

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

**ABSTRAL 100 microgrammes, comprimé sublingual**

B/10 (CIP : 34009 391 042 9 4)

B/30 (CIP : 34009 391 043 5 5)

**ABSTRAL 200 microgrammes, comprimé sublingual**

B/10 (CIP : 34009 391 044 1 6)

B/30 (CIP : 34009 391 045 8 4)

**ABSTRAL 300 microgrammes, comprimé sublingual**

B/10 (CIP : 34009 391 046 4 5)

B/30 (CIP : 34009 391 047 0 6)

**ABSTRAL 400 microgrammes, comprimé sublingual**

B/10 (CIP : 34009 391 048 7 4)

B/30 (CIP : 34009 391 049 3 5)

**ABSTRAL 600 microgrammes, comprimé sublingual**

B/30 (CIP : 34009 391 051 8 5)

**ABSTRAL 800 microgrammes, comprimé sublingual**

B/30 (CIP : 34009 391 057 6 5)

Laboratoire PROSTRAKAN PHARMA

DCI	fentanyl (citrate de)
Code ATC (2013)	N02AB03 (Analgésiques opioïdes)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<b>« 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.»</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	23/02/2009 (procédure décentralisée) Rectificatif le 21/05/2013 (cf. annexe) Suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance. PGR Européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament stupéfiant Délivrance fractionnée de 7 jours Prescription limitée à 4 semaines
Classement ATC	N Système nerveux N02 Analgésiques N02A Opioïdes N02AB Dérivés de la phénylpipéridine N02AB03 fentanyl

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande de renouvellement de l'inscription des spécialités ABSTRAL (comprimé sublingual à dissolution rapide), inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour une durée de 5 ans à compter du 24/06/2009 par arrêté du 19/06/2009 (JO du 24/06/2009).

Dans son avis du 02/06/2010 les conclusions de la commission concernant les spécialités ABSTRAL ont été les suivantes :

- « - Le service médical rendu par cette spécialité est important.
- 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.
- Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM. ».

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement des accès douloureux paroxystiques chez 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. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité : 3 études<sup>1,2,3</sup> dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'impact sur la qualité de vie des patients, du fentanyl en comprimé sublingual à dissolution rapide, par rapport au placebo ou selon un schéma non-comparatif en fonction de l'étude.

Au total, ces données cliniques ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur le profil d'efficacité de cette spécialité.

### 04.2 Tolérance

#### 4.2.1 Plan de gestion des risques

ABSTRAL fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen mis en place lors de l'obtention de son AMM (dernière version : 26/04/2012) :

Les risques importants suivis sont :

- Dépression respiratoire
- Mésusage : utilisation hors AMM (patients naïfs aux opioïdes, enfants < 18 ans, patients non cancéreux...), non-respect des règles de titration (lors de l'initiation du traitement, lors du changement de posologie ou du passage d'une forme de fentanyl à une autre).
- Pharmacodépendance : détournement d'utilisation et abus (toxicomanie, injection).
- Intolérance aux opioïdes des patients naïfs.
- Syndrome sérotoninergique.

Au niveau national, l'ANSM a mis en place un suivi national renforcé de pharmacovigilance et d'addictovigilance en lien avec le PGR européen. Des rapports trimestriels de pharmacovigilance sont fournis à l'ANSM depuis le 1er août 2009.

Deux rapports de suivi national d'ABSTRAL rédigés par le CRPV Lorraine-CEIP Nancy ont été fournis par le laboratoire ainsi que le compte-rendu du comité technique des CEIP du 28 mars 2013. Deux points principaux ont été soulignés :

- Les atteintes locales en lien avec l'administration par voie sublinguale (gonflement de la langue, glossite, ulcération) étaient très peu décrites dans le RCP de cette spécialité, ce qui a conduit à une variation d'AMM et des modifications du RCP.
- le questionnement sur une possible sous-notification des cas pour la spécialité ABSTRAL au vu du faible effectifs de cas déclarés et au regard des déclarations d'événement indésirable recensées pour les autres spécialités à base de fentanyl à action rapide. Par conséquent le profil de sécurité de cette spécialité reste difficile à établir.

Néanmoins il doit être noté que le mésusage ainsi que des effets indésirables locaux sont observés avec l'ensemble des spécialités de fentanyl à action rapide.

Enfin le plus récent avis rendu par le comité technique des CEIP à ce sujet, alerte sur le mésusage de ces produits :

---

<sup>1</sup> Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2877-85.

<sup>2</sup> Nalamachu S, Hassman D, Wallace MS, Dumble S, Derrick R, Howell J. Long-term effectiveness and tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet for the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:519-30.

<sup>3</sup> Überall MA, Müller-Schwefe GH. Sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in daily practice: efficacy, safety and tolerability in patients with breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1385-94.

« Le Comité technique rappelle que le fentanyl est un opiacé 100 fois plus puissant que la morphine et que le fentanyl trans-muqueux ne doit pas être prescrit sans traitement opiacé de fond. Par ailleurs, ces formes trans-muqueuses du fentanyl sont des formes pharmaceutiques attrayantes. Le comité technique soulève à nouveau le problème de l'utilisation du fentanyl hors AMM mais également la mauvaise prise en charge de la douleur car même hors indication de l'AMM, le fentanyl ne doit pas être prescrit en primo-prescription. Souvent le traitement de fond opioïde est prescrit en même temps que ces formes trans-muqueuses sans que le traitement de fond soit stabilisé. »

#### 4.2.2 Rapports des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues des 15 PSUR couvrant la période du 29/02/2008 au 30/04/2013.

Au cours de cette période trois réactions d'intérêt médical ont été signalées : réaction anaphylactique, syndrome sérotoninergique et stomatite/ulcération de la bouche (cf annexe 1). En conséquence, ces événements indésirables ont été ajoutés au RCP. Le syndrome sérotoninergique fait l'objet d'un suivi dans le cadre du PGR européen.

Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur le profil de tolérance de cette spécialité.

### 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), ABSTRAL a fait l'objet de 11 641 prescriptions.

Ce faible nombre de prescription ne permet pas d'analyse qualitative des données.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

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

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

Ces accès douloureux peuvent être :

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

ABSTRAL, fentanyl sous forme de comprimé sublingual à dissolution rapide, est un traitement efficace des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients cancéreux pour lesquels le traitement morphinique à longue durée d'action (morphine orale ou tout autre opioïde du palier III de l'OMS) utilisé pour contrôler la douleur chronique doit avoir été stabilisé. 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.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 01 avril 2009 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu :

- ▶ La douleur cancéreuse se caractérise par une dégradation très marquée de la qualité de vie.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un médicament de première intention chez les patients dont la douleur chronique est stabilisée sous opioïdes et ayant des accès douloureux transitoires et spontanés.
- ▶ L'impact de cette spécialité sur la morbidité au niveau de la population est majeur. Cette spécialité permet d'élargir le panel thérapeutique pour la prise en charge de ce type de douleurs, notamment en soins palliatifs.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ABSTRAL reste important dans l'indication de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission :

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

**▶ Taux de remboursement proposé : 65 %**

**▶ Conditionnements 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.

1 Annexe 1 : Tableau des modifications de RCP

2

<b>A.M.M. du 23/02/2009</b>	<b>Modifications survenues dans des rectificatifs successifs</b>
<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</p> <p>L'utilisation d'ABSTRAL est contre-indiquée chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement morphinique, en raison du risque de dépression respiratoire pouvant mettre en jeu le pronostic vital.</p> <p>Dépression respiratoire sévère ou pathologies pulmonaires obstructives sévères.</p>	<p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <p><b>Rectificatif du 21/05/2013 (SE/H/575/002-008/II/013 &amp; IB/014/G)</b></p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients <a href="#">mentionnés à la rubrique 6.1.</a></p> <p>L'utilisation d'ABSTRAL est contre-indiquée chez les sujets n'ayant jamais reçu de traitement morphinique, en raison du risque de dépression respiratoire pouvant mettre en jeu le pronostic vital.</p> <p>Dépression respiratoire sévère ou pathologies pulmonaires obstructives sévères.</p>

**4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables attendus avec ABSTRAL sont les effets indésirables typiques des morphiniques qui diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement. Les réactions indésirables 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 incluent : nausées, vomissements, constipation, céphalées, somnolence/fatigue et étourdissements.

Les effets indésirables susceptibles d'être liés au traitement observés chez les patients et volontaires des études cliniques sur ABSTRAL sont énumérés ci-dessous par système de classe d'organe et par fréquence (très fréquent :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  ; au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité) :

**Affections du système nerveux**

Très fréquent : étourdissements, somnolence, céphalées

Fréquent : réactions vasovagales, hypoesthésie, paresthésie, hyperacousie

**Affections oculaires**

Fréquent : troubles de la vision

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Fréquent : dépression respiratoire, rhinite, pharyngite

**Affections gastrointestinales****4.8. Effets indésirables****Rectificatif du 21/05/2013 (SE/H/575/002-008/II/013 & IB/014/G)**

Les effets indésirables attendus avec ABSTRAL sont les effets indésirables typiques des morphiniques qui diminueront d'intensité avec la poursuite du traitement. Les réactions indésirables 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 études cliniques d'ABSTRAL visaient à évaluer la sécurité et l'efficacité dans le traitement des accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse ; tous les patients recevaient en même temps des opioïdes tels que la morphine à libération prolongée, l'oxycodone à libération prolongée ou le fentanyl par voie transdermique pour leur douleur chronique. Il n'est donc pas possible de distinguer de façon certaine les effets d'ABSTRAL seul.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec ABSTRAL sont les effets indésirables typiques des opioïdes tels que nausées, constipation, somnolence et céphalées.

Résumé tabulé des effets indésirables d'ABSTRAL :

Les effets indésirables susceptibles d'être liés au traitement rapportés dans les études évaluant la sécurité et l'efficacité d'ABSTRAL réalisées chez des patients et dans le cadre de la pharmacovigilance sont énumérés ci-dessous par classe de système d'organes et fréquence (très fréquent :  $\geq 1/10$  ; fréquent :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$  ; peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$  ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité).

La possibilité d'établir une relation entre la dose d'ABSTRAL et les effets indésirables observés dans les études cliniques est limitée par les schémas de titration utilisés dans ces études

Classe de système d'organes	Effets indésirables, par fréquence			
	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $\geq 1/100$ , $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie Diminution de l'appétit	
Affections psychiatriques			Dépression Paranoïa Etat confusionnel	



A.M.M. du 23/02/2009	Modifications survenues dans des rectificatifs successifs				
<p>Très fréquent : nausées</p> <p>Fréquent : vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, constipation, gêne gastrique, dyspepsie, sècheresse buccale</p> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b></p> <p>Fréquent : rash, prurit</p> <p><b>Affections vasculaires</b></p> <p>Fréquent : hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur</p> <p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b></p> <p>Très fréquent : fatigue</p> <p>Fréquent : asthénie, irritation au site d'application</p> <p><b>Affections psychiatriques</b></p> <p>Fréquent : dépression, anorexie, troubles de la concentration, euphorie</p> <p>Tous les effets indésirables ci-dessus ont été rapportés chez des volontaires ayant reçu ABSTRAL mais n'ayant jamais reçu d'autre traitement morphinique. Les patients (n = 23) traités par ABSTRAL ont rapporté uniquement : étourdissements, nausées et vomissements.</p> <p>Les effets indésirables suivants associés à d'autres produits contenant du fentanyl ont également été rapportés (très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent : ≥ 1/100, &lt; 1/10 ; peu fréquent : ≥ 1/1 000, &lt; 1/100 ; rare : ≥ 1/10 000, &lt; 1/1000 ; très rare : &lt; 1/10 000 ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)) :</p> <p><b>Affections cardiaques</b></p> <p>Peu fréquent : bradycardie, tachycardie, hypertension</p> <p>Très rare : arythmies</p>				Désorientation Modifications de l'état mental Anxiété Euphorie Dysphorie Labilité émotionnelle Troubles de l'attention	
	<b>Affections du système nerveux</b>		Etourdissements Céphalées Somnolence	Amnésie Parosmie Dysgueusie Tremblement Léthargie Hypoesthésie Insomnie Troubles du sommeil	
	<b>Affections oculaires</b>			Vision floue	
	<b>Affections cardiaques</b>			Tachycardie Bradycardie	
	<b>Affections vasculaires</b>			Hypotension,	
	<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Dyspnée	Douleur oropharyngée Sensation de constriction de la gorge	
	<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées	Stomatite Vomissements Constipation Sècheresse buccale	Ulcération buccale Ulcération gingivale Ulcération labiale Vidange gastrique retardée Douleur abdominale Dyspepsie Gêne gastrique Affection de la langue Stomatite aphteuse	<sup>4</sup> Œdème de la langue
	<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Hyperhidrose	Lésion cutanée Rash Prurit allergique Prurit Sueurs nocturnes Tendance accrue aux ecchymoses	
	<b>Affections musculo-</b>			Arthralgies	

<sup>4</sup> Rapporté dans le cadre de la pharmacovigilance uniquement.



<b>A.M.M. du 23/02/2009</b>	<b>Modifications survenues dans des rectificatifs successifs</b>			
<p><b>Affections du système nerveux</b> Fréquent : myoclonie, insomnie, dysgueusie Peu fréquent : démarche anormale/incoordination, vertiges, amnésie, troubles de la parole, tremblements</p> <p><b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b> Peu fréquent : hypoventilation, asthme, dyspnée Très rare : apnée, hémoptysie</p> <p><b>Affections gastro-intestinales</b> Fréquent : occlusion gastro-intestinale, dysphagie, ulcération buccale/stomatite, affections linguales Peu fréquent : hypertrophie abdominale, flatulence, soif Rare : hoquet</p> <p><b>Affections du rein et des voies urinaires</b> Peu fréquent : rétention urinaire, dysurie Très rare : spasme vésical, oligurie</p> <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b> Très fréquent : sueurs</p> <p><b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b> Fréquent : lésions accidentelles</p> <p><b>Affections vasculaires</b> Fréquent : vasodilatation</p> <p><b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> Peu fréquent : malaise</p> <p><b>Affections psychiatriques</b> Fréquent : hallucination, état confusionnel, anxiété, nervosité, troubles de la pensée, rêves anormaux</p>	squelettiques et systémiques			Raideur musculo-squelettiques Raideur articulaire
	Affections des organes de reproduction et du sein			Dysfonction érectile
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Syndrome de sevrage Asthénie Malaise
	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Surdosage accidentel

<b>A.M.M. du 23/02/2009</b>	<b>Modifications survenues dans des rectificatifs successifs</b>
Peu fréquent : agitation, dépersonnalisation, labilité émotionnelle	

1