

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**INSTANYL (fentanyl par voie nasale), opioïde**

**Pas d'avantage clinique démontré
par rapport aux autres morphiniques d'action rapide
dans les accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux**

L'essentiel

- ▶ INSTANYL est du fentanyl administré par voie nasale à la dose de 50, 100 ou 200 µg par prise, selon la présentation.
- ▶ Il est indiqué dans les accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les adultes atteints d'un cancer et recevant déjà pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse un traitement de fond bien équilibré par morphinique.
- ▶ Il représente une alternative aux autres morphiniques d'action rapide ayant la même indication.

Stratégie thérapeutique

- En dépit d'un traitement de fond bien équilibré (posologie stable) par morphinique, des accès douloureux transitoires sont possibles. Ils surviennent spontanément et rapidement (paroxysme atteint en moins de 3 minutes) et sont de courte durée (< 30 minutes).
- Des douleurs de fin de dose peuvent également survenir et sont traitées par l'augmentation de la dose unitaire du morphinique ou par la diminution de l'intervalle des prises de ce morphinique.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
- INSTANYL est l'un des morphiniques d'action rapide utilisable dans les accès douloureux paroxystiques. Comme les autres médicaments à base de fentanyl utilisés dans les ADP, c'est un médicament de première intention. Son utilisation est intéressante en cas de contre-indication à l'administration orale :
 - mucites et lésions bucco-gingivales (modification difficilement évaluable de l'absorption),
 - patients risquant de ne pas recevoir la totalité du comprimé (vomissements, asthénie), ou ayant du mal à suivre le mode d'administration du produit (troubles cognitifs, invalidité).
- En revanche, l'utilisation d'INSTANYL est déconseillée en cas de congestion nasale traitée par un vasoconstricteur nasal, en raison du risque de modification du profil d'absorption pouvant retarder et diminuer l'action analgésique. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'obstruction sévère des voies aériennes, d'épistaxis chronique ou de radiothérapie du visage.
- Avant de déterminer la dose de fentanyl, la douleur chronique doit être contrôlée par un traitement morphinique de fond.
- La posologie initiale doit être de 50 µg dans une narine. Si une analgésie satisfaisante n'est pas obtenue, la même dose peut être réadministrée dans l'autre narine, au plus tôt au bout de 10 minutes. Si le soulagement de la douleur n'est pas satisfaisant après le traitement de plusieurs ADP consécutifs ou si le traitement de plusieurs ADP nécessite plus d'une dose, la dose immédiatement supérieure est utilisée pour les accès suivants. Si le patient a régulièrement plus de 4 accès douloureux paroxystiques par 24 heures, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du traitement morphinique de fond.

Données cliniques

- Deux études de phase III *versus* placebo ont montré un score PID10 (différence d'intensité douloureuse à 10 minutes par rapport à la douleur initiale évaluée sur EVA) supérieur avec le fentanyl administré par voie nasale par rapport au placebo. Dans une étude, la moyenne du PID10 a été de 1,82, 2,23 et 2,65 pour 50 µg, 100 µg et 200 µg d'INSTANYL, et de 1,41 pour le placebo ($p < 0,001$ à toutes les doses). Dans l'autre étude, le score PID10 a été de 2,56 pour INSTANYL (après titration) et de 1,28 pour le placebo ($p < 0,001$).
- Une étude randomisée et croisée a évalué ce médicament *versus* fentanyl avec applicateur buccal. 65,7 % des patients ont eu un soulagement plus rapide après fentanyl administré par voie nasale qu'après fentanyl avec applicateur buccal. Les limites méthodologiques (étude ouverte, nombreuses exclusions en cours d'étude, absence d'analyse statistique prévue...) n'ont pas permis de retenir la supériorité du fentanyl administré par voie nasale par rapport au fentanyl avec applicateur buccal.
- La plupart des événements indésirables ont été liés à la progression de la maladie. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les nausées et les vomissements.

Conditions particulières de prescription

- Stupéfiant. Prescription limitée à 28 jours, délivrance fractionnée de 7 jours maximum.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par INSTANYL est important.
- INSTANYL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport aux morphiniques d'action rapide déjà indiqués dans la prise en charge des ADP chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

