 18 years old. Grünenthal GmbH, Clinical Trial Report Synopsis version 1.0 du 23 mai 2017
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT02081391
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Evaluer l'efficacité et la tolérance de PALEXIA solution buvable dans le traitement de la douleur post-opératoire aiguë nécessitant un traitement par opioïde chez des patients de la naissance à l'âge de 18 ans
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, double-aveugle, en groupes parallèles contrôlée versus placebo Stratifiée selon le groupe d'âge prédéfinis (2 ans à <6 ans, 6 ans à <12 ans, 12 ans à <17 ans, 17 ans à <18 ans) et par analgésique opioïde supplémentaire utilisé (morphine versus hydromorphone)
<b>Date et durée de l'étude</b>	Début du recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus) : 19/02/2015 Dernier patient ayant complété la dernière visite : 05/12/2016 Etude conduite dans 44 centres dans 10 pays en Bulgarie (3), Croatie (2), République tchèque (3), France (3 ayant inclus 8 patients dont 6 randomisés), Allemagne (1), Hongrie (3), Pologne (8), Espagne (5), Royaume-Uni (2) et aux États-Unis (14)
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &lt; 18 ans</li> <li>- Patient ayant subi une intervention chirurgicale (à l'exception d'une chirurgie du cerveau ou d'une chirurgie gastro-intestinale qui affecterait l'absorption du tapentadol) susceptible de présenter après intervention chirurgicale une douleur modérée à sévère nécessitant un traitement opioïde pendant au moins 24 heures après la première dose de tapentadol. Les patients doivent rester hospitalisés jusqu'à la visite de fin de traitement</li> <li>- Patient ayant reçu en post-opératoire de la morphine ou de l'hydromorphone par analgésie contrôlée par l'infirmière (NCA) ou analgésie contrôlée par le patient (PCA) selon la norme de soins, avec ou sans perfusion antérieure du même opioïde. Le patient est supposé avoir besoin de morphine ou d'hydromorphone par NCA ou PCA après le début traitement à l'étude</li> <li>- Le traitement opioïde antérieur (si existant) est arrêté dès l'administration la première dose de traitement à l'étude</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<p>Parmi les critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient ayant une maladie ou un trouble concomitant (par exemple, endocrinien, métabolique, neurologique, psychiatrique, infection, convulsions fébriles, iléus paralytique) qui pourrait affecter ou compromettre la sécurité du sujet pendant la participation à l'essai.</li> <li>- Antécédent ou condition actuelle correspondant à l'un des cas suivants : Trouble convulsif non fébrile, Epilepsie, Syndrome sérotoninergique, Lésion cérébrale traumatique ou hypoxique, contusion cérébrale, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, hématome intracrânien, amnésie post-traumatique, tumeur cérébrale ou épisode (s) d'inconscience de plus de 24 heures, Insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère, Fonction pulmonaire anormale ou maladie respiratoire cliniquement pertinente (broncho-pneumopathie aiguë ou grave, asthme, hypercapnie)</li> <li>- Patient ayant reçu un opioïde d'action prolongée pour le traitement de la douleur post-opératoire dans les 6 heures avant l'inclusion</li> <li>- Analgésie péri- ou post-opératoire par voie régionale (blocs nerveux, cathéter) ou une analgésie épidurale qui a pris fin moins de 6 heures avant l'attribution/randomisation du traitement expérimental</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	Période de pré-inclusion : 28 jours Inclusion du patient en pré ou post-opératoire Période de traitement et d'évaluation : 96 heures Période de suivi : 10 à 14 jours après la première dose de traitement à l'étude
<b>Traitements étudiés</b>	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1, sans justification) pour recevoir du tapentadol ou du placebo <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dose initiale de 1,25 mg/kg pendant les premières 24 heures</li> <li>- Dose de 1,25 mg/kg ou 1,0 mg/kg après 24 heures</li> </ul>

	<p>- Administré par voie orale ou à l'aide d'une sonde naso-gastrique toutes les 4 à 6 heures</p> <p>L'administration de la première dose de traitement était déterminée par l'investigateur.</p> <p>Une analgésie péri- ou post-opératoire effectuée par une technique régionale continue (par exemple bloc nerveux, cathéter d'infiltration de plaie) ou une analgésie péridurale contrôlée par le sujet arrêtée moins de 6 heures avant l'attribution du traitement à l'étude n'était pas autorisée.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	Quantité d'antalgique opioïde en supplément du traitement à l'étude, prescrit par l'investigateur, dans les 24 heures qui suivent l'administration de la première dose, définie par la dose d'opioïde administrée exprimée en mg/kg équivalent morphine IV
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Critères de jugement secondaires (non hiérarchisés) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quantité d'antalgique opioïde en supplément du traitement à l'étude dans les 12 heures qui suivent l'administration de la première dose, définie par la dose d'opioïdes administrée exprimée en mg/kg équivalent morphine IV</li> <li>- Quantité d'antalgique opioïde supplémentaire entre les 24 et 96 heures qui suivent l'administration de la première dose de traitement à l'étude</li> <li>- Impression globale de changement évaluée par l'investigateur en fin de traitement</li> <li>- Impression globale de changement évaluée par le patient en fin de traitement</li> <li>- Palatabilité (goût) et acceptabilité (déglutition) appréciés à l'aide de 2 échelles à 5 catégories respectivement (vraiment mauvais à vraiment bon (vraiment difficile à vraiment facile)</li> <li>- Score de douleur évaluée au cours de la période de traitement (FLACC (&lt; 6 ans) ; FPS-R (entre 6 et 12 ans), VAS (&gt; 12 ans)</li> <li>- Délai entre la première NCA/PCA après la première dose de traitement à l'étude</li> <li>- Délai entre la seconde NCA/PCA après la première dose de traitement à l'étude</li> <li>- Délai entre la première dose et l'arrêt du traitement pour manque d'efficacité</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>L'hypothèse nulle testée postule l'absence de différence entre le groupe tapentadol et le groupe placebo en ce qui concerne l'utilisation supplémentaire d'antalgiques opioïdes via NCA / PCA.</p> <p>Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 0,20 mg/kg entre les deux groupes de traitement, avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 159 (106 ; 53).</p> <p>Afin de tenir compte des sous-groupes d'âge, ce nombre a été évalué à 168.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Le critère de jugement principal d'efficacité a été analysé à l'aide d'une ANCOVA groupe d'âge, utilisation supplémentaire d'analgésiques opioïdes (morphine versus hydromorphone) cofacteurs.</p> <p>Les critères secondaires ont été analysés sans gestion du risque alpha</p> <p>Analyse en ITT</p>

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Parmi les 193 patients âgés de 2 ans à 18 ans ont été inclus dans l'étude, 165 patients ont été randomisés : tapentadol (n=110), placebo (n=55).

**Arrêts de traitement avant 12 heures :** tapentadol (n=18, 16,7%), placebo (n=6, 11,5%)

- Manque d'efficacité : 3 (16,7%), 0
- Événement indésirable : 4 (22,2%), 2 (33,3%) placebo
- Retrait de consentement : 3 (16,7%), 2 (33,3%)
- Disparition de la douleur : 2 (11,1%), 0
- Autre : 2 (11,1%), 1 (16,7%)
- Décision de l'investigateur : 4 (22,2%) ; 1 (16,7%)

**Arrêts de traitement avant 24 heures :** tapentadol (n=45, 41,7%), placebo (n=24, 46,2%)

- Manque d'efficacité : 1 (3,7%), 3 (16,7%)
- Événement indésirable : 1 (3,7%), 0
- Problème technique : 1 (3,7%), 1 (5,6%)
- Disparition de la douleur : 11 (40,7%), 5 (27,8%)

- Autre : 3 (11,1%), 4 (22,2%)
- Décision de l'investigateur : 10 (37,0%), 5 (27,8%)

**Tableau 3. Violations majeures**

	placebo (n= 52)	tapentadol (n = 108)	Total (n =160)
<b>Catégorie</b>			
Critères d'inclusion/non inclusion	12 (23,1)	21 (19,4)	33 (20,6)
Déroulement horaire	8 (15,4)	22 (20,4)	30 (18,8)
Non-observance du traitement à l'étude	8 (15,4)	14 (13,0)	22 (13,8)
Traitement concomitant inapproprié	9 (17,3)	11 (10,2)	20 (12,5)
Donnée essentielle manquante*	43 (82,7)	70 (64,8)	113 (70,6)
Autre	5 (9,6)	22 (20,4)	27 (16,9)

\*Donnée essentielle manquante : signes vitaux et saturation en oxygène non enregistrés ; ECG, données biologiques, examen clinique, antécédents médicaux ou données NCA/PCA manquantes

La durée moyenne d'exposition a été de 28,3 h (17,26) dans le groupe placebo et de 28,9 h (18,01) dans le groupe tapentadol. Au total, 44 enfants ont reçu le traitement pendant 12 heures dans le groupe placebo et 90 enfants dans le groupe tapentadol ; respectivement 26 et 59 enfants pendant 24 heures.

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

**Tableau 4. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude**

	placebo (n= 52)	tapentadol (n = 108)	Total (n =160)
<b>Age, ans</b>			
Moyenne	10,4	10,8	10,7
Médiane	11,0	11,0	11,0
Ecart-type	4,8	4,7	4,7
<b>Groupe d'âge</b>			
≥ 2 - < 6	12	23	35 (21,9)
≥ 6 - < 12	15	32	47 (29,4)
≥ 12 - < 18	25	53	78 (48,8)
<b>Intensité de la douleur initiale</b>			
Moyenne (DS)			
FLACC	2.5 (2.60)	2.7 (2.40)	
FPS-R	3.9 (3.28)	4.3 (2.69)	
VAS	42.2 (31.42)	38.4 (24.34)	
<b>Type d'administration et type d'antalgique opioïde utilisés</b>			
<b>NCA</b>	<b>36,5%</b>	<b>37%</b>	36,9 %
- Morphine	78,9%	92,5%	88,1%
- Hydromorphone	21,1%	7,5%	11,9%
<b>PCA</b>	<b>63,5%</b>	<b>59,3%</b>	60,6%
- Morphine	57,6%	60,9%	59,8%
- Hydromorphone	42,4%	39,1%	40,2%

**FLACC** (Face Legs Activity Cry Consolability), en post-opératoire ou pour la douleur d'un soin. L'enfant nécessite une prise en charge de la douleur si FLACC ≥ 3/10 ;

**FPS-R** (Faces Pain Scale-Revised) - 6 visages, de neutre à très douloureux correspondant aux scores 0 - 2 - 4 - 6 - 8 - 10. L'enfant nécessite une prise en charge de la douleur lorsque le score est de 3-4/10.

**VAS** (Visual Analogue Scale) - L'enfant nécessite une prise en charge de la douleur si EVA ≥ 40/100 (en mm).

La posologie médiane du traitement administré sur les 24 premières heures de traitement a été de 7,5 mg/kg dans les deux groupes.

La dose de morphine/hydromorphone prise avant le traitement à l'étude a été en moyenne de 0,55 mg/kg (±1,07) avec une médiane de 0,21 mg/kg (min 0 - max 8,8).

Le délai entre fin de la chirurgie et la première prise du médicament à l'étude a été en moyenne de 946,45 minutes (± 1261,25) avec une médiane de 567,6 minutes (min 90,0 - max. 1097,0).

Les actes opératoires les plus fréquemment effectués ont été : intervention de fusion des corps vertébraux (13,8%) ; réparation urétrale 8,8% ; chirurgie maxillo-faciale (7,5%) ; chirurgie thoracique 6,3%. La durée de l'acte opératoire a été en moyenne de 191.9 minutes ( $\pm$  126.8) avec une médiane de 169 minutes (min 26 - max 947).

Parmi les traitements concomitants reçus par 99% des patients, des antalgiques non-opioïdes ont été administrés : AINS (kétorolac ou kétorolac trométhamine iv) 13,5% sous placebo versus 13,8% sous tapentadol ; paracétamol iv : 32,7% vs 22,2% ; paracétamol oral : 23,1% vs 17,6%.

#### ► Critères de jugement principal et critères de jugement secondaires non hiérarchisés

La dose moyenne de traitement à l'étude (DS) a été de 0,16 mg/kg ( $\pm$  0,20) dans le groupe tapentadol et de 0,25 mg/kg ( $\pm$  0,35) dans le groupe placebo.

Tableau 5. Résultats (population d'analyse ITT)

Critères de jugement	Groupe placebo n=52	Groupe tapentadol n=108	p
<b>Critère de jugement principal</b>			
<b>Traitement opioïde supp. 24 h**</b>			
Moyenne [IC95%]	0,25 (0,35)	0,16 (0,20)	
Médiane	0,13	0,07	
Min. max.	0,0 - 1,7	0,0 - 0,9	
LS means (ET) [IC95%]	0,24 (0,03) [0,17 ; 0,30]	0,14 (0,03) [0,09 ; 0,19]	
Diff. vs placebo (SE)	-0,10 (0,04) [-0,18 ; -0,02]*		0,0154
<b>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés</b>			
Traitement opioïde supp. 12 h			
Moyenne [IC95%]	0,14 (0,19)	0,09 (0,11)	
Médiane	0,08	0,05	
Min. max.	0,0-0,9	0,0-0,5	
LS means (ET) [IC95%]	0,13 (0,02) [0,09 ; 0,17]	0,08 (0,01) [0,05 ; 0,11]	
Diff. vs placebo (SE)	-0,05 (0,02) (-0,09 ; -0,0)*		
ASC douleur 24 heures***			
Moy. (DS) [IC95%], n			
≥ 2 - < 6 (FLACC)	37,25 (42,76) [11,41 ; 63,09], n=13	34,94 (39,79) [17,74 ; 52,15], n=23	
≥ 6 - < 12 (FPS-R)	4,60 (43,37) [-20,44 ; 29,64], n=14	26,20 (41,26) [11,07 ; 41,34], n=31	
≥ 12 - < 18 (VAS)	118,84 (381,75) [-38,73 ; 276,42], n=25	217,01 (446,49) [93,94 ; 340,07], n=53	

DS = déviation standard; ET = erreur type; MMS (moyenne des moindres carrés)

\* ANCOVA (traitement, groupe d'âge, antalgique opioïde utilisé (morphine/hydromorphone)

\*\* exprimée en mg/kg équivalent morphine IV

\*\*\* Aire sous la courbe des scores de douleur mesurés au cours des premières 24h après la première dose de traitement  
Les scores de douleur manquants au cours de la période ne sont pas attribués ; la moyenne des scores est attribuée aux scores de fin de traitement manquants.

Au total, 35 patients (8/52 (15%) dans le groupe placebo et 27/108 (25%) dans le groupe tapentadol n'ont pas reçu d'antalgésiques opioïdes supplémentaires au cours des 24 premières heures de traitement.

Le pourcentage de réponders (très nette amélioration ou nette amélioration) à l'échelle IGC (impression globale de changement - 7 items : très nette amélioration à très nette aggravation) évaluée par le patient a été de 65,4% sous placebo et de 63,9% sous tapentadol.

La palatabilité a été considérée comme étant meilleure plus fréquemment sous placebo ; elle a été considérée comme étant neutre à très bonne sous tapentadol dans 60% des cas ; l'acceptabilité du traitement (difficultés à avaler le traitement), similaire dans les deux groupes, a été considéré comme étant neutre à très facile dans 80 à 90% des cas.

## 07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études décrites dans le présent l'avis.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Etudes cliniques chez l'adulte

Les données de tolérance de 2744 patients issus des études de phase II et III (doses multiples), 870 patients issus des études de phase II (dose unique) et 471 patients issus des études de phase I ont été analysées lors de l'enregistrement européen de la spécialité PALEXIA comprimé à libération immédiate (LI) dans l'indication.

La douleur postopératoire a été examinée après différentes interventions chirurgicales : chirurgie dentaire de la troisième molaire en phase II (données non déposées), hystérectomie, prothèse de hanche, bunionectomie, sur des périodes courtes de traitement. Une étude clinique a inclus des patients ambulatoires présentant une dégénérescence articulaire avancée évalués sur une période de dix jours.

Au cours des périodes de traitement en double-aveugle de ces études de phase II et III, la durée moyenne du traitement a été similaire entre le tapentadol LI (18,6 jours, dose quotidienne moyenne de 282 mg) et l'oxycodone LI (17,8 jours, dose quotidienne moyenne de 40,2 mg).

Les effets indésirables survenus au cours du traitement observés avec le traitement par tapentadol IR, à des doses de 50 mg à 100 mg administrés toutes les 4 heures à 6 heures, sont qualitativement similaires à ceux d'un médicament antalgique d'action centrale. Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés ont été des troubles gastro-intestinaux et des troubles du système nerveux, notamment nausées, vertiges, vomissements, somnolence et céphalées. La plupart des effets indésirables observés étaient d'intensité légère à modérée. Mais ces effets indésirables ont été plus fréquents sous tapentadol 75 mg et de manière plus nette avec la dose de 100 mg.

#### 7.3.1.2 Etude clinique chez l'enfant

Cent soixante patients (tapentadol n=108, placebo n=52) ayant reçu au moins une dose de tapentadol ont été inclus dans l'analyse des données de tolérance. La durée médiane d'exposition au traitement a été de (Q1-Q3) a été de 24,0h (19,73 - 44 ,21) dans le groupe tapentadol et de 23,9h (16,43 - 42 ,89) dans le groupe placebo.

Au total, 57,4% (62/108) des patients du groupe tapentadol et 50,0% (26/52) des patients du groupe placebo ont eu au moins un événement indésirable (EI) ; respectivement 26,9% (29/108) et 21,2% (11/52) ont eu au moins un EI lié au traitement. Dix patients (9,3 %) ont arrêté le traitement dans le groupe tapentadol versus 2 (3,8%) dans le groupe placebo.

Deux EI graves ont été rapportés chez 2 patients du groupe tapentadol (abcès abdominal, crise d'épilepsie), jugés non liés au traitement par l'investigateur.

Les EI les plus fréquents ont été : vomissements (23,1% tapentadol versus 11,5%), nausées (14,8% placebo versus 7,7%), constipation (10,2% versus 11,5%), fièvre (9,3% versus 1,9%), somnolence (5,6% versus 3,8%), prurit (3,7% versus 5,8%).

La toxicité potentielle du tapentadol chez l'enfant a été rapportée dès 2015 dans une étude observationnelle rétrospective à partir de la base de données des appels vers les centres anti-poisons américains entre novembre 2008 et décembre 2013 chez 104 enfants dont 80 enfants âgés de moins de 6 ans et 61% âgés de plus de 2 ans.<sup>18</sup> La plupart étaient des expositions involontaires au produit. Six événements indésirables ont été qualifiés de modérés ; deux événements menaçaient le pronostic vital de l'enfant. La somnolence ou sensation ébrieuse a été l'EI le plus

---

<sup>18</sup> Borys D et al. Tapentadol toxicity in children. *Pediatrics* 2015; 135(2):e392-6.

fréquent (30 enfants) ; les autres EI étaient proches de ceux rapportés ci-dessus. Environ 50% des EI se résolvait sans traitement spécifique.<sup>19</sup>

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés, risques potentiels, informations manquantes liés à l'utilisation de PALEXIA solution buvable - version 9.0 du 29/11/2018, déposé le 13/12/2018 (en cours d'évaluation)

<b>Risques importants identifiés</b>	- Abus de médicament et pharmacodépendance - Convulsions - Surdosages
<b>Risques importants potentiels</b>	- Erreurs médicamenteuses potentielles - Exposition accidentelle - Détournement de médicament - Syndrome sérotoninergique en cas d'utilisation concomitante avec des médicaments sérotoninergiques - Idées et comportements suicidaires
<b>Informations manquantes</b>	- Utilisation chez l'enfant ayant une douleur chronique - Utilisation chez l'enfant en dehors du milieu hospitalier - Utilisation au cours de la grossesse

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Au total, 14 981 sujets ont été exposés au tapentadol au cours des études cliniques interventionnelles. La durée d'administration est supérieure à un mois pour 71,4% des patients (10 689) ; la durée d'exposition au produit est d'environ 2 275 patients-années.

Aucune nouvelle donnée de tolérance n'a été identifiée dans la période couverte par le dernier rapport périodique de pharmacovigilance du produit (PSUR/PBRER N°14, période du 21 mai 2017 au 20 mai 2018).

### 7.3.4 Données issues du RCP

Les effets indésirables du médicament rapportés chez les patients adultes au cours des études contrôlées versus placebo ont été principalement d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents affectaient le système gastro-intestinal (nausées, vomissements) et le système nerveux central (somnolence, vertiges et maux de tête). Les effets indésirables les plus graves sont la sédation, la dépression respiratoire et les réactions allergiques.

Parmi les effets indésirables identifiés durant les études cliniques réalisées chez l'adulte avec une autre formulation à libération immédiate de tapentadol (PALEXIA, comprimé pelliculé) ou issus des données post-commercialisation chez l'adulte sont listés les EI :

- très fréquents (1/10) : vertiges, somnolence, maux de tête ; nausée, vomissements
- fréquents (1/100, <1/10) : diminution de l'appétit, anxiété, état confusionnel, hallucinations, troubles du sommeil, rêves anormaux ; tremblements ; flush ; constipation, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche ; prurit, hyperhidrose, éruption cutanée ; spasmes musculaires ; asthénie, fatigue, Impression de changement de température du corps.

Aucune nouvelle donnée de sécurité n'a été identifiée dans les essais pédiatriques complétés, pour chacun des sous-groupes d'âge étudiés.

<sup>19</sup> Tsutaoka BT et al. Comparative toxicity of tapentadol and tramadol utilizing data reported to the National Poison Data System. *Ann Pharmacother* 2015; 1-6 (doi.10.1177).

## 07.4 Résumé & discussion

### ► Efficacité

L'efficacité du tapentadol à libération immédiate sous forme de comprimé pelliculé a été démontrée versus placebo dans cinq études de phase III portant sur les douleurs postopératoires après chirurgie osseuse (bunionectomie, prothèse totale de hanche ou de genou) ou viscérale (hystérectomie) et dans la prise en charge de la coxarthrose et de la gonarthrose avancées pour toutes les doses utilisées 50 mg, 75 mg et 100 mg, administrées toutes les 4 heures à 6 heures. Ces études ont évalué l'efficacité du traitement sur 24 à 48 h en post-opératoire et sur 5 jours dans le cadre de la dégénérescence articulaire avancée chez des patients ayant des douleurs modérées  $EN \geq 4$  à  $< 6$  [ $\geq 4,5$  à  $< 6$  dans l'étude KF5503/33] à sévères  $EN \geq 6$  ( $EN$  à 11 points).

La moyenne des doses auto-administrées a été de 5 doses dans les premières 24 heures et de 4 doses au cours du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jours de traitement (KF5503/35, KF5503/32, KF5503/37). Les patients avaient la possibilité d'administrer une deuxième dose moins de 4 h après la première dose. Les patients de l'étude KF5503/35 (douleur postopératoire après hystérectomie) ont utilisé cette option dans environ 20% des cas ; dans 7 à 9% des cas dans l'étude KF5503/32 (bunionectomie) et seulement 2% des cas dans l'étude KF5503/37 (bunionectomie).

Dans l'étude KF5503/37 comportant un groupe comparateur actif à base de morphine (30 mg), une seule dose de tapentadol IR (75 mg) a été évaluée versus placebo. Une différence croissante entre les deux groupes de traitement a été observé en faveur de la morphine à partir de la 24<sup>ème</sup> heure.

Ces études de phase III comprenaient un groupe comparateur actif administré à dose élevée (oxycodone 10-15 mg, morphine 20-30 mg). L'absence de relation dose-réponse avérée du tapentadol rend difficile la mise en évidence d'un ratio d'équianalgésie entre le produit et ces comparateurs actifs.

Chez l'enfant, l'étude de phase III a inclus des patients âgés de 2 ans à 18 ans susceptibles de présenter après intervention chirurgicale une douleur modérée à sévère nécessitant un traitement opioïde. Le traitement par tapentadol a été administré par voie orale à la dose initiale de 1,25 mg/kg pendant les premières 24 heures, à la dose de 1,25 ou 1 mg/kg par la suite.

Au total, 165 patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 (tapentadol  $n = 108$  ; placebo,  $n = 52$ ). Le pourcentage d'arrêts de traitement avant 24 heures a été élevé : 42% dans le groupe tapentadol et 46% dans le groupe placebo. La supériorité du tapentadol a été démontrée versus placebo sur le critère d'évaluation principal.

### ► Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous tapentadol sont des troubles gastro-intestinaux et des troubles du système nerveux central et inclus nausées, vertiges, vomissements, somnolence et céphalées. La fréquence de ces troubles augmente avec la dose. La plupart ont été rapportés comme étant d'intensité faible à modérée.

Les effets gastro-intestinaux sont apparus moins fréquents sous tapentadol que sous oxycodone utilisé comme comparateur dans les études impliquant plus des deux tiers des sujets participant aux études de phase III.

### ► Discussion

Chez l'adulte, les données d'efficacité de la forme buvable sont issues des études cliniques réalisées avec la forme comprimé à libération immédiate du produit ; une étude de bioéquivalence en dose unique (100 mg) a établi l'usage possible de la nouvelle forme galénique.

L'efficacité du tapentadol comprimé à libération immédiate a été supérieure au placebo dans la prise en charge de la douleur post-opératoire en cas de chirurgie osseuse (bunionectomie, prothèse totale de hanche ou de genou) ou de chirurgie viscérale (hystérectomie) et dans la prise en charge de la coxarthrose et de la gonarthrose avancée. Mais la place du tapentadol parmi les autres opioïdes utilisés dans ces situations reste à préciser compte tenu de la méthodologie des études réalisées versus placebo. Aucun rapport de conversion des posologies équianalgésiques entre le tapentadol

et les substances opioïdes déjà approuvées (la morphine étant la référence standard) n'est rapporté dans le RCP des spécialités.

Chez l'enfant, le dossier déposé repose sur les données d'une étude de phase III contrôlée versus placebo réalisée dans la douleur aiguë post-opératoire. Aucune étude contrôlée versus comparateur actif n'a été réalisée.

Concernant la tolérance du produit, les effets indésirables sont apparus semblables aux effets indésirables attendus des dérivés morphiniques mais ont été plus fréquents à la dose de 100 mg, sans bénéfice patent en termes d'efficacité.

Les données d'efficacité et de tolérance ne montrent pas d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie.

De par sa forme galénique, PALEXIA solution buvable répond à un besoin médical identifié chez l'enfant.

## 07.5 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM des spécialités PALEXIA solutions buvables, il a été demandé au laboratoire de réaliser une étude de pharmacocinétique en dose unique ou répétée en post-chirurgical chez 8 patients âgés de 2 à 6 ans. Un protocole a été soumis aux autorités le 21/02/2019.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

La stratégie de prise en charge de la douleur sera adaptée à l'ancienneté, l'étiologie, l'évolutivité, le mécanisme et l'intensité de la douleur. Le retentissement de la douleur sur la qualité de vie (sommeil, cognition, ...), ses variations au cours du nyctémère, les attentes et croyances du patient vis-à-vis de son traitement, ainsi que les antécédents médicaux personnels et familiaux doivent aussi être pris en compte.

L'intensité de la douleur est évaluée à l'aide d'une auto-évaluation sur une échelle validée (échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique ou échelle verbale simple). Sur l'EVA, la douleur est dite modérée lorsqu'elle est cotée supérieure à 4/10 et intense lorsqu'elle est cotée supérieure à 7/10.<sup>20</sup>

Il n'existe pas de lien direct entre la valeur obtenue sur une échelle et le type de traitement antalgique nécessaire. Les scores calculés à partir d'une de ces échelles ont un intérêt descriptif pour un individu donné et permettent un suivi de la douleur et de l'efficacité du traitement. D'autres échelles sont spécifiques d'une population particulière, par exemple l'échelle Doloplus adaptée aux personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale.

Un bilan de la consommation totale d'antalgiques et de leur efficacité, y compris ceux pris en automédication, doit être effectué. Le paracétamol sous différentes présentations doit être particulièrement recherché. Dans tous les cas, il est indispensable de rappeler au patient de se conformer à la prescription médicale et de ne pas prendre d'autres antalgiques sans avis médical afin d'éviter les risques de surdosage lorsqu'une même substance active est présente dans plusieurs spécialités. Ainsi, lors du bilan de la consommation d'antalgiques, il convient de rechercher si le patient prend d'autres médicaments contenant du tramadol, de la codéine, un anti-inflammatoire non stéroïdien, ou du paracétamol sous toutes ses formes.

Chez l'enfant, une bonne prise en charge de la douleur aiguë implique l'évaluation de son intensité par l'utilisation de scores d'*hétéro-évaluation* (EVENDOL Evaluation-Enfant-Douleur cotée de 0 à 15

---

<sup>20</sup> AFSSAPS/SFETD/SFR. Mise au point - Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Mai 2011. [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf)

chez les enfants de 0 à 7 ans) ou d'échelles *d'auto-évaluation* (échelle des visages chez les enfants de 3 à 7 ans ; échelle visuelle analogique (EVA) chez les enfants âgés de plus de 6-7 ans ; échelles cotées de 0 à 10).<sup>21</sup>

Ainsi, un score de douleur :

- < 4 correspond à une douleur « *légère* » qui justifie de l'utilisation *d'antalgiques de palier 1* comme le paracétamol associé ou non à des AINS;
- ≥ 4 et <6 correspond à une douleur « *moyenne* » qui justifie de l'utilisation *d'antalgiques de palier 2* comme la codéine ou le tramadol, seuls ou en association avec du paracétamol ;
- ≥ 6 correspond à une douleur « *sévère* » qui justifie de l'utilisation d'emblée *d'antalgiques de palier 3* comme la morphine, le fentanyl ou l'oxycodone.

Toute analgésie aiguë doit être conduite dans un environnement hospitalier « sécurisé », comme :

- un service d'urgences sous la responsabilité d'urgentistes, de préférence pédiatres ;
- un bloc opératoire ou en salle de réveil sous la responsabilité d'anesthésistes ;
- un service de réanimation ou spécialisé (type hématologie, oncologie) sous la responsabilité de réanimateurs, de préférence pédiatriques...

Toute analgésie peut induire une sédation plus ou moins profonde dont il convient d'anticiper les conséquences hémodynamique (hypotension), respiratoire (apnées) et neurologique (coma, fausses routes) par une surveillance clinique régulière (utilité d'un monitoring multiparamétrique) tout en disposant d'un matériel de réanimation adapté à l'âge.

Les outils de prise en charge de la douleur, médicamenteux ou non, sont nombreux et les stratégies actuelles de prise en charge multimodales.

Les médicaments antalgiques sont classiquement hiérarchisés en fonction du niveau de leur puissance antalgique respective en trois paliers selon l'échelle établie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour le traitement des douleurs cancéreuses :

- les antalgiques de niveau I, non opioïdes, essentiellement représentés par le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- les antalgiques de niveau II, opioïdes faibles, codéine, tramadol et opium à dose faible (le plus souvent associés aux antalgiques de niveaux I, en particulier au paracétamol) ;
- les antalgiques de niveau III, opioïdes forts : agonistes purs (morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone, péthidine), agonistes partiels (buprénorphine) et agonistes-antagonistes (nalbuphine).

Les recommandations HAS 2016 sur la prise en charge de la douleur chez l'enfant soulignent que des formes galéniques adaptées doivent être mises sur le marché.<sup>22</sup>

### **Place de PALEXIA, solution buvable dans la stratégie thérapeutique :**

PALEXIA est un traitement de première intention dont la place par rapport aux autres antalgiques opioïdes reste à préciser dans l'indication.

L'équianalgésie du tapentadol par rapport aux autres opioïdes forts n'est pas établie.

Chez l'enfant, aucune étude contrôlée versus les alternatives disponibles notamment ORAMORPH, solution buvable n'a été réalisée.

L'utilisation de ces spécialités chez l'enfant est réservée à l'hôpital où un équipement approprié pour permettre une assistance respiratoire est disponible.

La demande d'inscription est restreinte à la solution buvable, forme galénique peu adaptée à l'administration d'un antalgique dans la population adulte.

<sup>21</sup> Krauss BS et al. Procedural sedation and analgesia in children. *N Engl J Med* 2014; 370:e23.

<sup>22</sup> HAS. Prise en charge de la douleur chez l'enfant : alternatives au palier 2. Note de cadrage - Octobre 2014. Fiche mémoire - Janvier 2016.

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 09.1 Service Médical Rendu

#### 9.1.1 Douleurs aiguës modérées à sévères de l'enfant ne pouvant être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes

- ▶ Les douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère peuvent entraîner une dégradation importante de la qualité de vie.
- ▶ Les spécialités PALEXIA, solution buvable, entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités a été évalué, versus placebo, dans les douleurs aiguës post-opératoires. Ce rapport est important mais reste à déterminer versus les comparateurs opioïdes existants dans la prise en charge des douleurs aiguës modérées à sévères.
- ▶ Il existe peu d'antalgiques opioïdes sous forme galénique adaptée à l'enfant de moins de 6 ans.
- ▶ PALEXIA est un traitement de première intention dont la place par rapport aux autres antalgiques opioïdes reste à préciser dans l'indication.

#### Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de la prévalence des douleurs aiguës et de leurs conséquences sur la morbi-mortalité,
- du besoin médical de disposer de formes galéniques d'antalgiques opioïdes adaptées à l'enfant,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,
- de l'absence de données permettant de démontrer l'efficacité de PALEXIA, solution buvable, versus les comparateurs opioïdes existants,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de santé et/ou de vie, PALEXIA, solution buvable, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PALEXIA, solution buvable, est important dans l'indication de l'AMM chez l'enfant.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

#### 9.1.2 Douleurs aiguës modérées à sévères de l'adulte ne pouvant être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes

- ▶ Les douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère peuvent entraîner une dégradation importante de la qualité de vie.
- ▶ Les spécialités PALEXIA, solution buvable, entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de la forme buvable de tapentadol repose sur les données d'efficacité versus placebo de la forme comprimé pelliculé à libération immédiate (non disponible en France) et les données de bioéquivalence en dose unique (100 mg) entre les deux formes galéniques. Le rapport efficacité/effets indésirables de PALEXIA versus les comparateurs opioïdes existants reste à déterminer dans la prise en charge des douleurs aiguës modérées à sévères.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses parmi les antalgiques opioïdes chez l'adulte.
- ▶ PALEXIA est un traitement de première intention dont la place par rapport aux autres antalgiques opioïdes reste à préciser dans l'indication. Le ratio d'équianalgésie entre le tapentadol et ces antalgiques reste à déterminer.

### Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu :

- de la prévalence des douleurs aiguës et de leurs conséquences sur la morbi-mortalité,
- de l'existence d'alternatives thérapeutiques (autres antalgiques opioïdes) dans la prise en charge de la douleur aiguë chez l'adulte,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,
- de la difficulté d'évaluer l'efficacité du tapentadol versus les comparateurs opioïdes existants compte tenu de la méthodologie des études réalisées,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de santé et/ou de vie,
- du besoin médical partiellement couvert par d'autres médicaments antalgiques opioïdes, PALEXIA, solution buvable, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PALEXIA, solution buvable est faible dans l'indication de l'AMM chez l'adulte.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

## **09.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

Compte tenu :

- de l'efficacité du tapentadol démontrée versus placebo dans la douleur aiguë modérée à sévère principalement en post-opératoire,
- de l'absence d'étude contrôlée versus comparateur actif chez l'enfant,
- de la difficulté d'évaluer, chez l'adulte, l'efficacité du tapentadol versus comparateur actif compte tenu de la méthodologie des études réalisées,

**la commission de la Transparence considère que PALEXIA, solution buvable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs aiguës modérées à sévères de l'enfant et de l'adulte.**

## **09.3 Population cible**

La population cible de PALEXIA correspond aux adultes et aux enfants de plus de 2 ans ayant des douleurs aiguës modérées à sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

D'après le rapport de l'ANSM publié en février 2019 sur la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques en France, 9 966 944 Français (17,1 %) ont reçu un antalgique opioïde sur prescription en 2015. L'instauration du traitement était réalisée par un médecin hospitalier pour 20,1 % des opioïdes faibles et 21 % des opioïdes forts, et par un médecin généraliste dans 59,1 % des cas pour les antalgiques opioïdes faibles et 62,9 % des cas pour les opioïdes forts. En 2017, le motif de prescription des opioïdes faibles est une douleur aiguë dans 71,1 % des cas. Le motif de prescription des opioïdes forts est une douleur aiguë dans 50,1 % des cas. Les antalgiques les plus consommés en France sont non opioïdes (78 %), suivis par les antalgiques opioïdes faibles (20 %), et les antalgiques opioïdes forts (2 %).

### Conclusion

La population cible de PALEXIA, solution buvable peut être estimée à environ un million de patients bénéficiant d'un traitement antalgique opioïde pour des douleurs aiguës en milieu hospitalier.

## 010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission s'étonne de la restriction de la demande d'inscription de PALEXIA à la seule solution buvable chez l'adulte étant donné qu'une forme en comprimé pelliculé a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans la même indication.

La Commission s'interroge également sur la restriction, chez l'adulte, de la demande d'inscription aux seules collectivités ; les antalgiques opioïdes figurent habituellement aussi sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

## 011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

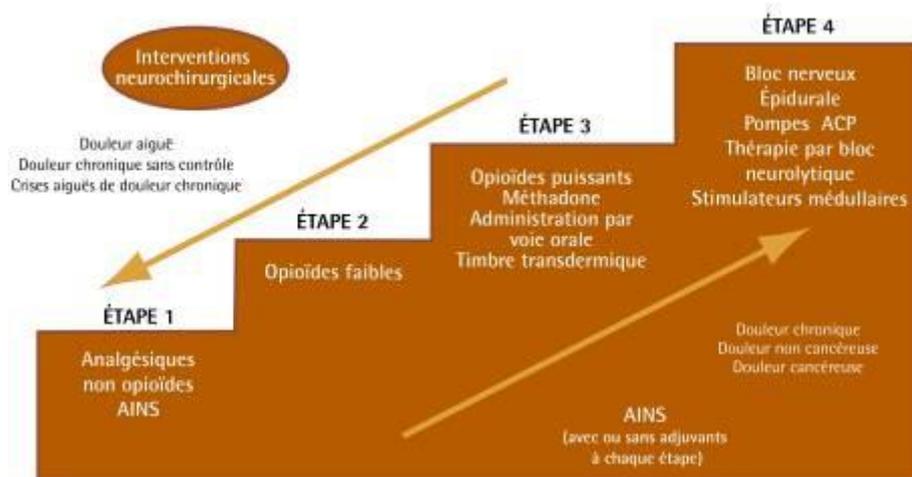
<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date d'examen : 4 décembre 2019 Date d'adoption : 11 décembre 2019
<b>Parties prenantes</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<u>PALEXIA 4 mg/ml, solution buvable</u> Flacon de 100 ml (PEHD) avec bouchon sécurité enfant (PEHD/Polypropylène) + seringue pour administration orale de 2,5 ml (CIP : 34009 276 926 5 9)  <u>PALEXIA 20 mg/ml, solution buvable</u> Flacon de 100 ml (PEHD) avec bouchon sécurité enfant (PEHD/Polypropylène) + seringue pour administration orale de 5 ml (CIP : 34009 276 927 1 0) Flacon de 200 ml (PEHD) avec bouchon sécurité enfant (PEHD/Polypropylène) + seringue pour administration orale de 5 ml (CIP : 34009 276 928 8 8)
<b>Demandeur</b>	Laboratoire GRÜNENTHAL SAS
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date AMM initiale 16/11/2017 (procédure décentralisée) Rectificatif du 17/04/2019 (rubriques 4.4 et 4.5) Plan d'investigation pédiatrique Engagement AMM : Mise en place d'une étude de pharmacocinétique chez les enfants de 2 à 6 ans en post-chirurgical en dose unique ou réitérée à réaliser chez 8 patients
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Médicament stupéfiant soumis à une prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée et prescription limitée à 28 jours PGR européen
<b>Classification ATC</b>	N                    Système nerveux N02                Analgésiques N02A              Opioïdes N02AX            Autres opioïdes N02AX06        Tapentadol

Figure 1. L'échelle analgésique de l'Organisation mondiale de la Santé pour traiter la douleur cancéreuse



Adapté de l'Organisation mondiale de la Santé<sup>1</sup>

Figure 2. Nouvelle adaptation de l'échelle analgésique



AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens, ACP = analgésiques contrôlés par le patient