

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 juin 2017

Date d'examen par la Commission : 22 mars 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 avril 2017
a fait l'objet d'une audition le 7 juin 2017.*

tapentadol**PALEXIA LP 50 mg, comprimé à libération prolongée**

Boîte de 28 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 419 248 5 9)

PALEXIA LP 100 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 28 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 419 258 0 1)

PALEXIA LP 150 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 28 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 419 279 8 0)

PALEXIA LP 200 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 28 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 419 287 0 3)

PALEXIA LP 250 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 28 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 34009 419 295 3 3)

Laboratoire GRÜNENTHAL SAS

Code ATC	N02AX06 (analgésique opioïde)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, non cancéreuses, non neuropathiques, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

SMR	<u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ISP	Un impact négatif sur la santé publique ne peut être exclu pour le médicament PALEXIA LP.
ASMR	Sans objet.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de l'absence de données d'efficacité robustes, du potentiel d'abus et de dépendance, d'une efficacité cliniquement peu pertinente, et de l'existence d'alternatives adaptées à la prise en charge de la douleur, la Commission considère que les spécialités PALEXIA LP n'ont pas de place dans le traitement des douleurs chroniques sévères non cancéreuses non neuropathiques de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 3 octobre 2011 par reconnaissance mutuelle (Etat membre de référence : Allemagne) PGR Européen et mise en place d'une étude observationnelle d'utilisation (TUSC) dans le cadre d'un PGR national.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiant Prescription limitée à 28 jours Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999
Classification ATC	2016 N Système nerveux N02 Analgésiques N02A Opioïdes N02AX Autres opioïdes N02AX06 Tapentadol

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande de réévaluation par le laboratoire de la gamme des spécialités PALEXIA LP indiquées dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes. La demande de réévaluation concerne uniquement les **douleurs chroniques sévères non cancéreuses, non neuropathiques de l'adulte**.

PALEXIA LP est un antalgique opioïde dont le principe actif est le tapentadol. Le tapentadol est un opioïde fort avec une activité agoniste μ -opioïde et des propriétés additionnelles d'inhibition de la recapture de la noradrénaline.

Dans son avis du 25 juin 2014¹, la Commission a considéré que PALEXIA LP apportait un service médical rendu (SMR) 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.

Pour rappel, dans l'autre partie de l'indication, à savoir 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, la Commission a considéré que le SMR était faible.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« PALEXIA LP est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes. »

¹ Avis de la Commission du 25 juin 2014. Site HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13581_PALEXIA_PIC_Ins_Avis2_CT13581.pdf [accédé le 09/12/2016]

04 POSOLOGIE

« Posologie

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.

PALEXIA LP doit être pris 2 fois par jour, toutes les 12 heures environ.

Initiation

Initiation du traitement chez les patients ne prenant pas d'antalgiques opioïdes :

Les patients doivent débiter leur traitement avec une dose de 50 mg de tapentadol en comprimé à libération prolongée administrée 2 fois par jour.

Initiation du traitement chez les patients déjà traités par antalgiques opioïdes :

Lors du passage d'un traitement par antalgique opioïde à PALEXIA LP et lors du choix de la posologie initiale, il est nécessaire de prendre en compte la nature du traitement précédent, sa voie d'administration et la dose quotidienne moyenne. Il peut être nécessaire d'utiliser des doses initiales plus élevées de PALEXIA LP chez les patients traités par des opioïdes par rapport à ceux qui n'ont pas pris d'opioïdes avant la mise sous traitement par PALEXIA LP

Titration et traitement d'entretien

Après initiation du traitement, la dose peut être augmentée individuellement à un niveau permettant une analgie adéquate tout en minimisant le risque d'effets indésirables, sous étroite surveillance du médecin traitant.

Dans les essais cliniques, une titration en augmentant par palier de 50 mg de tapentadol en comprimé à libération prolongée 2 fois par jour, tous les 3 jours a permis d'atteindre un contrôle adéquat de la douleur chez la plupart des patients.

Des doses quotidiennes moyennes de PALEXIA LP supérieures à 500 mg/jour de tapentadol n'ont pas été étudiées et ne sont, par conséquent, pas recommandées.

Arrêt du traitement

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

Insuffisance rénale

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

Dans les études contrôlées d'efficacité, PALEXIA LP 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 du RCP).

Insuffisance hépatique

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

PALEXIA LP doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez ces patients, le traitement doit être instauré à la dose disponible la plus faible, ex : 50 mg de tapentadol en comprimé à libération prolongée et la posologie doit être limitée à une prise par 24 heures. L'instauration du traitement à une dose supérieure à 50 mg de tapentadol n'est pas recommandée. La poursuite du traitement doit se faire en prenant compte le maintien de l'effet antalgique associé à une tolérance acceptable (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

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

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 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PALEXIA LP chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'a pas été établie. L'utilisation de PALEXIA LP n'est donc pas recommandée dans cette population. »

05 BESOIN MEDICAL

La définition de douleur chronique de l'IASP (International Association for the Study of Pain) prend en compte à la fois la durée et le caractère approprié ou non de la douleur : la douleur chronique est une douleur qui persiste au-delà du délai habituel de cicatrisation (3 mois)^{2,3}.

Environ 30% des adultes sont atteints de douleurs chroniques avec une incidence augmentant avec l'âge et une intensité de la douleur allant de modérée à sévère dans deux tiers des cas.⁴

La douleur chronique entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie du patient et de ce fait, nécessite un traitement visant à diminuer voire supprimer ses effets.

Le choix d'un antalgique dépend de l'intensité de la douleur, de son origine et de son caractère aigu ou chronique.

Les médicaments antalgiques sont classiquement hiérarchisés en trois paliers en fonction du niveau de leur puissance antalgique respective⁵ :

- les antalgiques de niveau 1, non opioïdes (non morphiniques) ;
- les antalgiques de niveau 2, opioïdes faibles (morphiniques faibles) ;
- les antalgiques de niveau 3, **opioïdes forts** (morphiniques forts), sont de trois types : les agonistes purs (morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone), les agonistes partiels (buprénorphine) et les agonistes-antagonistes (nalbuphine, pentazocine).

La place des opioïdes forts a fait l'objet d'une réévaluation par la Commission dans la prise en charge des douleurs chroniques non neuropathiques et non cancéreuses^{6,7,8,9}. La Commission a conclu de la façon suivante :

² Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Force on taxonomy of the international association for the study of pain. Seattle: IASP; 1994.

³ Haute Autorité de Santé. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Recommandations. Décembre 2008.

⁴ Douleur. Site Inserm. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/douleur> [accédé le 24/03/2017]

⁵ Perrot S., Quéreux P. Antalgiques. In: Bouvenot G, Caulin C. Guide du bon usage du médicament. 2e ed. Médecine Sciences Publications, Paris, 2012, pp. 585-607

⁶ Avis de la Commission du 3 juin 2015. Site HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14083_TARGINACT_PIC_REEV_Avis3_CT14083.pdf [accédé le 23/03/2017]

⁷ Avis de la Commission du 19 mars 2014. Site HAS http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/pethidine_renaudin_pic_reeval_smr_avis1modifiele09042014_ct12785.pdf [accédé le 23/03/2017]

⁸ Avis de la Commission du 8 février 2017. Site HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14781_DUROGESIC_PIS_RI_Avis1_CT14781.pdf [accédé le 23/03/2017]

⁹ Les spécialités concernées par ces réévaluations ont été les spécialités à base de morphine, buprénorphine, péthidine, nalbuphine, oxycodone seule, oxycodone en association à la naloxone, et fentanyl.

« Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de douleur rebelle sévère, 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 et 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. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

En l'absence de données cliniques, les opioïdes forts n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose digitale.

Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, en cas de douleur rebelle sévère et 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. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

En dehors des douleurs rebelles sévères dans le contexte des maladies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus, les opioïdes forts n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite. »

Dans les douleurs chroniques sévères non neuropathiques non cancéreuses, le besoin médical est partiellement couvert.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il s'agit des spécialités à base de morphine ainsi que des autres opioïdes forts (palier III de l'OMS) indiqués dans le traitement des douleurs chroniques sévères non cancéreuses non neuropathiques.

Il est à noter que les opioïdes forts à base de morphine ainsi qu'une partie des autres opioïdes (à base de buprénorphine, péthidine et nalbuphine) ont fait l'objet d'une réévaluation du service médical rendu (SMR), spécifiquement, dans les douleurs non cancéreuses et non neuropathiques (avis de la Commission du 19 mars 2014). La Commission a par la suite réévalué le SMR des autres opioïdes dans la même indication (à base d'oxycodone seule, d'oxycodone en association à la naloxone, et de fentanyl).

Ces spécialités sont présentées dans le tableau ci-après.

NOM Laboratoire	CPT* identique oui / non	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Spécialités à base de morphine à libération prolongée et administrées par voie orale					
(sulfate de morphine) SKENAN LP <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Oui	19/03/2014 (Rééval. 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. - 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 spondyloarthrite.	NA	Oui
(sulfate de morphine) MOSCONTIN /MOSCONTIN LP <i>Mundipharma</i>					
Spécialités à base de morphine à libération immédiate et administrées par voie orale					
(sulfate de morphine) ACTISKENAN <i>Bristol-Myers Squibb</i> SEVREDOL <i>Mundipharma</i> ORAMORPH <i>L. Molteni & C. dei F.lli Alitti SpA</i>	Oui	19/03/2014 (Rééval. 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. - 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 spondyloarthrite.	NA	Oui
Spécialités à base de morphine administrées par voie injectable					
MORPHINE (SULFATE ou CHLORYDRATE) LAVOISIER <i>Chaix et Du Marais</i>	Oui	19/03/2014 (Rééval. 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. - 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 spondyloarthrite.	NA	Oui
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT <i>Aguettant</i>					
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN <i>Renaudin</i>					
MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER <i>Coopération Pharmaceutique Française</i>					

NOM Laboratoire	CPT* identique oui / non	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Spécialités à base d'autres opioïdes forts					
(buprénorphine) TEMGESIC <i>RB Pharmaceuticals Limited</i>	Oui	19/03/2014 (Rééval. SMR)	<p>- 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.</p> <p>- 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 spondyloarthrite.</p>	NA	Oui
(péthidine) PETHIDINE RENAUDIN <i>Renaudin</i>					
(nalbuphine) NALBUPHINE AGUETTANT <i>Aguettant</i> NALBUPHINE MYLAN <i>Mylan SAS</i> NALBUPHINE RENAUDIN <i>Renaudin</i> NALBUPHINE SERB <i>Serb</i>					
(oxycodone) OXYCONTIN LP OXYNORM OXYNORM OXYNORM OXYNORM OXYNORMORO <i>Mundipharma</i>	Oui	15/10/2014 (Rééval. SMR)	<p>- 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.</p> <p>- 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 spondyloarthrite.</p>	NA	Oui
(oxycodone+naloxone) TARGINACT <i>Mundipharma</i>	Oui	3 juin 2015 (Rééval. SMR)	<p>- faible 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 d'efficacité et de tolérance à long terme. La place de TARGINACT doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées dans ces indications.</p> <p>- 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 spondyloarthrite.</p>	ASMR V	Non (spéciali té non commer cialisée)

NOM Laboratoire	CPT* identique oui / non	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
(fentanyl) DUROGESIC et ses génériques Janssen-Cilag	Oui	8 février 2017 (Renouv. Inscription)	<p>- important dans la prise en charge des douleurs intenses 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.</p> <p>- insuffisant dans les douleurs intenses 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.</p>	NA	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, PALEXIA LP est remboursable dans 12 pays européens.

Les données de prise en charge de la spécialité PALEXIA LP sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Pays	Prise en charge	
	Oui/non (date)	Périmètres (indications) et conditions particulières
Allemagne	Oui (08/2010)	Indications de l'AMM
Autriche	Non	
Danemark	Non	Douleur chronique sévère après échec de la morphine ou de l'oxycodone
Espagne	Oui (01/2011)	Indications de l'AMM
Grèce	Oui (07/2014)	Indications de l'AMM
Irlande	Oui (05/2011)	Indications de l'AMM
Italie	Oui (07/2011)	Indications de l'AMM
Norvège	Non	Indications de l'AMM
Pays-Bas	Oui (03/2014)	Indications de l'AMM
Pologne	Evaluation en cours	
Portugal	Oui (12/2013)	Indications de l'AMM
République Tchèque	Oui (06/2012)	Douleurs cancéreuses et en seconde intention dans les douleurs chroniques sévères non cancéreuses après échec des traitements de première intention (oxycodone, fentanyl, buprénorphine, hydromorphone) dus aux effets indésirables
Slovaquie	Oui (04/2012)	Indications de l'AMM
Slovénie	Oui (11/2012)	Indications de l'AMM
Royaume-Uni	Oui (02/2011)	SMC*: Recommandé chez les patients pour lesquels le sulfate de morphine à libération modifiée n'a pas réussi à assurer un contrôle adéquat de la douleur ou n'est pas toléré
Suède	Oui (06/2011)	Douleurs chroniques sévères en seconde intention après échec des opioïdes forts de première intention

*Scottish Medicine Consortium

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	25 juin 2014 (inscription listes SS et Coll.)
Indication	« PALEXIA LP est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes. »
SMR (libellé)	- <u>faible</u> 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. - <u>insuffisant</u> 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.
ASMR (libellé)	<u>Douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse</u> Compte tenu de la comparaison des spécialités PALEXIA LP au placebo ou à des doses faibles d'oxycodone LP, la Commission considère que les spécialités PALEXIA LP n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V, inexistante</u>) dans le traitement des douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse chez l'adulte, par rapport aux autres opioïdes disponibles. En raison de son activité noradrénergique, le tapentadol LP pourrait être associé à un risque d'idéation et de comportement suicidaire, le lien de causalité n'ayant toutefois pas été prouvé selon l'EMA.
Etudes demandées	<u>Douleurs chroniques sévères d'origine non cancéreuse</u> Sans objet.
	Sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la réévaluation de PALEXIA LP, le laboratoire a fourni des nouvelles données d'efficacité et de tolérance :

- une étude de phase IIIb/IV (étude KF5503/60^{10,11}) comparative versus oxycodone/naloxone LP chez les patients atteints de lombalgie chronique ;
- une revue de méta-analyse Cochrane¹² ayant comparé le tapentadol LP versus l'oxycodone LP reposant sur quatre études déjà analysées par la Commission en 2014 (KF5503/11, KF5503/12, KF5503/23 et KF5503/24) ;
- une étude post-inscription réalisée en Allemagne dans le traitement des douleurs chroniques sévères

Les résultats des études précédemment évaluées dans l'avis de la Commission du 25 juin 2014, reprises notamment dans la méta-analyse et les analyses groupées, sont rappelés dans cet avis.

Le laboratoire a de plus fourni les données provenant d'analyses post hoc réalisées à partir d'une méta-analyse des études KF5503/11, KF5503/12 et KF5503/23¹³. Compte tenu du caractère défini *a posteriori* de ces analyses, leur conférant un faible niveau de preuve, elles ne sont pas décrites. Enfin, le laboratoire a fourni les données de deux méta-analyses ayant comparé l'ensemble des opioïdes forts, dont le tapentadol, versus placebo^{14, 15}. Compte tenu du caractère global de l'analyse réalisée notamment à partir des données des études de phase III en ce qui concerne le tapentadol, celles-ci ne seront également pas présentées.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des études présentées dans l'avis du 25 juin 2014

Lors de la demande d'inscription de PALEXIA LP, les données suivantes ont été prises en compte par la Commission :

« Les données d'efficacité du tapentadol LP dans les douleurs chroniques sévères non neuropathiques d'origine non cancéreuse reposent sur trois études de phase III, réalisées chez des patients avec une douleur chronique modérée à sévère, rhumatologique, liée à une gonarthrose dans les études KF5503/11 (n=1023) et KF5503/12 (n=987) et à une lombalgie chronique dans l'étude KF5503/23 (n=965). Les patients étaient randomisés en trois groupes : tapentadol LP (100 mg à 250 mg x2/j), placebo et oxycodone LP ((20 à 50 mg x2/j).

L'âge moyen des patients variait entre 50 et 60 ans et plus de 80% avait une douleur « sévère ». L'intensité moyenne de douleur à l'inclusion était entre 7,2 et 7,5/10. Plus de 67% des sujets des études dans la gonarthrose, et environ 45% de ceux de l'étude dans la lombalgie chronique n'avaient pas pris d'opioïdes dans les trois mois précédant l'inclusion.

¹⁰ Baron R, Likar R, Martin-Mola E et al. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study. *Pain Practice* 2016;16:580-99.

¹¹ Baron R, Jansen JP, Binder A et al. Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial. *Pain Practice* 2016;16:600-19.

¹² Santos J, Alarcão J, Fareleira F et al. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 5. Art. No.: CD009923. DOI: 10.1002/14651858.CD009923.pub2.

¹³ Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A et al. M. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther.* 2010 Jun;27(6):381-99.

¹⁴ Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A et al. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art.No.: CD004959. DOI:10.1002/14651858.CD004959.pub4.

¹⁵ Da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 17;(9):CD003115. doi: 10.1002/14651858.CD003115.pub4.

L'efficacité du tapentadol LP a été comparée au placebo via la variation de l'intensité de la douleur entre l'inclusion et la valeur moyenne sur la phase d'entretien de 12 semaines (après une phase de titration de trois semaines). Le placebo a également été comparé à l'oxycodone LP en guise d'analyse de sensibilité. La variation d'intensité de la douleur a été de -2 à -3/10 au cours de l'étude, et la supériorité du tapentadol LP ou de l'oxycodone LP a été démontrée dans les études KF5503/11 (gonarthrose) et KF5503/23 (lombalgie chronique) avec une différence moyenne de variation de -0,7 entre le tapentadol LP et le placebo et de -0,3 entre l'oxycodone LP et le placebo, mais pas dans l'étude KF5503/12 (gonarthrose).

En conclusion, deux études sur trois ont démontré la supériorité du tapentadol LP vis-à-vis du placebo. »

9.1.2 Etude de phase IIIb/IV (étude KF5503/60) dans la lombalgie chronique

9.1.2.1 Méthodes

L'étude KF5503/60 est une étude de non infériorité, randomisée, comparative en groupes parallèles, versus oxycodone/naloxone LP, en ouvert et multicentrique.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tapentadol LP versus oxycodone/naloxone LP chez des patients atteints de lombalgie chronique sévère incontrôlée avec une composante neuropathique prétraités par antalgiques non-opioïdes.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude KF5503/60.

	Etude KF5503/60
Dates et lieux	Du 22 mars 2013 au 28 janvier 2014 34 centres dans 3 pays (Allemagne, Espagne et Autriche).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge supérieur ou égal à 18 ans - lombalgie chronique (définie comme une douleur qui dure depuis au moins 3 mois avant l'inclusion) - douleur nécessitant un antalgique puissant (palier III OMS) - score NRS-3¹⁶ de 6 points ou plus - questionnaire de dépistage de diagnostic painDETECT¹⁷ « positif » (score de 19 à 38 inclus) ou « incertain » (de 13 à 18 inclus)
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - affection douloureuse (par ex. chirurgie majeure) susceptible de perturber l'évaluation de l'efficacité ou de la tolérance du traitement, lombalgie causée par le cancer et/ou des maladies métastatiques - antécédent de convulsions ou d'épilepsie ; dans l'année passée, traumatisme cérébral léger à modéré ; accident vasculaire cérébral ; accident ischémique transitoire ; tumeur cérébrale ; antécédent de traumatisme cérébral sévère dans les 15 ans précédents

¹⁶ L'échelle NRS (Numeric Rating Scale) est une échelle d'autoévaluation par le patient de l'intensité de la douleur. Il s'agit d'une échelle à 11 points, les extrêmes de cotation étant : « 0 : absence de douleur – 10 : «douleur aussi insupportable que ce qu'il est possible d'imaginer ».

¹⁷ Le questionnaire painDETECT est un questionnaire d'autoévaluation utilisé afin d'évaluer la composante neuropathique de la douleur chez les patients. Le score final est compris entre -1 et 38. Un score ≤ 12 indique une douleur à composante neuropathique peu probable (<15%), tandis qu'un score ≥ 19 indique une douleur liée à une composante neuropathique probable. Un score entre ces valeurs indique un résultat incertain et nécessite un examen clinique complémentaire du patient.

Etude KF5503/60	
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p>Les antalgiques et co-antalgiques en dehors des AINS (y compris les inhibiteurs de la cyclooxygénase II) et du paracétamol devaient être supprimés avant la visite de randomisation.</p> <p>Les patients ont été randomisés selon un schéma 1 :1 pour recevoir les traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tapentadol LP 50 mg par voie orale deux fois par jour ; - oxycodone/ naloxone LP 10 mg/5 mg par voie orale deux fois par jour. <p>Les patients ont suivi les phases de traitement suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une phase de titration de 21 jours (-1/+2 jours) : la dose était augmentée tous les 3 jours, le cas échéant, par palier de tapentadol LP 50 mg deux fois par jour ou oxycodone/naloxone LP 10 mg/5 mg deux fois par jour (Dose maximale : 250 mg deux fois par jour de tapentadol LP et 40 mg/20 mg deux fois par jour d'oxycodone/naloxone LP). Pour les patients à la dose maximale d'oxycodone/naloxone LP, de l'oxycodone LP 10 mg deux fois par jour pouvait être utilisée comme supplément. - une phase d'entretien de 9 semaines pour les patients ayant un score NRS-3 \leq 4 avec une tolérance acceptable ou un score NRS-3 de 5 avec amélioration de la douleur et tolérance signalées comme satisfaisante à la fin de la phase de titration. Pour les patients ne prenant pas la dose maximale, une étape de titration unique supplémentaire a été autorisée. <p>Les patients du groupe tapentadol LP n'atteignant pas l'objectif de titration en raison d'effets indésirables intolérables ou de manque d'efficacité étaient retirés de l'étude. Les patients du groupe oxycodone/naloxone LP n'atteignant pas cet objectif pouvaient être déplacés dans un groupe dénommé « PickUp » pour être traités par tapentadol LP, avec possibilité de suivre la phase d'entretien.</p>
Critère de jugement principal	<p>Les deux co-critères de jugements principaux étaient</p> <ul style="list-style-type: none"> - la variation du score moyen d'intensité de la douleur (NRS-3) entre la randomisation et la fin de la période d'entretien (calculé sur les trois derniers jours) - la variation du score total des symptômes de la constipation (PAC-SYM¹⁸) entre la randomisation et la fin de la période d'entretien.
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Les principaux critères de jugement secondaires pertinents étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la qualité de vie (échelle SF-12 et questionnaire EQ-5D) - l'implication globale de l'évolution de santé du patient par le patient (échelle PGIC à 7 points) et par l'investigateur (échelle CGIC à 7 points)
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Avec un risque alpha de 0,0125 et une puissance de 90%, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 96 patients par groupe dans la population per protocole soit 240 patients répartis dans les deux groupes de traitement (population ITT) pour démontrer la non-infériorité de chacun des co-critères principaux.</p>
Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> - Différence entre les groupes tapentadol LP oxycodone/naloxone LP évaluée par une ANCOVA, ajustée sur le traitement, les centres comme facteurs et le score concerné (NRS-3 pour le premier critère et PAC-SYM pour le second) à la visite de randomisation comme covariable. - Analyses de non infériorité : <ul style="list-style-type: none"> - Pour la variation du score moyen d'intensité de la douleur NRS-3, la non-infériorité du tapentadol LP versus oxycodone/naloxone LP était établie si la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence entre les scores moyens était inférieure à 1,3 points avec un écart-type de 2,5 points. - Pour la variation du score total des symptômes de la constipation PAC-SYM, la marge de non infériorité était établie à 0,7 points avec une différence attendue de 0,1 en faveur de l'oxycodone/naloxone LP et un écart-type de 1,0 point. - Les analyses de non infériorité se muaient en analyses de supériorité si la borne supérieure de l'IC était inférieure à zéro (analyse confirmatoire). - Méthode d'imputation des données manquantes : méthode LOCF (Last Observation Carry Forward) principalement.

¹⁸ L'échelle PAC-SYM permet une autoévaluation de la constipation. PAC-SYM est un auto-questionnaire de 12 items évaluant la sévérité des symptômes de la constipation dans 3 domaines : symptômes abdominaux, symptômes rectaux et selles ; la graduation va de 0 (absence de symptôme) à 4 (symptômes très sévères).

9.1.2.2 Résultats

Exposition au traitement

Au total, 258 patients ont été inclus et randomisés dans l'un des deux groupes de traitement, pour suivre la phase de titration. Suite à cette phase de titration, les patients ont suivi la phase d'entretien dans les deux groupes de traitement définis (tableau 2).

Le pourcentage d'arrêts de traitement durant la phase de titration a été plus important dans le groupe oxycodone/naloxone LP que dans le groupe tapentadol LP puis similaire dans les deux groupes durant la phase d'entretien. La plupart des arrêts étaient en lien avec des événements indésirables.

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 84 jours (29,0 - 84,5) au cours de la phase de titration et d'entretien pour le tapentadol LP et de 22 jours (12,0 - 84,0) pour l'oxycodone/naloxone LP. Les doses médianes journalières ont été de 277 mg de tapentadol LP et de 49 mg de d'oxycodone/naloxone LP au cours de la phase de titration, et de 400 mg et 80 mg respectivement, au cours de la phase d'entretien.

Parmi l'ensemble des patients du groupe oxycodone/naloxone LP ayant arrêté le traitement, 50 ont été déplacés dans le groupe « PickUp » séparé pour être traité par tapentadol LP, parmi lesquels 35 ont terminé l'étude. La durée médiane d'exposition au traitement dans ce groupe était de 63,0 jours (33,0 - 70,0).

Tableau 2. Populations d'analyse et arrêt de traitement

Patients inclus en phase de titration (n)	Tapentadol LP N=130	Oxycodone/naloxone LP N=128
Patients ayant terminé la phase de titration, n (%)	100 (76,9)	62 (48,4)
Arrêt prématurés de traitement en phase de titration, n (%)	30 (23,1)	66 (51,6)
- événements indésirables, n (%)	18 (13,8)	48 (37,5)
Patients randomisés pour la phase d'entretien	Tapentadol LP N=100	Oxycodone/naloxone LP N=62
Patients ayant terminé la phase d'entretien, n (%)	86 (66,2)	48 (37,5)
Arrêt prématuré de traitement en phase d'entretien, n (%)	14 (10,8)	14 (10,9)
- événements indésirables, n (%)	8 (6,2)	4 (3,1)

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes. L'âge moyen était de 58 (24-88) ans dans les deux groupes. Le pourcentage de femmes était de 62%.

Plus de la moitié des patients avaient un diagnostic de radiculopathie lombaire à l'origine de la douleur chronique sévère (58 %).

Les scores moyens painDETECT étaient de 22 dans les deux groupes à la visite de randomisation.

Environ 75% des patients avaient un score painDETECT \geq 19 indiquant une douleur liée à une composante neuropathique probable, et 23% avaient un score painDETECT incertain dans les deux groupes à la visite de randomisation.

Le dernier score médian painDETECT avant passage dans le groupe « PickUp » était de 19,0.

Efficacité sur les co-critères de jugement principaux

La non-infériorité du tapentadol LP par rapport à l'oxycodone/naloxone LP a été démontrée sur les deux co-critères principaux, à savoir la réduction du score moyen d'intensité de la douleur NRS-3 ainsi que sur la diminution moyenne du score PAC-SYM, selon les conditions statistiques prédéfinies (cf tableau 3), en population per protocole.

La supériorité du tapentadol LP versus oxycodone/naloxone LP n'a été démontrée que sur la réduction du score moyen d'intensité de la douleur NRS-3.
L'analyse en population ITT retrouve des résultats similaires.

Tableau 3. Résultats d'efficacité sur les co-critères principaux (population per protocole avec LOCF et ITT)

	Population Per Protocole (n=229)		Population ITT (n=256)	
	Tapentadol LP (n=117)	Oxycodone/ naloxone LP (n=112)	Tapentadol LP (n=130)	Oxycodone/ naloxone LP (n=126)
Score moyen d'intensité de la douleur NRS-3*, moyenne (écart-type)				
valeur basale	7,6 (1,01)	7,6 (0,96)	7,7 (1,04)	7,6 (0,95)
valeur à la dernière visite d'évaluation	3,9 (2,62)	4,8 (2,48)	3,9 (2,68)	4,8 (2,43)
différence moyenne ajustée (SE) intragroupe	-3,7 (0,25) p <0,001	-2,7 (0,26) p <0,001	-3,7 (0,24) p <0,001	-2,8 (0,24) p <0,001
différence moyenne ajustée intergroupe [IC à 97,5%] - test de non-infériorité (analyse de covariance) - test de supériorité (analyse de covariance)	-1,0 [-1,8, -0,3] p <0,001 p=0,002		-0,9 [-1,7, -0,2] p <0,001 p=0,002	
Score PAC-SYM, moyenne (écart-type)				
valeur basale	0,56 (0,643)	0,61 (0,667)	0,58 (0,649)	0,68 (0,706)
valeur à la dernière visite d'évaluation	0,70 (0,689)	0,72 (0,680)	0,69 (0,675)	0,78 (0,696)
différence moyenne ajustée (SE) intragroupe	0,07 (0,060) p = 0,235	0,14 (0,062) p = 0,022	0,06 (0,057) p = 0,317	0,14 (0,059) p = 0,014
différence moyenne ajustée intergroupe [IC à 97,5%] - test de non-infériorité (analyse de covariance) - test de supériorité (analyse de covariance)	-0,07 (-0,262, 0,118) p <0,001 p = 0,197		-0,09 (-0,268, 0,094) p <0,001 p = 0,139	

*NRS-3 = moyenne de score d'intensité de la douleur durant les 3 derniers jours (échelle de cotation numérique)

Efficacité sur les critères secondaires de jugement: données de qualité de vie

L'échelle de qualité de vie SF-12 comporte une composante mentale et physique.

Pour la composante physique, les scores à l'inclusion étaient de 30 dans le groupe tapentadol LP et de 32 dans le groupe oxycodone/naloxone LP sur un score total de 100. A la visite finale, ces scores étaient respectivement de 40 et 38.

Pour la composante mentale et sociale, le score à l'inclusion était de 49 dans le groupe tapentadol LP et de 45 dans le groupe oxycodone/naloxone LP sur un score total de 100.

A la visite finale, ces scores étaient respectivement de 51 et de 48.

L'échelle EQ5D est une échelle de qualité de vie globale¹⁹ variant entre 0 et 1, 1 étant le meilleur score. Dans le groupe tapentadol LP, ce score est passé de 0,32 à l'inclusion à 0,67 à la visite finale. Dans le groupe oxycodone/naloxone LP, il est passé de 0,34 à l'inclusion à 0,57 à la visite finale.

Concernant le score PGIC (évaluation clinique globale par le patient) à la visite finale, 54,2 % des patients du groupe tapentadol LP et 29,6 % des patients du groupe oxycodone/naloxone LP ont rapporté une amélioration importante à très importante. Les scores CGIC (évaluation clinique globale par le praticien) ont été comparables.

¹⁹ Les 5 dimensions évaluées par l'échelle EQ5D sont : mobilité, autonomie personnelle, activités courantes, douleurs/gêne et anxiété/dépression.

9.1.3 Revue Cochrane

L'objectif de cette méta-analyse réalisée par la *Cochrane Collaboration* était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tapentadol à libération prolongée dans les douleurs modérées à sévères d'au moins trois mois pour toute cause musculo-squelettique.

Cette méta-analyse a inclus quatre études cliniques randomisées (KF5503/11, KF5503/12, KF5503/23 et KF5503/24) représentant 4 094 patients au total. Ces quatre études ont déjà fait l'objet d'une évaluation par la Commission.

Les critères de jugement principaux étaient le contrôle de la douleur (évalué par la variation des scores d'intensité NRS) ainsi que le taux de patients répondeurs (ayant une réduction de la douleur d'au moins 50%).

Les données groupées suggèrent, à 12 semaines :

- une différence moyenne de 0,56 point entre les patients traités par tapentadol LP et les patients sous placebo en termes de réduction de la douleur (IC95% [0,92;0,20], $p=0,0026$, $I^2=65\%$), en faveur du tapentadol LP ;
- une augmentation du taux de répondeurs sous tapentadol LP par rapport au placebo (RR = 1,36, IC95% [1,13;1,64], $p=0,0012$, $I^2=0\%$) ;
- une différence moyenne de 0,24 point entre les patients traités par tapentadol LP et les patients sous oxycodone LP en termes de réduction de la douleur NRS (IC95% [0,43;0,05], $p=0,014$, $I^2=14\%$), en faveur du tapentadol LP ;
- aucune différence en termes de taux de répondeurs (RR=1,46, IC95% [0,92-2,32], $I^2=82\%$) versus oxycodone LP.

Une hétérogénéité des études ne peut être écartée compte tenu des tests statistiques d'hétérogénéité. De plus, il est notable que près de 20 % des patients inclus dans ces études avaient des douleurs qualifiées de modérées.

9.1.4 Etude en vie réelle

Le laboratoire a fourni les données d'une nouvelle étude post-inscription prospective non interventionnelle et non comparative réalisée entre 2010 et 2012 en Allemagne²⁰.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme (3 à 12 mois) d'un traitement par tapentadol LP dans la douleur sévère chronique par des médecins spécialistes de la douleur. Parmi les critères principaux, le score d'intensité de la douleur (sur une échelle NRS-11) et la qualité de vie ont été évalués.

Au total, 1 457 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients inclus était d'environ 61 ans (± 13) et 62,4 % des patients étaient des femmes. Les lombalgies représentaient 82 % des types de douleurs et 73,5 % des patients avaient des douleurs mixtes. La majorité des patients (91 %) avaient déjà reçu un traitement antalgique et 42 %, un traitement par antalgique de palier III avant la prise de tapentadol LP. Les principaux motifs d'instauration de traitement par tapentadol LP ont été : une douleur insuffisamment contrôlée (85 %) ou une qualité de vie insuffisante (64 %). D'autres motifs ont été rapportés tels qu'une tolérance insuffisante (26%). La dose moyenne de tapentadol LP était de 132 mg à l'initiation, 204 mg à la fin de la titration et 227 mg après 3 mois d'observation. La durée moyenne de traitement a été de $81,3 \pm 37,1$ jours.

Après 3 mois de traitement, l'intensité de la douleur a été réduite de 2,4 points (sur l'échelle NRS à 11 points) par rapport à l'instauration (6,8 points versus 4,4 points à 3 mois). Environ 38 % des patients ont rapporté une réduction de la douleur d'au moins 50 % et 38 % ont atteint leur objectif d'intensité de la douleur de $3,0 \pm 1,3$ déterminé à l'instauration.

Après 12 mois de traitement, 80 % patients restaient dans la cohorte. Les données n'étant disponibles que chez 40 % des patients, elles ne peuvent être prises en compte.

²⁰ Strick V, Management of severe chronic pain with Tapentadol prolonged release – long terme data from pain specialists, *Curr Med Res Opin* 2014 ; 30 :2085-92

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

▸ Etude KF5503/60

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de l'étude ont été la fatigue, les nausées, les vertiges et la constipation (cf Tableau 4). Ces données suggèrent que les constipations et vomissements étaient plus fréquents sous oxycodone/naloxone LP que sous tapentadol LP.

Les événements indésirables sont principalement survenus durant la phase de titration.

Cinq événements indésirables graves ont été rapportés dont 3 événements indésirables dans le groupe tapentadol LP (un décollement de la rétine pendant la phase de titration, une trachéobronchite et une protrusion d'un disque intervertébral pendant la phase d'entretien) qui ont été considérés comme non liés au traitement.

Tableau 4. Principaux événements indésirables survenus durant les différentes phases de traitement

Phases de traitement	Evénements indésirables	Tapentadol LP (n=130)	Oxycodone/naloxone LP (n=128)
		N (%)	N (%)
Phase de titration (semaine 1 à 3)	Fatigue	39 (30,0)	30 (23,4)
	Nausées	28 (21,5)	23 (18,0)
	Vertige	22 (16,9)	22 (17,2)
	Constipation	16 (12,3)	33 (25,8)
	Vomissements	9 (6,9)	21 (16,4)
	Céphalées	9 (6,9)	5 (3,9)
	Sécheresse buccale	8 (6,2)	7 (5,5)
	Prurit	7 (5,4)	11 (8,6)
	Hyperhidrose	7 (5,4)	10 (7,8)
Phase d'entretien (semaine 4 à 12)	Rhinopharyngite	6 (6,0)	3 (4,8)

9.2.2 Autres données

Le laboratoire a fourni les données de tolérance suivantes :

- les données issues des PSUR et PBRER couvrant la période du 10 août 2010 au 20 mai 2016.
- une analyse des données reçues au cours de la période couvrant le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (du 21 mai 2015 au 20 mai 2016) n'ayant identifié aucun nouveau risque.
- les données issues de la méta-analyse de la Cochrane Collaboration, sur les critères secondaires de tolérance.

Depuis la dernière évaluation par la Commission, le RCP n'a pas été modifié.

9.2.3 Plan de gestion des risques

Pour rappel, PALEXIA LP fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) afin de contrôler certains aspects liés à la sécurité d'emploi. Les risques suivis (version du 26/09/2016) sont :

- Risques importants identifiés : abus d'utilisation et dépendance, convulsions, surdosage ;
- Risques importants potentiels : utilisation hors AMM chez l'enfant, erreurs médicamenteuses potentielles, exposition accidentelle, détournement de médicament, syndrome sérotoninergique en cas d'utilisation avec des médicaments sérotoninergiques, idées et comportements suicidaires ;
- Information manquante : utilisation chez l'enfant, utilisation en cours de grossesse.

9.2.4 Potentiel d'abus et de dépendance

Pour rappel, selon la Commission nationale des stupéfiants de l'ANSM²¹ :

« D'après les données issues des tests expérimentaux d'évaluation de l'abus et de la dépendance chez l'animal et des études cliniques chez l'Homme, le tapentadol est un agoniste opioïde possédant un potentiel d'abus et de dépendance ainsi qu'un potentiel d'usage détourné à des fins psychoactives qui pourrait être majoré en raison de son faible effet émétique.

La forte solubilité dans l'eau de la poudre de chlorhydrate de tapentadol augmente le risque de détournement de la voie d'administration par voie parentérale, majorant ainsi les risques d'abus et d'intoxication ». Compte tenu de ces éléments, PALEXIA LP est inscrit sur la liste des stupéfiants.

En 2014, le Comité d'Experts de l'OMS de la pharmacodépendance²² a mentionné le fait que les données actuellement disponibles suggèrent un potentiel d'abus avec le tapentadol LP similaire à celui retrouvé avec les autres produits actuellement sur le marché tels que l'hydromorphone, l'oxycodone et la morphine. Les experts ont conclu que le tapentadol ne doit pas être mis sous contrôle international, mais soit maintenu sous surveillance du fait de l'insuffisance de données concernant l'abus, la dépendance et le risque de santé publique.

09.3 Résumé & discussion

La demande de réévaluation du SMR et de l'ASMR dans le traitement des douleurs chroniques sévères non neuropathiques non cancéreuses repose principalement sur les données issues d'une étude de phase IIIb/IV (KF5503/60) et les données des quatre études de phase III préalablement évaluées et regroupées dans une méta-analyse réalisée par la Cochrane Collaboration

Dans l'étude KF5503/60, l'efficacité et la tolérance du tapentadol LP ont été comparées à celles de l'oxycodone/naloxone LP dans les douleurs chroniques sévères d'origine non cancéreuse réalisée chez des patients atteints de lombalgie chronique sévère incontrôlée avec une composante neuropathique et prétraités par antalgiques non-opioïdes. (n=258). Les patients ont été randomisés en deux groupes : tapentadol LP (50 mg à 250 mg x2/j, n=n) et oxycodone/naloxone LP (10 mg/5 mg à 40 mg/20 mg x2/j voire 50 mg/20mg x2/j).

Plus de la moitié des patients avaient un diagnostic de radiculopathie lombaire à l'origine de la douleur chronique sévère (58%). Environ 75% des patients avaient une douleur liée à une composante neuropathique probable.

Après imputation des données manquantes avec la méthode LOCF, la non-infériorité du tapentadol LP par rapport à l'oxycodone/naloxone LP a été démontrée après 12 semaines de traitement dont 3 semaines de titration, selon les conditions statistiques prédéfinies, en population per protocole et confirmé en population ITT, sur les deux co-critères principaux, à savoir :

- la réduction du score moyen d'intensité de la douleur NRS-3 avec une variation moyenne de -1,0 (IC 95 % [-1,8 ; -0,3] ; p<0,001)

- la diminution moyenne du score PAC-SYM avec une variation moyenne de -0,07 (IC 95 % [-0,262 ; -0,118] ; p<0,001).

La supériorité du tapentadol LP versus oxycodone/naloxone LP n'a été démontrée que sur la réduction du score moyen d'intensité de la douleur NRS-3.

En termes de qualité de vie, peu de différences ont été constaté sur la variation des scores entre la randomisation et la fin de la phase d'entretien comparativement à l'oxycodone/naloxone LP. L'incapacité fonctionnelle spécifique de la lombalgie (score ODI, RMDQ...) n'a pas été évaluée au cours de cette étude.

²¹ Addendum au compte rendu de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 22 octobre 2009. Disponible sur :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/791647d194e3863efd4dab03655391f5.pdf

²² World Health Organization, WHO Expert Committee on Drug Dependence - Thirty-sixth report. WHO Technical Report Series 991, 2015. Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21771en/s21771en.pdf>

Il est à noter que 66 % des patients du groupe tapentadol LP et 38 % des patients du groupe oxycodone/naloxone LP ont terminé l'étude.

La méta-analyse réalisée par la *Cochrane Collaboration* a inclus quatre études cliniques randomisées comparatives ayant déjà fait l'objet d'une évaluation par la Commission et représentant 4 094 patients au total. Les données groupées suggéraient à 12 semaines une réduction de la douleur moyenne de 0,56 point pour les patients traités par tapentadol LP par rapport au placebo et de 0,24 point par rapport à l'oxycodone LP.

En termes de tolérance, les données issues de l'étude KF5503/60 suggèrent une fréquence moindre d'effets indésirables gastro-intestinaux (constipation et vomissements) sous tapentadol LP que sous oxycodone/naloxone LP en particulier pendant la période de titration.

Les principaux effets indésirables avec le tapentadol LP dans l'étude clinique KF5503/60 ont été similaires à ceux des autres antalgiques opioïdes, en particulier des troubles digestifs (nausées, constipation) et des troubles neurologiques (vertiges, fatigue).

L'ensemble des données fournies ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu du tapentadol.

En 2014, le Comité d'Experts de l'OMS de la pharmacodépendance²³ a mentionné le fait que les données actuellement disponibles suggèrent un potentiel d'abus avec le tapentadol LP similaire à celui retrouvé avec les autres produits actuellement sur le marché tels que l'hydromorphone, l'oxycodone et la morphine. Les experts ont conclu que le tapentadol LP ne doit pas être mis sous contrôle international, mais soit maintenu sous surveillance du fait de l'insuffisance de données concernant l'abus, la dépendance et le risque de santé publique.

Par ailleurs, le tapentadol LP possède un potentiel d'abus et de dépendance et est inscrit sur la liste des stupéfiants.

Remarques

L'étude KF5503/60 ayant démontré la non-infériorité à 12 semaines du tapentadol LP par rapport à l'oxycodone/naloxone LP en termes d'efficacité sur le score de douleur et de tolérance du tapentadol LP, digestive notamment, présente de nombreuses limites :

- le caractère en ouvert de l'étude alors qu'il était possible de faire une étude en double-aveugle ;
- l'utilisation des traitements de façon sous-optimale ; en effet, la posologie maximale utilisée dans le groupe comparateur était plus faible que celle préconisée dans le RCP ;
- le nombre d'arrêts de traitement a été plus important sous oxycodone/naloxone LP que sous tapentadol LP avec plus de la moitié d'arrêts en cours d'étude ;
- la durée de l'étude de 12 semaines ne permet pas d'évaluer l'efficacité à long terme du tapentadol LP.

Les résultats en termes de réduction de la douleur par rapport au placebo et à l'oxycodone issues de la méta-analyse Cochrane, jugés modestes, sont à interpréter avec prudence, du fait de l'hétérogénéité des données. De plus, il est notable que près de 20 % des patients inclus dans ces études avaient des douleurs qualifiées de modérées.

Compte tenu de ces limites méthodologiques, la transposabilité de ces données reste difficile.

Prenant en compte l'absence de données d'efficacité robustes, le potentiel d'abus et de dépendance, et les données de qualité de vie, PALEXIA LP n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

²³ World Health Organization, WHO Expert Committee on Drug Dependence - Thirty-sixth report. WHO Technical Report Series 991, 2015. Disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21771en/s21771en.pdf>

09.4 Programme d'études

Dans le cadre du Plan de Gestion des Risques, l'étude TUSC (French Tapentadol prolonged release Utilisation Study Cohort), étude observationnelle d'utilisation de tapentadol LP, sera mise en place suite à la commercialisation de PALEXIA LP.

L'étude KF5503/66, actuellement en cours, évalue l'efficacité et la tolérance de tapentadol LP versus morphine LP chez des patients âgés de 6 à 17 ans souffrant de douleur chronique nécessitant un traitement opioïde. Les autres essais cliniques chez l'enfant et le jeune adulte concernent le traitement des douleurs aiguës post-opératoires et des douleurs chroniques liées ou non à un cancer.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le choix d'un antalgique dépend de l'intensité de la douleur, de son origine et de son caractère aigu ou chronique.

Les médicaments antalgiques sont classiquement hiérarchisés en trois paliers en fonction du niveau de leur puissance antalgique respective⁵:

- les antalgiques de niveau 1, non opioïdes (non morphiniques) ;
- les antalgiques de niveau 2, opioïdes faibles (morphiniques faibles) ;
- les antalgiques de niveau 3, opioïdes forts (morphiniques forts), sont de trois types : les agonistes purs (morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone), les agonistes partiels (buprénorphine) et les agonistes-antagonistes (nalbuphine, pentazocine).

La place des opioïdes forts suivants a fait l'objet d'une réévaluation par la Commission dans la prise en charge des douleurs chroniques non neuropathiques et non cancéreuses^{6,7,8,9}. La Commission a conclu de la façon suivante :

« Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de douleur rebelle sévère, 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 et 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. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

En l'absence de données cliniques, les opioïdes forts n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose digitale.

Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, en cas de douleur rebelle sévère et 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. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

En dehors des douleurs rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus, les opioïdes forts n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite. »

Place de PALEXIA dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu de l'absence de données d'efficacité robustes, du potentiel d'abus et de dépendance, d'une efficacité cliniquement peu pertinente, et de l'existence d'alternatives adaptées à la prise en charge de la douleur, la Commission considère que les spécialités PALEXIA LP n'ont pas de place

dans le traitement des douleurs chroniques sévères non cancéreuses non neuropathiques de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► Les douleurs chroniques, définies par une durée de plus de 3 mois, non cancéreuses et non neuropathiques, sont essentiellement d'origine rhumatologique. Si elles se caractérisent en général par des douleurs modérées, elles peuvent parfois conduire à des douleurs sévères ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients, voir à un véritable handicap. Elles peuvent également avoir un impact psychologique, particulièrement lorsqu'elles sont intenses et/ou chroniques, provoquant une anxiété voire une dépression.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

► Au vu des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible et mal démontré, dans les modèles de douleurs chroniques non cancéreuses non neuropathiques.

► Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les autres antalgiques opioïdes.

► Les spécialités PALEXIA LP n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la pathologie,
- sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié : données d'efficacité cliniquement peu pertinente et de tolérance issues d'une étude en ouvert réalisée chez des patients atteints de lombalgie chronique sévère incontrôlée avec une composante neuropathique et prétraités par antalgiques non-opioïdes, et de leurs limites en termes d'interprétation et de transposabilité des résultats,
- du potentiel d'abus et de dépendance,
- de l'absence de démonstration pertinente d'un impact sur la qualité de vie,

Un impact négatif sur la santé publique ne peut être exclu pour le médicament PALEXIA LP.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PALEXIA LP est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des douleurs chroniques sévères non cancéreuses non neuropathiques de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

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