



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

01 avril 2009

ABSTRAL 100 microgrammes, comprimé sublingual

B/10 – Code CIP : 391 042 9

B/30 – Code CIP : 391 043 5

ABSTRAL 200 microgrammes, comprimé sublingual

B/10 – Code CIP : 391 044 1

B/30 – Code CIP : 391 045 8

ABSTRAL 300 microgrammes, comprimé sublingual

B/10 – Code CIP : 391 046 4

B/30 – Code CIP : 391 047 0

ABSTRAL 400 microgrammes, comprimé sublingual

B/10 – Code CIP : 391 048 7

B/30 – Code CIP : 391 049 3

ABSTRAL 600 microgrammes, comprimé sublingual

B/30 – Code CIP : 391 051 8

ABSTRAL 800 microgrammes, comprimé sublingual

B/30 – Code CIP : 3910576

Fentanyl (citrate de)

Code ATC : N02AB03

Stupéfiant.

Prescription limitée à 28 jours, délivrance fractionnée de 7 jours maximum, sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une fois ».

PROSTRAKAN PHARMA

Date de l'AMM : 23/02/2009 (procédure de reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fentanyl

1.2. Originalité

il s'agit d'une nouvelle forme galénique de fentanyl permettant une administration par voie sublinguale avec une dissolution rapide.

1.3. Indication

« Traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse. L'accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond».

1.4. Posologie

« ABSTRAL est réservé aux patients considérés comme tolérants au traitement morphinique de fond de la douleur cancéreuse chronique. Peuvent être considérés comme tolérants aux morphiniques les patients recevant au moins 60 mg de morphine par jour par voie orale, au moins 25 µg de fentanyl par heure par voie transdermique ou une dose équianalgésique d'un autre morphinique depuis une semaine minimum.

Les comprimés sublinguaux d'Abstral doivent être placés directement sous la langue, le plus loin possible. Les comprimés sublinguaux de Abstral ne doivent pas être avalés, mais fondre complètement sous la langue, sans être mâchés ni sucés. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas manger ni boire avant dissolution complète du comprimé sublingual.

Les patients souffrant de sécheresse buccale peuvent utiliser de l'eau pour humidifier la muqueuse buccale avant la prise de Abstral.

Titration de la dose :

La dose optimale d'Abstral doit être déterminée pour chaque patient par titration progressive. Plusieurs dosages sont disponibles et peuvent être utilisés pendant la phase de titration. La dose initiale de Abstral utilisée doit être de 100 µg, avec augmentation de la posologie si nécessaire, dans la gamme des dosages disponibles.

Les patients doivent être surveillés attentivement jusqu'à obtention de la dose efficace, c'est-à-dire procurant une analgésie adéquate, avec des effets indésirables acceptables, lors de chaque accès douloureux paroxystique.

La substitution d'Abstral à d'autres produits contenant du fentanyl ne doit pas être effectuée dans un rapport de 1/1 dans la mesure où les différents produits ont des profils d'absorption différents. Tout remplacement d'un autre produit contenant du fentanyl par Abstral doit donner lieu à une nouvelle titration.

Le schéma posologique suivant est recommandé pour la titration. Le médecin doit toutefois toujours prendre en compte les besoins cliniques du patient, son âge et ses maladies concomitantes.

Tous les patients doivent initier le traitement par un seul comprimé sublingual de 100 µg. Si une analgésie adéquate n'est pas obtenue dans les 15 à 30 minutes suivant l'administration

du comprimé sublingual, un deuxième comprimé sublingual de 100 µg peut être administré. Si les deux comprimés sublinguaux de 100 µg ne permettent pas d'obtenir un soulagement adéquat de la douleur, le passage au dosage immédiatement supérieur doit être envisagé pour le traitement de l'accès douloureux paroxystique suivant. L'augmentation posologique doit se poursuivre par étape jusqu'à obtention d'une analgésie adéquate. Cette adaptation doit suivre le schéma suivant : administration d'un seul comprimé sublingual, puis administration d'un deuxième comprimé sublingual 15 à 30 minutes plus tard si un soulagement adéquat de la douleur n'a pas été obtenu. Aux posologies égales ou supérieures à 400 µg, remplacer le comprimé sublingual supplémentaire de 100 µg par un comprimé de 200 µg, comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Pendant la phase d'adaptation, le nombre maximal de comprimés sublinguaux administrés par accès douloureux paroxystique unique ne doit pas être supérieur à deux¹.

Dosage (en µg) du premier comprimé sublingual par accès douloureux paroxystique	Dosage (en µg) du second comprimé sublingual, à administrer au besoin 15 à 30 minutes après le premier comprimé
100	100
200	100
300	100
400	200
600	200
800	-

Si la dose supérieure permettant d'obtenir une analgésie efficace provoque des effets indésirables considérés comme inacceptables, une dose intermédiaire peut être administrée (en utilisant selon le cas le comprimé de 50 µg ou de 100 µg).

Les doses supérieures à 800 µg n'ont pas été évaluées au cours des études cliniques.

Afin de minimiser le risque d'effet indésirable lié aux morphiniques et de déterminer la dose appropriée, les patients doivent être placés sous surveillance médicale stricte pendant le processus de titration. »

Cf RCP

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

ACTIQ 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg, 1600 µg, comprimé avec applicateur buccal.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des antalgiques opioïdes (palier III de l'OMS).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité et tolérance

Le dossier repose sur 5 études pharmacocinétiques (dont une a comparé la biodisponibilité d'ABSTRAL à celle d'ACTIQ) qui ne seront pas décrites dans le présent avis.

Ont également été présentées, deux études de phase III (SuF-002 et EN3267-005) dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité analgésique et la tolérance d'ABSTRAL chez des patients cancéreux ayant des douleurs chroniques stabilisées par un traitement opiacé de fond mais ayant des accès douloureux paroxystiques (ADP). Une 3^{ème} étude (EN3267-007) non comparative avait pour objectif d'évaluer spécifiquement la tolérance.

Nom de l'étude lieu	Méthode – Design	Comparateurs - Effectifs	Critère principal d'efficacité
SuF-002 Suède	Phase II – randomisée, double-aveugle, croisée	ABSTRAL (100, 200, 400 µg) versus placebo 38 randomisés, 23 ont terminé l'étude	la différence d'intensité de la douleur (PID), basée sur l'intensité de la douleur évaluée à partir d'une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm.
EN3267-005 Etats-Unis	Phase III – randomisée, en double-aveugle, suivie d'une ouverte de tolérance à long terme	ABSTRAL (Dose titrée : 100, 200, 300, 400, 600 ou 800 µg) versus placebo 140 prévus Analyse intermédiaire d'efficacité :61	somme des différences de scores d'intensité de la douleur (SPID) initiale jusqu'à la 30 ^{ème} minute (intensité de la douleur mesurée sur une échelle de 11 valeurs).
EN3267-007 Etats-Unis	Phase III – ouverte	n=156	ADP traités avec succès, traités sans succès, traités mais nécessitant un recours à un traitement complémentaire, appréciation globale du traitement

Résultats :

Etude de phase II -002 :

Aucune analyse ITT n'a été effectuée. Selon les résultats d'une analyse per protocole portant sur 23 des 38 patients inclus, ABSTRAL a été supérieur au placebo avec une différence sur l'EVA de 8,57 mm, $p < 0,001$.

Pour les études de phase III (005 et 007), on ne dispose que des résultats d'analyses intermédiaires non prévues *a priori* et qui par conséquent ne peuvent pas être pris en compte par la Commission de la transparence dans son analyse.

Selon le RCP, les effets indésirables observés avec ABSTRAL sont les effets indésirables typiques des morphiniques dont l'intensité diminue avec la poursuite du traitement.

Les réactions potentielles les plus graves associées aux morphiniques sont la dépression respiratoire (qui peut entraîner un arrêt respiratoire), l'hypotension et l'état de choc. Les autres réactions indésirables très fréquentes ($\geq 1/10$) incluent : nausées et vomissements, constipation, céphalées, somnolence/fatigue et étourdissements.

Aucun effet indésirable nouveau ou inattendu pour une spécialité à base de fentanyl n'a été notifié dans les études cliniques.

Le plan de gestion de risque qui intègre notamment le suivi du risque de dépression respiratoire et de surdosage sous ABSTRAL.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs intenses accompagnant les cancers entraînent une dégradation très marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention chez les patients stabilisés sous opioïdes.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu pour cette spécialité est important

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités ABSTRAL n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux morphiniques d'action rapide dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{2,3,4,5}

Des douleurs intenses peuvent justifier l'utilisation d'emblée d'un antalgique de palier III de l'OMS (opioïde fort). Sauf situation particulière, la morphine est l'opioïde de palier III recommandé par l'OMS à utiliser en première intention pour traiter la douleur modérée ou sévère du cancer. Conformément aux préconisations de l'OMS, il est recommandé de privilégier la voie orale et d'administrer les antalgiques de manière préventive, pas uniquement au moment de la survenue de la douleur.

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, il est recommandé d'utiliser la morphine par voie injectable, sous-cutanée ou intraveineuse, si le malade dispose d'une chambre d'injection implantable ou d'un cathéter veineux, ou de passer au fentanyl par voie transdermique (patch) ou transmuqueuse.

Lorsque le traitement de fond par opioïdes est bien équilibré (posologie stable), des accès douloureux transitoires, spontanés et de courte durée peuvent survenir.

Ces accès douloureux peuvent être :

- des douleurs de fin de dose pour lesquelles les recommandations préconisent l'augmentation du dosage du traitement de fond, ou l'augmentation du nombre d'interdoses de morphiniques ;
- des accès douloureux paroxystiques pour lesquels une prise en charge spécifique est nécessaire. Ces douleurs surviennent rapidement (le paroxysme de la douleur est atteint en moins de 3 minutes) et sont de courte durée (en moyenne inférieure à 30 minutes).

ABSTRAL, fentanyl sous forme de comprimé sublingual à dissolution rapide, est un traitement efficace des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients cancéreux déjà équilibrés par de la morphine orale ou tout autre opioïde du palier III de l'OMS. Il n'est qu'un traitement des accès douloureux, en complément d'un traitement opioïde de fond, chez des malades ayant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

² Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer - Standards, options et recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. Septembre 2002

³ Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer - Standards, options et recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer. Septembre 2003

⁴ Recommandations de l'ANAES - Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs Décembre 2002

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

ABSTRAL n'a pas été étudié chez les patients ayant des lésions buccales ou une mucite. Un risque d'augmentation de l'exposition systémique au médicament peut exister chez ces patients et une prudence particulière est donc recommandée pendant la titration. ABSTRAL doit par ailleurs être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles hépatiques ou rénaux.

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.4.1 Conditionnements : non adaptés aux conditions de prescription.

La Commission de la transparence souhaite la mise à disposition de conditionnements permettant une titration progressive telle que proposée par le RCP.

| 4.4.2 Taux de remboursement : 65%