

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

10 décembre 2008

DUROGESIC 12 µg/heure dispositif transdermique (2,1 mg/5,25 cm²)
Boîte de 5, code CIP : 369 851-5

DUROGESIC 25 µg/heure dispositif transdermique (4,2 mg/10,5 cm²)
Boîte de 5, code CIP : 342 383-0

DUROGESIC 50 µg/heure dispositif transdermique (8,4 mg/21 cm²)
Boîte de 5, code CIP : 342 384-7

DUROGESIC 75 µg/heure dispositif transdermique (12,6 mg/31,5 cm²)
Boîte de 5, code CIP : 342 385-3

DUROGESIC 100 µg/heure dispositif transdermique (16,8 mg/42 cm²)
Boîte de 5, code CIP : 342 387-6

Laboratoires JANSSEN-CILAG

Fentanyl
Code ATC : N02AB03
Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours.

Date de l'AMM : 17 février 1997
Date de l'extension d'indication :
10/03/2008 : DUROGESIC 25 et 100 µg/heure
11/03/2008 : DUROGESIC 12, 50 et 75 µg/heure

Motif de la demande : modification du libellé d'indication
Ancien libellé : « « DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables. »
Nouveau libellé : « traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes ».
Cette modification d'indication porte sur une extension de l'indication aux douleurs non cancéreuses. Les données du dossier concernent les lombalgies et l'arthrose du genou et de la hanche.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fentanyl

1.2. Indication

« DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. »

1.3. Posologie

« Chez l'adulte »

La posologie est individuelle et basée sur les traitements opioïdes antérieurs du patient et tient compte:

- de la possibilité d'apparition d'une accoutumance,
- de l'état général actuel, de l'état médical du patient, et
- du degré de sévérité de la maladie.

La dose requise de fentanyl est ajustée individuellement et doit être évaluée régulièrement après chaque administration.

Patients recevant pour la première fois un traitement par opioïdes

Utiliser le dispositif transdermique de DUROGESIC le plus faiblement dosé, soit 12 microgrammes/h pour l'initiation du traitement. Chez les patients très âgés ou faibles, il est déconseillé d'entreprendre un traitement par opioïdes en utilisant DUROGESIC, en raison de leur sensibilité connue aux traitements par opioïdes. Dans ces cas, il est préférable d'initier le traitement avec de faibles doses de morphine à libération immédiate et de prescrire DUROGESIC après détermination de la posologie optimale.

Patients antérieurement traités par des opioïdes

Lorsque l'on remplace un traitement par opioïdes oraux ou parentéraux par un traitement par le fentanyl, la dose initiale de fentanyl doit être calculée comme suit :

1. la quantité d'analgésiques qui a été nécessaire au cours des 24 dernières heures doit être déterminée.
2. la somme ainsi obtenue doit être convertie en la dose orale correspondante de morphine, à l'aide du Tableau 1 (cf. RCP).
3. la dose correspondante de fentanyl doit être déterminée comme suit :
 - a) à l'aide du Tableau 2 (cf. RCP) pour les patients nécessitant une rotation des opioïdes (rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique égal à 150:1)
 - b) à l'aide du Tableau 3 (cf. RCP) pour les patients dont le traitement par opioïde est stable et bien toléré (rapport de conversion de la morphine orale au fentanyl transdermique égal à 100:1)

En associant plusieurs dispositifs transdermiques, une libération de plus de 100 microgrammes de fentanyl par heure peut être obtenue.

L'évaluation initiale de l'effet analgésique maximal de DUROGESIC doit être réalisée 24 heures après la pose du patch. En effet, les concentrations sériques de fentanyl augmentent progressivement pendant les 24 premières heures suivant l'application du patch.

Au cours des 12 premières heures suivant le remplacement par DUROGESIC, le patient continue à recevoir l'analgésique précédemment prescrit, à la même dose. Pendant les 12 heures suivantes, cet analgésique est administré selon les besoins.

Ajustement de la dose et traitement d'entretien

Le patch doit être remplacé toutes les 72 heures. La dose est à ajuster au cas par cas jusqu'à l'obtention d'une analgésie efficace. Pour les patients chez lesquels l'effet analgésique diminue fortement dans la période allant de 48 à 72 heures après l'application, il peut être nécessaire de renouveler le patch de fentanyl au bout de 48 heures.

DUROGESIC 12 microgrammes par heure est adapté à l'ajustement de la dose, pour des posologies faibles. Si l'effet analgésique est insuffisant à la fin de la période initiale d'application, il est possible d'augmenter la dose au bout de 3 jours jusqu'à obtention de l'effet désiré pour chaque patient. Normalement, les autres ajustements posologiques doivent être effectués par paliers de 25 microgrammes/heure, bien qu'il faille tenir compte des besoins en analgésiques supplémentaires et de l'intensité de la douleur du patient.

Les patients peuvent avoir besoin, par moments, de doses supplémentaires d'un analgésique à courte durée d'action, en cas de douleur paroxystique.

Des méthodes analgésiques supplémentaires ou différentes, ou l'administration d'opioïdes différents doivent être envisagées quand la dose de DUROGESIC dépasse 300 microgrammes/heure.

Des symptômes de sevrage ont été signalés après relais d'un traitement prolongé par la morphine par du fentanyl transdermique, malgré une bonne efficacité analgésique. S'il apparaît des symptômes de sevrage, il est recommandé de les traiter par de faibles doses de morphine de courte durée d'action.

Modification ou arrêt du traitement: S'il s'avère nécessaire d'arrêter le traitement par DUROGESIC, le remplacement par d'autres opioïdes doit être progressif en commençant par une dose faible et en augmentant progressivement les doses. En effet, les taux de fentanyl diminuent progressivement après le retrait du patch et il faut au moins 17 heures pour que la concentration sérique de fentanyl diminue de 50 %.

En règle générale, il faut arrêter progressivement le traitement analgésique opioïde afin d'éviter les symptômes de sevrage (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété et tremblement musculaire). Les tables de conversion 2 et 3 ne doivent pas être utilisées pour le passage d'un traitement par DUROGESIC à la morphine.

Mode d'administration: Immédiatement après avoir extrait le patch du sachet et avoir décollé la couche antiadhésive, appliquer le dispositif transdermique sur une région glabre de la peau du haut du corps (thorax, dos, partie supérieure du bras). Pour éliminer les poils, utiliser des ciseaux et non pas un rasoir. Avant l'application, laver soigneusement la peau à l'eau propre (sans produits nettoyants) et la sécher parfaitement. Appliquer ensuite le dispositif transdermique en appuyant légèrement la paume de la main pendant environ 30 secondes. La zone cutanée sur laquelle le patch est appliqué ne doit présenter ni microlésions (par exemple dues à une radiothérapie ou au rasage), ni irritation.

Comme le dispositif transdermique est protégé par un film externe postérieur imperméable, il peut être porté sous la douche.

Il est parfois nécessaire d'assurer une fixation supplémentaire du patch.

Si la dose est progressivement augmentée, la surface active requise peut atteindre une valeur au-delà de laquelle une augmentation supplémentaire n'est plus possible.

Durée d'administration: Il faut renouveler le patch au bout de 72 heures. S'il s'avère nécessaire de le renouveler plus rapidement chez un patient donné, il faut attendre au moins 48 heures pour le renouvellement faute de quoi les concentrations moyennes de fentanyl risquent de devenir excessives. Il faut changer de site d'application lors de chaque renouvellement du patch. Il faut respecter un intervalle de 7 jours avant d'appliquer un nouveau patch sur la même région de la peau. L'effet analgésique peut persister quelque temps après le retrait du dispositif transdermique.

S'il reste des traces du dispositif transdermique sur la peau après le retrait, on peut les éliminer en utilisant beaucoup de savon et d'eau. Ne jamais utiliser d'alcool ou d'autres solvants pour le nettoyage car ils risqueraient de pénétrer dans la peau en raison de l'effet du patch.

Utilisation chez les patients âgés : Il faut surveiller étroitement les patients âgés et au besoin réduire la dose

Insuffisance hépatique et rénale : En cas d'insuffisance hépatique ou rénale, il faut assurer une surveillance soignante et au besoin réduire la dose (voir rubrique 4.4).

Chez l'enfant (2 à 16 ans)

Mode d'administration : Chez le jeune enfant, le patch doit être appliqué préférentiellement au niveau de la partie supérieure du dos pour éviter que l'enfant puisse retirer le patch.

Posologie : DUROGESIC doit être administré uniquement aux enfants âgés de 2 à 16 ans tolérants aux opioïdes majeurs à dose stable et recevant une dose équivalente à au moins 30 mg de morphine orale par jour. Pour calculer la dose de DUROGESIC à administrer à partir de la dose de morphine orale par 24 h, utiliser la table de conversion fournie à titre indicatif (cf. RCP).

Les données issues des essais cliniques sont limitées chez les enfants recevant plus de 90 mg de morphine par voie orale par jour. Dans les études menées chez l'enfant, la dose de fentanyl par voie transdermique nécessaire a été calculée de la façon suivante : 30 mg à 45 mg de morphine orale par jour ou une dose d'opioïde équivalente correspond à un dispositif transdermique DUROGESIC 12 µg/h. Cette table de conversion chez l'enfant ne s'applique qu'au passage de la morphine orale (ou son équivalent) à DUROGESIC, dispositif transdermique. La table de conversion ne doit pas être utilisée pour le passage d'un traitement par DUROGESIC à la morphine ou aux autres opioïdes en raison du risque de surdosage.

L'effet antalgique de la première dose de DUROGESIC n'est pas optimal pendant les 24 premières heures. C'est pourquoi, il est recommandé de poursuivre les antalgiques antérieurement utilisés pendant les 12 premières heures suivant la pose du premier patch. Pendant les 12 heures suivantes, ces antalgiques pourront être utilisés en fonction des besoins du patient.

Etant donné que le pic des concentrations plasmatiques en fentanyl apparaît après 12 à 24 h de traitement, une surveillance de la survenue des effets indésirables, en particulier bradycardie, bradypnée et hypoventilation, est recommandée pendant au moins 48 h après initiation d'un traitement par DUROGESIC ou après une augmentation de dose.

Adaptation posologique et traitement d'entretien

En cas d'effet antalgique insuffisant de DUROGESIC, il peut être nécessaire d'administrer des doses supplémentaires de morphine ou d'un autre opioïde à courte durée d'action. En fonction des besoins antalgiques supplémentaires et de l'état douloureux de l'enfant, il peut être nécessaire d'augmenter la posologie. Les adaptations posologiques devront être réalisées par paliers de 12 µg/h. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

N	: système nerveux
N02	: analgésiques
N02A	: opioïdes
N02AB	: dérivés de la phenylpiperidine
N02AB03	: fentanyl

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les autres dispositifs transdermiques à base de fentanyl :

- FENTANYL RATIOPHARM, indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes
- FENTANYL WINTHROP, indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes (en cours d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux)
- MATRIFEN . indiqué dans le traitement transdermique des douleurs chroniques intenses, en relais des opioïdes forts, après que leur efficacité ait été établie (en cours d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des antalgiques opioïdes forts (palier III de la stratégie de l'OMS) et indiqués pour le traitement des douleurs chroniques intenses ou rebelles aux autres analgésiques.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Contexte

DUROGESIC, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché en date du 17 février 1997 avec le libellé d'indication suivant « DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables », est inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux depuis le 15 mars 1998 (avis de la commission en date du 4 juin 1997 modifié par l'avis du 2 juillet 1997).

L'objet du présent avis concerne une modification du libellé d'indication dans « le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes » faisant suite à une harmonisation des RCP des spécialités à bases de fentanyl transdermique.

Dans la mesure où les données relatives « aux douleurs chroniques cancéreuses » demeurent inchangées (cf. note d'introduction précitée), cet avis se limitera à la présentation et l'analyse des données disponibles relatives aux douleurs d'origine non cancéreuses et notamment l'arthrose du genou et de la hanche et la lombalgie.

3.2. Efficacité

L'efficacité et la tolérance de DUROGESIC dans les douleurs chroniques non-cancéreuses ont été évaluées dans le cadre de deux études :

- Etude FEN-EMA-1, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de DUROGESIC par rapport au placebo en termes de soulagement de la douleur chez 416 patients avec arthrose du genou ou de la hanche suivis pendant 6 semaines,
- Etude FEN-INT-26, dont l'objectif était de comparer DUROGESIC par rapport à la morphine LP en termes de soulagement de la douleur et de moindre incidence de la constipation chez 680 patients avec lombalgie chronique.

3.2.1. Etude FEN-EMA-1¹

Méthodologie : Etude randomisée en double aveugle versus placebo réalisée chez 416 patients présentant une arthrose du genou ou de la hanche en attente de prothèse et présentant une douleur ostéo-articulaire modérée à sévère insuffisamment soulagée par les opioïdes faibles suivis pendant 6 semaines.

Critères d'inclusion : patients de plus de 40 ans, avec :

- une arthrose du genou ou de la hanche identifiée selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR)^{2,3} confirmée radiologiquement et en attente de prothèse,

¹ Langford R et al. "Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial." Arthritis Rheum. 2006 Jun;54(6):1829-37.

² Altman et al. "The american college of rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip" Arthritis Rheum. 1991;34:504-14.

³ Altman et al. "The american college of rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee" Arthritis Rheum. 1986;29:1039-49.

- des douleurs chroniques 20 jours par mois depuis plus de 3 mois insuffisamment soulagées par opioïdes faibles et définies par un score moyen sur une échelle visuelle analogique (EVA⁴) supérieur ou égal à 50 avant l'inclusion.

Critères de non inclusion: patients ayant reçu un traitement régulier par opioïdes forts pendant les 4 semaines précédent l'inclusion.

Note : selon le RCP « *Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, il est préférable d'initier le traitement avec un opioïde fort à libération immédiate (par exemple la morphine) et de prescrire DUROGESIC après détermination de l'efficacité et de la dose optimale de l'opioïde fort. Ainsi, chez les patients non soulagés par opioïdes faibles, il est recommandé d'initier un traitement par opioïdes fort à libération immédiate.*

Traitements : population en intention de traiter, n=399

- DUROGESIC patch transdermique, n= 202,
La posologie initiale de fentanyl était de 25 µg/h (*alors que selon le RCP, il est recommandé de débuter le traitement à la posologie la plus faible soit 12 µg/h*). La posologie devait être augmentée 3 jours après l'application du 1^{er} patch. La dose maximale autorisée était de 100 µg/h. Au cours de la phase de diminution progressive du traitement, la posologie était réduite de 25 µg/h tous les 3 jours.
- Placebo, n= 197.

Tous les patients ont également reçus du paracétamol et du métoclopramide.

17 patients randomisés n'ont pas été inclus dans l'analyse en intention de traiter (population ayant reçu au moins une fois le traitement et pour laquelle au moins une analyse est disponible) : 3 dans le groupe placebo et 14 dans le groupe DUROGESIC. Aucune explication sur ces données manquantes n'est disponible dans l'étude.

Critère principal : soulagement moyen de la douleur après 6 semaines de traitement évaluée sur une EVA. L'interprétation de ces résultats a été réalisée sous formes de comparaison des aires sous la courbe (AUC).

Les résultats des scores d'EVA ont été analysés en tant que critères secondaires

Critère secondaire fonctionnel, notamment : score moyen d'EVA, évaluation de la douleur, de la raideur et de l'incapacité fonctionnelle par le patient à l'aide de l'index composite de WOMAC*

RESULTATS : cf. tableau 1

L'analyse en intention de traiter concerne 399 patients (202 sous fentanyl et 197 sous placebo), dont 199 (50%) ont été suivis pendant les 6 semaines prévues au protocole (Cf. *Motifs d'arrêt prématuré d'étude détaillés dans le paragraphe 3.2. Effets indésirables*).

Tableau 1 : soulagement de la douleur (AUC) et scores de WOMAC à 6 semaines

	DUROGESIC n=202	Placebo n=197	p versus placebo
<u>Critère principal</u> Score d'EVA AUC moyenne (écart-type)	- 20 (1,4)	-14,6 (1,4)	0,007
<u>Critères secondaires</u>			
Scores d'EVA - à l'inclusion - à 6 semaines	73,1 (1,1) -23,6 (1,8)	73,3 (1,1) -17,9 (1,9)	0,025

⁴ Echelle visuelle analogique horizontale de 0 (aucune douleur) à 100 (douleur insupportable).

* Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. Il s'agit d'un index composite validé dans l'évaluation de l'arthrose, qui explore trois domaines (douleur, incapacité fonctionnelle et raideur).

Scores de WOMAC			
- global	$-3,9 \pm 0,4$	$-2,4 \pm 0,4$	0,009
- douleur	$-1,5 \pm 0,1$	$-0,8 \pm 0,1$	0,001
- raideur	$-1,4 \pm 0,2$	$-0,9 \pm 0,2$	NS
- incapacité fonctionnelle	$-1,1 \pm 0,1$	$-0,7 \pm 0,1$	NS

Après 6 semaines de traitement, un soulagement significatif de la douleur a été observé sous DUROGESIC versus placebo : AUC -20 (1,4) dans le groupe DUROGESIC versus -14,6 (1,4) dans le groupe de placebo, p = 0,007.

Après 6 semaines de traitement, une diminution significative du score de WOMAC global (critère secondaire) a été observée sous DUROGESIC versus placebo : -3,9 versus -2,4, p=0,009. Dans cet index de WOMAC trois domaines ont été explorés, et il a été observé :

- un soulagement de la douleur sous DUROGESIC par rapport au placebo : -1,5 versus -0,8, p=0,001,
- aucune différence significative entre les deux groupes en termes de raideur (-1,4 versus -0,9, NS) et d'incapacité fonctionnelle (-1,1 versus -0,7, NS).

3.2.2. Etude FEN-INT-26

Méthode : étude versus morphine LP ouverte, randomisée, réalisée chez 673 patients (groupe DUROGESIC : n = 338; groupe morphine LP: n = 342) avec lombalgie chronique, suivis pendant 13 mois avec un double objectif :

- non-infériorité pour le soulagement de la douleur. La non-infériorité était admise si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence du soulagement de la douleur évalué sur EVA ne dépassait pas une limite fixée à 10 mm (seuil à 0,025 (test unilatéral), déviation standard estimée de 24 mm).
- supériorité pour une moindre incidence sur la constipation.

Critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans, avec lombalgie chronique, capables d'évaluer leur douleur sur une EVA et dont la douleur a atteint un niveau nécessitant un traitement continu par opioïde fort.

Critères de non inclusion : patients ayant reçu un traitement régulier par opioïdes forts pendant les 4 semaines précédant l'inclusion (c'est-à-dire ayant reçu plus de 4 doses d'opioïde fort à libération immédiate sur une période de 7 jours).

Traitements :

- DUROGESIC patch transdermique, n = 336
Les patients ont reçu une dose initiale de 25 µg/h de DUROGESIC (alors que selon le RCP, il est recommandé de débuter le traitement à la posologie la plus faible soit 12 µg/h) puis toutes les 72 heures ou 30 mg de morphine LP toutes les 12 heures. Les doses de DUROGESIC ont été augmentées par palier de 25 µg/h jusqu'à obtention d'un contrôle adéquat de la douleur. Après application d'un nouveau système, un intervalle de 72 heures devait être respecté avant une nouvelle augmentation. Les patients nécessitant des doses supérieures à 100 µg/h pouvaient utiliser plusieurs dispositifs transdermiques pour atteindre la dose nécessaire.
Note : le RCP recommande de débuter le traitement à la posologie la plus faible soit 12 µg/h.
- Morphine LP comprimé, 10, 30, 60, 100 et 200 mg, n = 337.
La morphine a été administrée à la dose initiale de 30 mg toutes les 12 heures. Les doses ont été ensuite augmentées par paliers de 30-50 % après une période minimale de 12 heures jusqu'à obtention d'un contrôle adéquat de la douleur.

Note : selon le RCP « Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, il est préférable de débuter le traitement avec un opioïde fort à libération immédiate (par exemple la morphine) et de prescrire DUROGESIC après détermination de l'efficacité et de la dose optimale de l'opioïde fort.

Critères de jugement principaux : deux critères ont été définis :

- le soulagement de la douleur évalué par échelle visuelle analogique (EVA),
- la fréquence de la constipation (par questionnaire d'évaluation du transit intestinal ou *Bowel Assessment Questionnaire*)⁵.

RESULTATS : (cf. tableaux 2 et 3)

682 patients ont été randomisés, 673 ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter (ITT) et 463 dans l'analyse *per-protocole* (PP).

Les caractéristiques des patients étaient comparables à l'inclusion.

Tableau 2 : Soulagement de la douleur à 13 mois (analyse en per-protocole)

	DUROGESIC moyenne (SD)	Morphine LP moyenne [IC 95%]	Différence moyenne IC 95%
<u>Soulagement de la douleur (Score d'EVA)</u>	n=279	n=184	
<u>Analyse PP</u>			
- à l'inclusion	58,7 (1,4)	62,9 (1,8)	
- à 13 mois	56,4 [1,5]	58,1 (1,8)	1,7 [-6,2 ; 3,1]

Après 13 mois de traitement, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence observée a été de 3,1 mm, soit inférieure à la limite fixée dans le protocole (10 mm). La non-infériorité de DUROGESIC par rapport à la morphine LP a été démontrée.

L'analyse en ITT a confirmé les résultats observés en *per protocole*.

Tableau 3 : Incidence des traitements sur la constipation à 13 mois (analyse en intention de traiter)

	DUROGESIC moyenne (SD)	Morphine LP moyenne [IC 95%]	Différence moyenne IC 95%
<u>Incidence sur la constipation</u>	N=95	N=44	
<u>Analyse ITT</u>			
- à l'inclusion	23%	26%	
- à 13 mois	24%	42%	p<0,001

Après 13 mois de traitement, moins de patients ont présenté une constipation dans le groupe DUROGESIC (24%) que dans le groupe morphine LP (42%), p<0,001.

3.2.3. Données complémentaires

Des informations complémentaires relatives aux autres populations éligibles pour ce traitement (autres situations cliniques évoquées (arthrose, lombalgie chronique) ont été demandées au laboratoire. Ainsi, neuf publications complémentaires ont été analysées :

- une étude⁶ ayant évalué la préférence des patients (contrôle de la douleur, qualité de vie, tolérance) entre l'administration de patch de fentanyl et la prise de morphine LP par voie orale chez 212 patients.
- une étude⁷ non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance du fentanyl transdermique chez 532 patients avec des douleurs chronique non cancéreuses depuis au moins 6 semaines. Les douleurs étaient nociceptives chez 69% des patients, neuropathiques chez 51% des patients, somatiques chez 70% des patients et viscérales chez 7,5% des patients.

⁵ Ce questionnaire comprend des questions sur la fréquence, la consistance des selles et les difficultés à l'émission des selles.

⁶ Allan et al. « Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer » BMJ, volume 322, 12 may 2001:1-7.

⁷ Milligan et al. « Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic non cancer pain» The Journal of Pain, vol 2, 4 august 2004:197-204.

- une étude⁸ non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance du fentanyl transdermique chez 226 patients avec arthrose après 30 jours de traitement.
- une étude observationnelle⁹ ayant évalué l'efficacité du fentanyl transdermique chez 64 patients avec douleurs lombaires liées à une ostéoporose vertébrale.
- une étude¹⁰ non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de fentanyl transdermique 12 µg chez 227 patients naïfs ou non de traitement par opioïdes avec des douleurs d'intensité moyenne à sévère depuis au moins 6 mois. Les douleurs étaient nociceptives chez 57,7% des patients, neuropathiques chez 20,3% des patients et multiples (sans aucune précision) chez 22% des patients
- une étude¹¹ non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance à long terme de fentanyl transdermique chez 529 patients avec des douleurs neuropathiques dans 41,2% des cas, nociceptives dans 32,5% des cas et « combinées » (neuropathiques et nociceptives) dans 26,3% des cas
- une étude¹² non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de fentanyl transdermique pour une durée de traitement de 28 jours chez 263 patients ayant une polyarthrite rhumatoïde ou une arthrose de la hanche ou du genou insuffisamment soulagées par les analgésiques non opioïdes ou les opioïdes faibles
- une revue de la littérature¹³ de l'efficacité des opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Cette revue fait référence aux publications 6, 7, 11 mentionnées ci-dessus
- la publication de Gibofski¹⁴ évaluant l'efficacité et la tolérance des opioïdes à libération prolongée pour la prise en charge des douleurs chroniques rhumatologiques. Cette publication fait référence à 2 études relatives à la prise en charge de la douleur par fentanyl transdermique : celle de Langford (présentée dans le DP) et celle de Pavelka (mentionnée ci dessus).

Du fait de la méthodologie de ces études (non comparative, à visée exploratoire, observationnelle...), aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'efficacité et la tolérance des spécialités DUROGESIC dans la prise en charge des douleurs autres que d'origine cancéreuse.

3.3. Effets indésirables

Etude FEN-EMA-1

Au cours des 6 semaines de traitement, 270 patients sur 416 (65%) ont présenté au moins un effet indésirable : 169/216 (78%) dans le groupe DUROGESIC et 101/200 patients (51%) du groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 10%) sous DUROGESIC par rapport au placebo ont été les suivants :

- troubles gastro-intestinaux : nausée (44% vs 19%), vomissement (28% vs 3%), constipation (10% vs 2%),
- troubles du système nerveux et troubles psychiatriques: vertige (12% vs 5%), céphalée (11% vs 12%), somnolence (22% vs 4%)

⁸ Berliner et al. « Impact of transdermal fentanyl on quality of life in rheumatoid arthritis » Clin. J. Pain, vol 23, july/august 2007:530-4.

⁹ Ringe et al. « Transdermal fentanyl for the treatment of back pain caused by vertebral osteoporosis » Rheumatol Int 2002 22 :199-203.

¹⁰ J. Otis et M. Rothman. A phase III study to assess the clinical utility of low dose fentanyl transdermal system in patients with chronic non malignant pain. Current Medical Research and Opinion. Vol. 22, No 8, 2006, 1493-1501

¹¹ K. Mystajidou et al. Long term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. The Journal of Pain, Vol 4, No 6 (August), 2003 : 298-306

¹² K. Pavelka et al. Benefits of transdermal fentanyl in patients with rheumatoid arthritis or with osteoarthritis of the knee or hip : an open label study to assess pain control. Current Medical Research and Opinion. Vol. 20, No 12, 2004, 1967-1977

¹³ A. Trescot et al. Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non cancer pain. Pain Physician 2008; Opioids Special issue : 11 : S181-S200

¹⁴ A. Gibofski et al. Chronic pain of osteoarthritis : considerations for selecting an extended release opioid analgesic. American Journal of Therapeutics 15, 241-255 (2008)

21% des patients sous DUROGESIC versus 7% sous placebo ont présenté des effets indésirables graves (troubles gastro-intestinaux et du système nerveux central).

Au total 216/416 (52%) patients ont arrêté prématurément l'étude : 110/216 (51%) dans le groupe DUROGESIC versus 106/200 (53%) dans le groupe placebo (cf. tableau 4).

Tableau 4 : Motifs d'arrêt prématuré d'étude

Motifs n(%)	DUROGESIC n=216	Placebo n=200	P
Effets indésirables	62 (29%)	20 (10%)	p<0,001
Efficacité insuffisante	15 (7%)	66 (33%)	p<0,001
Patients inéligibles à la poursuite du traitement	1 (1%)	0	-
Perdus de vue	1 (1%)	0	-
Patients non-observants	1 (1%)	3 (2%)	-
Retrait de consentement	10 (10%)	13 (7%)	-
Autres	1 (1%)	4 (2%)	-
TOTAL	110 (51%)	106 (53%)	NS

Etude FEN-INT-26

Au cours des 13 mois de traitement, 636 patients sur 673 (95%) ont présenté au moins un effet indésirable : 317/336 (94%) dans le groupe DUROGESIC et 319/337 patients (95%) du groupe Morphine LP.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 10%) sous DUROGESIC par rapport à la Morphine LP ont été les suivants :

- troubles gastro-intestinaux : constipation (52% vs 65%), nausée (54% vs 50%), vomissement (29% vs 26%), diarrhée (18% vs 14%),
- troubles du système nerveux et troubles psychiatriques : vertige (25% vs 24%), céphalée (16% vs 17%), somnolence (27% vs 30%), dépression (16% vs 13%),
- troubles cutanés : transpiration excessive (26% vs 16%), prurit (15% vs 20%).

16% des patients sous DUROGESIC versus 18% sous Morphine LP ont présenté des effets indésirables graves (principalement troubles gastro-intestinaux).

Au total 332/673 (49%) patients ont arrêté prématurément l'étude : 175/336 (52%) dans le groupe DUROGESIC versus 157/337 (47%) dans le groupe placebo (cf. tableau 3).

Trois cent trente-deux (332) patients ont arrêté l'étude prématurément (49% de la population analysée pour la tolérance, cf tableau 5), principalement à cause d'effets indésirables (34%). La plus forte incidence d'arrêt de traitement a été observée au cours du premier mois de traitement (DUROGESIC 23%, morphine LP 20%), puis cette incidence a régulièrement diminué (5% par mois les 3 mois suivants puis 1-2% pour les mois restants).

Tableau 5 : Motifs d'arrêt prématuré d'étude

Motifs n (%)	DUROGESIC n = 336	Morphine LP n = 337
Effets indésirables	125 (37%)	104 (31%)
Efficacité insuffisante	18 (5%)	15 (4%)
Patients asymptomatiques / traités	2 (<1%)	0
Patients inéligibles à la poursuite du traitement	0	1 (<1%)
Perdus de vue	0	4 (1%)
Retrait du consentement	12 (4%)	9 (3%)
Patients non-observants	3 (<1%)	6 (2%)
Autres	14 (4%)	18 (5%)
TOTAL	175 (52%)	157 (47%)

3.4. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de DUROGESIC dans les douleurs d'origine non cancéreuses ont été évaluées dans le cadre de deux études ; l'étude FEN-EMA-1 chez des patients avec arthrose du genou et de la hanche et l'étude FEN-INT-26 chez des patients avec lombalgie chronique.

Dans l'étude FEN-EMA-1, après 6 semaines de traitement, un soulagement significatif de la douleur a été observé sous DUROGESIC versus placebo : AUC -20 (1,4) dans le groupe DUROGESIC versus -14,6 (1,4) dans le groupe de placebo ; p = 0,007. La différence observée entre les deux groupes (-5,4) a été significative mais n'est pas cliniquement pertinente ; en effet, la pertinence clinique de la différence avait été définie par le protocole à 30% (soit 10 points sur l'échelle d'EVA).

Dans cette étude, une diminution significative du score de WOMAC global (critère secondaire) a été observée sous DUROGESIC versus placebo : -3,9 versus -2,4, p=0,009. Dans cet index de WOMAC trois domaines ont été explorés, et il a été observé :

- un soulagement de la douleur sous DUROGESIC par rapport au placebo : -1,5 versus -0,8, p=0,001,
- aucune différence significative entre les deux groupes en termes de raideur (-1,4 versus -0,9, NS) et d'incapacité fonctionnelle (-1,1 versus -0,7, NS).

La Commission regrette que les critères algo-fonctionnels évalués par l'index WOMAC (critères cliniquement pertinents de l'arthrose) n'aient été considérés que comme critère secondaire.

Dans l'étude FEN-INT-26, deux critères principaux ont été définis au protocole. Après 13 mois de traitement :

- la non-infériorité de DUROGESIC par rapport à la morphine LP a été démontrée pour le soulagement de la douleur (borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence observée de 3,1 mm, inférieure à la limite fixée dans le protocole (10 mm)),
- moins de patients ont présentés une constipation dans le groupe DUROGESIC que dans le groupe morphine LP : 24% versus 42%, p<0,001.

La commission note que 87% des patients de l'étude ont du recourir à un traitement de secours.

La Commission regrette qu'aucune donnée sur l'incapacité fonctionnelle ne soit disponible dans cette étude. En effet, les critères d'efficacité cliniquement pertinent de la lombalgie reposent sur des critères algo-fonctionnels évalués habituellement par des échelles type Roland Morris.

Des effets indésirables ont été très fréquemment rapportés dans ces études (65% et 95% des patients des études). Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces études (>10%) ont été les suivants : troubles gastro-intestinaux et troubles du système nerveux ou troubles psychiatriques.

Le nombre particulièrement élevé d'arrêts de traitement prématurés observés dans ces études (52% et 49%) limite l'interprétation des résultats.

Aucune étude ayant évalué l'efficacité de DUROGESIC dans d'autres pathologies douloureuses autres que les deux modèles rhumatologiques (lombalgie et arthrose du genou et de la hanche) n'est disponible.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques opioïdes entraînent une dégradation très marquée de la qualité de vie. La limite entre douleur aiguë et chronique se définit après 3 à 6 mois d'évolution.

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

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités :

- reste important dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables,
- est mal établi dans les douleurs de l'arthrose et la lombalgie au vue des données disponibles,
- n'est pas établi dans les autres modèles de douleurs chroniques sévères non-cancéreuses en l'absence de données.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu de leur fréquence et de leur répercussion psychosociale (fatigue, anxiété, dépression), les douleurs chroniques intenses représentent un fardeau de santé publique modéré à important. Celui des douleurs non cancéreuses nécessitant un opiacé de niveau III est difficilement quantifiable.

L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques intenses constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO* sur la prise en charge de la douleur).

Concernant les douleurs chroniques intenses non cancéreuses, au vu des données des essais cliniques disponibles et du fait que ces résultats ne portent que sur les douleurs rhumatologiques (pour lesquelles les opiacés de niveau III ne sont pas recommandés), il n'est pas attendu de la spécialité DUROGESIC transdermique d'impact en termes de morbidité et de qualité de vie.

De plus, on ne peut exclure un impact négatif du fait des problèmes de tolérance fréquents (neurologiques, psychiatriques, respiratoires) des opioïdes forts et de leurs retentissements sur la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne des patients (travail, conduite notamment), et en particulier des personnes âgées.

La spécialité DUROGESIC transdermique ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité DUROGESIC transdermique dans l'extension d'indication aux douleurs non cancéreuses.

* Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant dans les douleurs non cancéreuses compte-tenu :

- des résultats observés dans les études déposées dans la lombalgie et l'arthrose en termes d'efficacité et de tolérance,
- de l'absence de donnée dans les autres modèles de douleurs non cancéreuses.

4.2. Amélioration du service médical rendu

DUROGESIC conserve son intérêt dans la prise en charge des douleurs chroniques d'origine cancéreuses, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (Afssaps juillet 2004)¹⁵ :

Six opioïdes forts à visée antalgique sont actuellement disponibles en France : la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine, l'oxycodone et la péthidine.

Si l'intérêt du recours aux opioïdes forts (opiacés) est aujourd'hui reconnu dans le traitement des douleurs chroniques nociceptives d'origine cancéreuse, le rapport bénéfice/risque d'une telle prescription dans le traitement de douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) doit être évalué avec précision afin de ne pas utiliser un médicament qui pourrait soit être inefficace ou peu efficace, soit provoquer des effets indésirables délétères, voire entraîner le patient vers un état de dépendance physique et/ou psychique.

Points essentiels : La stratégie d'utilisation des antalgiques par paliers préconisée par l'OMS pour le traitement des douleurs cancéreuses ne s'applique pas à tous les syndromes douloureux chroniques. Certains syndromes douloureux chroniques sont peu sensibles aux opioïdes et constituent une non indication. Les risques liés à l'usage des opioïdes forts doivent être pris en compte (effets indésirables potentiels, risque de dépendance...).

Indications : Il convient de s'assurer que la douleur est intense et non suffisamment calmée par les traitements étiologiques, que les traitements antalgiques symptomatiques « usuels » (autres que les opioïdes forts) sont inefficaces alors qu'ils ont été correctement prescrits et évalués.

Choix de la forme galénique : Le choix de la forme galénique est déterminé par le rythme nycthéméral de la douleur, ses éventuels facteurs déclenchant ou par l'existence d'accès douloureux intercurrents. Ainsi :

- une douleur quotidienne intense et permanente conduit à recommander une forme à libération prolongée,
- des douleurs intenses mais intermittentes peuvent justifier le recours à une forme à libération immédiate.

Dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses, l'administration en ambulatoire par voie parentérale est à proscrire sauf si le recours à la voie orale s'avère impossible.

Arthrose

La prise en charge médicale des patients atteints d'arthrose repose sur :

- des traitements non médicamenteux : réduction d'un excès de poids, rééducation fonctionnelle, utilisation de cannes...
- des traitements médicamenteux (dont les antalgiques) lors des phases douloureuses.

Le paracétamol est l'antalgique de premier choix et, s'il est efficace, le médicament à privilégier au long cours. Les AINS sont employés en seconde intention (échec du paracétamol), pour la durée minimale nécessaire et à la plus faible posologie efficace.

¹⁵ Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (Afssaps juillet 2004).

Lombalgie¹⁶

Dans les formes aiguës, le paracétamol est le traitement de première intention. Si le paracétamol n'est pas suffisant, un AINS peut être prescrit en 2ème intention, seul ou en association avec un antalgique.

Dans les formes chroniques, les traitements non pharmacologiques ont un rôle majeur. Le recours aux AINS doit se limiter aux poussées douloureuses qui ne répondent pas au paracétamol et aux autres mesures à visée antalgique. Les AINS doivent être prescrits pour la durée minimale nécessaire et à la plus faible posologie efficace.

Compte-tenu des résultats observés dans les études déposées (notamment la lombalgie et l'arthrose) et de l'absence de données dans les autres modèles de douleurs non cancéreuses, la place de DUROGESIC ne peut être définie.

DUROGESIC n'est adapté que dans la prise en charge des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

4.4. Population cible¹⁷

La population cible de DUROGESIC se limite aux patients avec douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

Comme défini dans l'avis de la Commission du 18 janvier 2006, il s'agit de l'ensemble des patients souffrant de douleurs d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles au palier 2 de la stratégie préconisée par l'OMS.

En France, 278 000 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chaque année. Parmi ces malades, plus de la moitié souffrent de douleurs à un moment ou à un autre de la maladie, soit 139 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable 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 le traitement des douleurs chroniques sévères d'origine non cancéreuse.

Avis favorable au maintien de l'inscription dans l'indication « traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables ».

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

¹⁶ « Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique » Recommandations ANAES Décembre 2000

¹⁷ Recommandations de la FNCLCC et de l'ANDEM 1998, Rapport INVS 2003, « Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 ».