

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 février 2017

*fentanyl***DUROGESIC 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique**

B/5 (CIP : 34009 369 851 5 5)

DUROGESIC 25 microgrammes/heure, dispositif transdermique

B/5 (CIP : 34009 342 383 0 7)

DUROGESIC 50 microgrammes/heure, dispositif transdermique

B/5 (CIP : 34009 342 384 7 5)

DUROGESIC 75 microgrammes/heure, dispositif transdermique

B/5 (CIP : 34009 342 385 3 6)

DUROGESIC 100 microgrammes/heure, dispositif transdermique

B/5 (CIP : 34009 342 387 6 5)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	N02AB03 (Dérivés de la phénylpipéridine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Chez l'adulte : DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères, qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. Chez l'enfant : DUROGESIC est indiqué dans le traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez les enfants à partir de 2 ans recevant des analgésiques opioïdes. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	(procédures nationales) DUROGESIC 25, 50, 75, 100 µg/heure : 17/02/1997 DUROGESIC 12 µg/heure : 17/11/2005 Rectificatifs le 14/10/2011 et le 09/12/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Délivrance fractionnée de 14 jours Prescription limitée à 4 semaines Stupéfiants
Classification ATC	2013 L Système nerveux L04 Analgésiques L04A Opioïdes L04AB Dérivés de la phénylpipéridine L04AB06 fentanyl

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 15/03/2011 (JO du 03/03/2011).

Dans le dernier avis de renouvellement d'inscription du 15/12/2010, la Commission a considéré que le SMR de DUROGESIC était :

- important dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables ;
- 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 et, de l'absence de donnée dans les autres modèles de douleurs non cancéreuses.

Le 19/03/2014, la Commission de la transparence a décidé de réévaluer le service médical rendu des opioïdes forts indiqués dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques pour lesquels elle n'avait pas émis d'avis spécifique dans ces indications¹.

Le champ des indications retenues étaient notamment les douleurs rhumatologiques dans le contexte des lombalgies et de l'arthrose. Les douleurs post-opératoires modérées à sévères et les douleurs aiguës de type coliques néphrétiques étaient exclues du champ de la réévaluation.

Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

- 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.

¹ Avis CT de réévaluation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses non neuropathiques du 19/03/2014. www.has-sante.fr

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Chez l'adulte

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

Chez l'enfant

DUROGESIC est indiqué dans le traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez les enfants à partir de 2 ans recevant des analgésiques opioïdes. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Aucune nouvelle étude clinique n'a été conduite par le laboratoire.

04.2 Effets indésirables

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : Rectificatif du 9 décembre 2014 suite aux recommandations du « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee » (PRAC) sur le risque d'exposition accidentelle par transfert du patch : mise à jour des rubriques 4.4 (Mises en garde et précautions particulières d'emploi) et 6.6 (Précautions particulières d'élimination et de manipulation) ainsi que de la rubrique 4.8 (Effets indésirables) pour ajouter le paragraphe « Déclaration des effets indésirables suspectés » conformément à la réglementation pharmacovigilance en vigueur.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu du fentanyl transdermique.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2016), DUROGESIC a fait l'objet de 458 194 prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathiques persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques

Les référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support, plus récents, recommandent l'utilisation des opioïdes forts agonistes purs pour la prise en charge des douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse : morphine, oxycodone et hydromorphone². Le fentanyl intervient dans le traitement des accès paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique.

D'après la dernière mise à jour des recommandations de l'association européenne de soins palliatifs (EAPC)³, les formes transdermiques peuvent être une alternative aux formes orales pour certains patients (en particulier les patients ne pouvant avaler).

Dans le cadre des douleurs cancéreuses de type neuropathique, la morphine est préconisée en cas de contre-indication ou d'échec à l'une des classes thérapeutiques de première intention utilisées en monothérapie ou en association (tricycliques, lidocaïne, gabapentine).

² AFSOS. Prise en charge de la douleur chez l'adulte. Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support. Version validée du 7 Décembre 2012. Accessible à l'adresse : http://www.afsos.org/IMG/pdf/DOULEUR_J2R_2012_12_06_-07.pdf

³ Caraceni A et col. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012 ; 13 : e58-68.

4.4.2 Douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques intenses ou rebelles aux autres analgésiques

Dans le cadre de la réévaluation du 19/03/2014, les conclusions de la Commission ont été les suivantes¹ :

« Les spécialités à base d'opioïdes forts concernées par la présente réévaluation 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.

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 spécialités à base d'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 spondyloarthrite. »

Depuis la réévaluation de 2014, la société française d'évaluation et de traitement de la douleur (SFETD) a publié des recommandations sur l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse⁴.

Les opioïdes forts ont montré une efficacité modérée dans le soulagement des douleurs chroniques non cancéreuses dans les étiologies suivantes :

- les douleurs arthrosiques des membres inférieurs ;
- les lombalgies chroniques réfractaires (discopathie dégénérative, spondylolisthésis, hernie discale ou canal lombaire étroit) ;
- les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales.

Il est recommandé de les envisager comme une possibilité thérapeutique dans ces trois situations, sous réserve impérative de respecter les recommandations d'utilisation.

Il est recommandé d'introduire les opioïdes forts uniquement après :

1. Un diagnostic précis de l'étiologie des douleurs chroniques.
2. Echec des traitements médicamenteux recommandés en première intention donnés aux doses maximum efficaces tolérées.
3. Prise en charge globale du patient comprenant au minimum une prise charge psychologique chez les patients présentant une comorbidité dépressive ou anxieuse, une prise en charge sociale, professionnelle et rééducative pour les douleurs arthrosiques et les lombalgies chroniques.
4. Décision et objectifs partagés avec le patient qui est informé des bénéfices attendus et des événements indésirables encourus devant s'intégrer dans un contrat de soin entre le médecin prescripteur et le patient.

Il n'est pas recommandé d'utiliser un opioïde fort plus qu'un autre.

⁴ SFETD. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique
Avis 1 modifié le 14/03/2017

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, d'après les conclusions de son avis précédent du 15/12/2010 et de l'avis du 19/03/2014 :

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Douleurs d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux autres analgésiques

- ▶ Les douleurs d'origine cancéreuse sont souvent sévères et ont un impact majeur sur la qualité de vie du patient. Les douleurs neuropathiques ont un retentissement important (fatigue, anxiété, dépression) à l'origine d'une altération de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités sont un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.
- ▶ Il existe des alternatives du même palier III.
- ▶ Ces spécialités constituent un traitement de première intention lorsqu'un antalgique de palier III est nécessaire et que la voie orale n'est pas contre-indiquée. Il est conseillé d'initier le traitement avec une forme de morphine à libération immédiate avant d'avoir recours à une forme de morphine à libération prolongée. Les spécialités DUROGESIC ne sont pas des traitements d'urgence des accès douloureux.

5.1.2 Douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques intenses ou rebelles aux autres analgésiques

- ▶ 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 sont un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modeste.
- ▶ Ces spécialités 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 des opioïdes forts 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. 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 spécialités à base d'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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUROGESIC est :

► Important dans la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathique persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques

► 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.

► 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.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

► la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathique persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques

► 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.

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

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités,
- aux génériques de DUROGESIC.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 février 2017

*fentanyl***DUROGESIC 12 microgrammes/heure, dispositif transdermique**

B/5 (CIP : 34009 369 851 5 5)

DUROGESIC 25 microgrammes/heure, dispositif transdermique

B/5 (CIP : 34009 342 383 0 7)

DUROGESIC 50 microgrammes/heure, dispositif transdermique

B/5 (CIP : 34009 342 384 7 5)

DUROGESIC 75 microgrammes/heure, dispositif transdermique

B/5 (CIP : 34009 342 385 3 6)

DUROGESIC 100 microgrammes/heure, dispositif transdermique

B/5 (CIP : 34009 342 387 6 5)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	N02AB03 (Dérivés de la phénylpipéridine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« Chez l'adulte : DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères, qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.</p> <p>Chez l'enfant : DUROGESIC est indiqué dans le traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez les enfants à partir de 2 ans recevant des analgésiques opioïdes. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	(procédures nationales) DUROGESIC 25, 50, 75, 100 µg/heure : 17/02/1997 DUROGESIC 12 µg/heure : 17/11/2005 Rectificatifs le 14/10/2011 et le 09/12/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Délivrance fractionnée de 14 jours Prescription limitée à 4 semaines Stupéfiants
Classification ATC	2013 L Système nerveux L04 Analgésiques L04A Opioïdes L04AB Dérivés de la phénylpipéridine L04AB06 fentanyl

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 15/03/2011 (JO du 03/03/2011).

Dans le dernier avis de renouvellement d'inscription du 15/12/2010, la Commission a considéré que le SMR de DUROGESIC était :

- important dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables ;
- 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 et, de l'absence de donnée dans les autres modèles de douleurs non cancéreuses.

Le 19/03/2014, la Commission de la transparence a décidé de réévaluer le service médical rendu des opioïdes forts indiqués dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques pour lesquels elle n'avait pas émis d'avis spécifique dans ces indications¹.

Le champ des indications retenues étaient notamment les douleurs rhumatologiques dans le contexte des lombalgies et de l'arthrose. Les douleurs post-opératoires modérées à sévères et les douleurs aiguës de type coliques néphrétiques étaient exclues du champ de la réévaluation.

Les conclusions de la Commission ont été les suivantes :

- 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.

¹ Avis CT de réévaluation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses non neuropathiques du 19/03/2014. www.has-sante.fr

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Chez l'adulte

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

Chez l'enfant

DUROGESIC est indiqué dans le traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez les enfants à partir de 2 ans recevant des analgésiques opioïdes. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Aucune nouvelle étude clinique n'a été conduite par le laboratoire.

04.2 Effets indésirables

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : Rectificatif du 9 décembre 2014 suite aux recommandations du « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee » (PRAC) sur le risque d'exposition accidentelle par transfert du patch : mise à jour des rubriques 4.4 (Mises en garde et précautions particulières d'emploi) et 6.6 (Précautions particulières d'élimination et de manipulation) ainsi que de la rubrique 4.8 (Effets indésirables) pour ajouter le paragraphe « Déclaration des effets indésirables suspectés » conformément à la réglementation pharmacovigilance en vigueur.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu du fentanyl transdermique.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2016), DUROGESIC a fait l'objet de 458 194 prescriptions.

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathiques persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques

Les référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support, plus récents, recommandent l'utilisation des opioïdes forts agonistes purs pour la prise en charge des douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse : morphine, oxycodone et hydromorphone². Le fentanyl intervient dans le traitement des accès paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique.

D'après la dernière mise à jour des recommandations de l'association européenne de soins palliatifs (EAPC)³, les formes transdermiques peuvent être une alternative aux formes orales pour certains patients (en particulier les patients ne pouvant avaler).

Dans le cadre des douleurs cancéreuses de type neuropathique, la morphine est préconisée en cas de contre-indication ou d'échec à l'une des classes thérapeutiques de première intention utilisées en monothérapie ou en association (tricycliques, lidocaïne, gabapentine).

² AFSOS. Prise en charge de la douleur chez l'adulte. Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support. Version validée du 7 Décembre 2012. Accessible à l'adresse : http://www.afsos.org/IMG/pdf/DOULEUR_J2R_2012_12_06_-07.pdf

³ Caraceni A et col. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012 ; 13 : e58-68.

4.4.2 Douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques intenses ou rebelles aux autres analgésiques

Dans le cadre de la réévaluation du 19/03/2014, les conclusions de la Commission ont été les suivantes¹ :

« Les spécialités à base d'opioïdes forts concernées par la présente réévaluation 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.

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 spécialités à base d'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 spondyloarthrite. »

Depuis la réévaluation de 2014, la société française d'évaluation et de traitement de la douleur (SFETD) a publié des recommandations sur l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse⁴.

Les opioïdes forts ont montré une efficacité modérée dans le soulagement des douleurs chroniques non cancéreuses dans les étiologies suivantes :

- les douleurs arthrosiques des membres inférieurs ;
- les lombalgies chroniques réfractaires (discopathie dégénérative, spondylolisthésis, hernie discale ou canal lombaire étroit) ;
- les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales.

Il est recommandé de les envisager comme une possibilité thérapeutique dans ces trois situations, sous réserve impérative de respecter les recommandations d'utilisation.

Il est recommandé d'introduire les opioïdes forts uniquement après :

1. Un diagnostic précis de l'étiologie des douleurs chroniques.
2. Echec des traitements médicamenteux recommandés en première intention donnés aux doses maximum efficaces tolérées.
3. Prise en charge globale du patient comprenant au minimum une prise charge psychologique chez les patients présentant une comorbidité dépressive ou anxieuse, une prise en charge sociale, professionnelle et rééducative pour les douleurs arthrosiques et les lombalgies chroniques.
4. Décision et objectifs partagés avec le patient qui est informé des bénéfices attendus et des événements indésirables encourus devant s'intégrer dans un contrat de soin entre le médecin prescripteur et le patient.

Il n'est pas recommandé d'utiliser un opioïde fort plus qu'un autre.

⁴ SFETD. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte
HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique
Avis 1

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, d'après les conclusions de son avis précédent du 15/12/2010 et de l'avis du 19/03/2014 :

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Douleurs d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux autres analgésiques

- ▶ Les douleurs d'origine cancéreuse sont souvent sévères et ont un impact majeur sur la qualité de vie du patient. Les douleurs neuropathiques ont un retentissement important (fatigue, anxiété, dépression) à l'origine d'une altération de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités sont un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.
- ▶ Il existe des alternatives du même palier III.
- ▶ Ces spécialités constituent un traitement de première intention lorsqu'un antalgique de palier III est nécessaire et que la voie orale n'est pas contre-indiquée. Il est conseillé d'initier le traitement avec une forme de morphine à libération immédiate avant d'avoir recours à une forme de morphine à libération prolongée. Les spécialités DUROGESIC ne sont pas des traitements d'urgence des accès douloureux.

5.1.2 Douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques intenses ou rebelles aux autres analgésiques

- ▶ 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 sont un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modeste.
- ▶ Ces spécialités 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 des opioïdes forts 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. 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 spécialités à base d'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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DUROGESIC est :

► Important dans la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathique persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques

► 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.

► 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.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

► la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathique persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques

► 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.

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

► **Conditionnements :**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 décembre 2010

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 15 mars 2006 par arrêté du 31 janvier 2008

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

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

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

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

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

Laboratoire JANSSEN CILAG SA

fentanyl

Code ATC : N02AB03

Liste des stupéfiants (Règle des 28 jours). Délivrance fractionnée en 2 fois

Date de l'AMM : 17 février 1997 (25, 50, 75 et 100 µg/heure)
17 novembre 2005 (12 µg/heure)

Date de l'extension d'indication dans la douleur non cancéreuse :
10/03/2008 : DUROGESIC 25 et 100 µg/heure
11/03/2008 : DUROGESIC 12, 50 et 75 µg/heure

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

Indications thérapeutiques :

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

Pour rappel, l'indication remboursable de ces spécialités est restreinte au : « traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables ».

Posologie: cf. R.C.P.

Actualisation des données disponibles :

Efficacité et Tolérance :

Le laboratoire a fourni les résultats d'une nouvelle étude prospective ouverte réalisée en Turquie ayant évalué l'efficacité, la tolérance et la commodité d'utilisation des patchs de fentanyl. Quarante deux (42) patients âgés en moyenne de 55,1 ans souffrant de douleur cancéreuse ont été suivis pendant 28 jours. 44,6% des patients avaient déjà reçu des opioïdes faibles (tramadol ou codéine), 21,2% des opioïdes forts et 40% n'avaient jamais reçu de traitement par opioïdes (ce qui est contraire aux recommandations de bon usage du DUROGESIC formulées par la Commission de la Transparence dans ses avis. En effet, ces spécialités ne doivent être utilisées qu'en deuxième intention lorsque la douleur est stable et la dose de morphine efficace connue).

Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours par morphine orale, codéine et tramadol. Du fait de la méthodologie de cette étude (non comparative), il n'est pas possible de préciser la quantité d'effet du DUROGESIC dans la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse.

Les effets indésirables rapportés étaient principalement digestifs : nausées (70 patients), vomissements (41 patients), constipation (38 patients). 4 décès ont été rapportés au cours du suivi mais aucun lien n'a été établi avec le fentanyl.

Les données de pharmacovigilance (PSUR de mai 2009 à avril 2010) ont été prises en compte, aucun signal particulier n'a été identifié.

Données d'utilisation :

Selon les données IMS (cumul mobile annuel printemps 2010), il a été observé 105 000 prescriptions de DUROGESIC (tous dosages confondus) dont 34,5% concernaient le dosage à 25 µg/h. La durée moyenne de prescription était comprise entre 22 et 24 jours.

Réévaluation du 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.

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 dans 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.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention qui ne sont adaptées que dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

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.
- **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 et, de l'absence de donnée dans les autres modèles de douleurs non cancéreuses.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux 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%



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

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'Évaluation Médicale, Économique 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 soigneuse 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 phénylpiperidine
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 précédant 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.

Traitement: 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 débiter 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 ± 0,4	-2,4 ± 0,4	0,009
- douleur	-1,5 ± 0,1	-0,8 ± 0,1	0,001
- raideur	-1,4 ± 0,2	-0,9 ± 0,2	NS
- incapacité fonctionnelle	-1,1 ± 0,1	-0,7 ± 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 débiter 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 débiter 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 débiter 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</u> (Score d'EVA)	n=279	n=184	
Analyse PP			
- 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	
Analyse ITT			
- 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 5).

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 repose 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 vu 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 nyctéméral 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 ».



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 février 2008

DUROGESIC 12 microgrammes/heure (2,1 mg/5,25 cm²), dispositif transdermique
Boîte de 5 sachets – Code CIP : 369 851-5

DUROGESIC 25 microgrammes/heure (4,2 mg/10,5 cm²), dispositif transdermique
Boîte de 5 sachets – Code CIP : 342 383-0

DUROGESIC 50 microgrammes/heure (8,4 mg/21 cm²), dispositif transdermique
Boîte de 5 sachets – Code CIP : 342 384-7

DUROGESIC 75 microgrammes/heure (12,6 mg/31,5 cm²), dispositif transdermique
Boîte de 5 sachets – Code CIP: 342 385-3

DUROGESIC 100 microgrammes/heure (16,8 mg/42 cm²), dispositif transdermique
Boîte de 5 sachets – Code CIP: 342 387-6

Laboratoires JANSSEN CILAG SA

fentanyl

Liste des stupéfiants (Règle des 28 jours), Délivrance fractionnée en 2 fois

Date de l'AMM : 17 février 1997 (25,50, 75 et 100 µg/h), 17 novembre 2005 (12 µg/h)
(procédure nationale)

Rectificatif d'AMM : 04 avril 2007 (objet de la présente demande)

Motif de la demande : examen de la modification de la posologie permettant l'utilisation chez l'enfant de 2 à 16 ans.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fentanyl

1.2. Indications

« DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables. »

1.3. Posologie

Chez l'adulte (non modifié, cf. RCP)

Nouveau schéma posologique faisant l'objet de la demande :

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 le retirer.

Posologie

DUROGESIC ne doit être administré qu'aux enfants âgés de 2 à 16 ans tolérant les opioïdes 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 ci-dessous, fournie à titre indicatif :

Doses de DUROGESIC recommandées à titre indicatif en fonction des doses de morphine/24 heures :

	Voie orale Dose de morphine/24 h (mg/j)	DUROGESIC [®] Dispositif transdermique (microgrammes/h)
Chez l'enfant ²	30-44	12
	45-134	25

¹ Dans les études cliniques, ces intervalles de dose de morphine orale ont été utilisés comme base de conversion à DUROGESIC.

² La conversion de doses de DUROGESIC supérieures à 25 µg/h est la même chez les adultes et chez les enfants

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, 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 12µg/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 ni 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 12h suivantes, ces antalgiques pourront être utilisés en fonction des besoins du patient.

Le pic des concentrations plasmatiques en fentanyl apparaissant après 12 à 24h de traitement, une surveillance de la survenue des effets indésirables, en particulier bradycardie et bradypnée et hypoventilation, est recommandée pendant au moins 48h après instauration 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 (2007)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Il n'existe pas d'autre dispositif transdermique d'opioïde fort à libération prolongée ayant l'AMM chez l'enfant.

Les médicaments comparables sont constitués par les antalgiques opioïdes forts à libération prolongée indiqués chez l'enfant :

Spécialités	RCP concernant l'utilisation chez l'enfant
MOSCONTIN L.P. 10, 30, 60, 100 et 200 mg (sulfate de morphine), comprimés enrobés à libération prolongée.	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans (car la prise de comprimé nécessite la maîtrise du carrefour oropharyngé).
SKENAN L.P. 10, 30, 60, 100 et 200 mg (sulfate de morphine), microgranules à libération prolongée en gélules	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 mois .
SOPHIDONE L.P. 4, 8, 16 et 24 mg (chlorhydrate d'hydromorphone), gélules à libération prolongée.	Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine. Enfant de 7 à 15 ans : en raison de données cliniques et précliniques insuffisantes, l'utilisation d'hydromorphone ne doit être envisagée que de manière exceptionnelle, et sous surveillance médicale attentive.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antalgiques opioïdes forts (palier III de la stratégie de l'OMS dans la prise en charge de la douleur cancéreuse par excès de nociception).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

La validation du schéma posologique chez l'enfant de 2 à 16 ans repose sur trois études cliniques non comparatives. L'objectif principal de ces études n'était pas de démontrer l'efficacité du DUROGESIC (fentanyl) mais de s'assurer de sa sécurité d'emploi dans la population pédiatrique. Aucune analyse statistique formelle n'a été effectuée.

Les études comportaient 2 périodes : une première période de traitement de 15 jours avec évaluation de la douleur suivie d'une période d'extension (de 3 mois à 1an) qui évaluait la tolérance et/ou la qualité de vie.

➤ **Etude Hunt et al 2001¹**

Cette étude a inclus 41 enfants de 2 à 18 ans précédemment traités par une dose stable de morphine orale (≥ 30 mg/j) pour des douleurs associées à un cancer ou à une autre maladie menaçant le pronostic vital.

Les patients ont été traités par fentanyl transdermique à une dose médiane à J15 de 75 μ g/h (de 25 à 250 μ g/h).

Le critère principal d'efficacité était l'évaluation de l'efficacité du traitement par le patient (ou les parents) à l'aide d'une échelle verbale à 4 points à J15 ou à l'arrêt du traitement.

Résultats :

Sur les 41 patients inclus, 26 ont effectivement été traités pendant 15 jours, 7 sont décédés en raison de la progression de la maladie et 8 ont été sevrés en raison d'effets indésirables, d'une réponse insuffisante ou de la nécessité d'un traitement opioïde par voie parentérale.

A J15 ou lors du sevrage, le traitement fentanyl transdermique a été considéré comme « bon ou très bon » par 75% (27/36) des patients.

➤ **Etude Finkel et al 2005² (FEN-USA-87)**

Cette étude a inclus 199 enfants de 2 à 16 ans traités par des opioïdes en continu depuis au moins 7 jours pour des douleurs chroniques et recevant une dose ≥ 30 mg/j le jour précédent l'inclusion (132 patients avaient un cancer). Les patients ont été traités par fentanyl transdermique à une dose médiane initiale de 25 μ g/h (de 12,5 à 175 μ g/h).

Parmi les critères d'efficacité évalués figuraient : l'évaluation globale du traitement de la douleur par les parents à J1 et à J16 utilisant une échelle à 4 points (faible, passable, bonne ou très bonne), l'évolution de l'intensité de la douleur par les enfants (à partir de 6 ans) à l'aide d'une échelle visuelle analogique (de 0 à 10) et par les parents/soignants à l'aide d'une échelle numérique de l'intensité de la douleur (de 0 à 10). Aucun critère principal d'évaluation n'a été défini.

¹ Hunt A., Goldman A., Devine T., et al Transdermal fentanyl for pain relief in a paediatric palliative care population. Palliative Medicine 2001; 15(5) : 405-412

² Finkel J., Finley A., Gresco C., et al Transdermal fentanyl in the management of children with chronic severe pain. Cancer, 2005; 104(12) : 2847-2857

Résultats :

Pendant la première période de l'étude (15 jours), sur les 199 patients inclus, 173 patients ont été traités pendant 15 jours, 6 sont décédés, 6 ont arrêté l'étude pour des effets indésirables et 14 pour des raisons diverses (retrait de consentement, mauvaise observance, analgésie inadéquate).

Parmi les 130 sujets ayant participé à la période d'extension, 104 ont arrêté leur traitement (dont 21 sujets pour décès, 13 pour non éligibilité pour la poursuite de l'étude, 11 pour événements indésirables, 9 pour retrait du consentement, 7 pour réponse insuffisante, et 42 pour raisons diverses).

Concernant l'évaluation globale du traitement de la douleur par les parents :

- 37,2% (54/145) ont évalué le traitement antalgique comme « faible ou passable » à J1 sont passés à une évaluation « bonne ou très bonne » à J16 ;
- 50,3% (73/145) ont jugé l'effet du traitement stable entre J1 et J16, de niveau « bon ou très bon » ;
- 9,7% (14/145) ont jugé l'effet du traitement stable entre J1 et J16 , de niveau « faible ou passable » ;
- 2,7% (4/145) ont vu leur situation se dégrader.

Selon l'évaluation des enfants de plus de 6 ans, l'intensité de la douleur est passée de $3,7 \pm 0,26$ à $3,1 \pm 0,26$ entre J1 et J16 de traitement.

Selon celle des parents/soignants, l'intensité de la douleur est passée de $3,5 \pm 0,23$ à $2,6 \pm 0,21$ entre J1 et J16.

➤ **Etude FEN-INT-24³**

Cette étude a inclus 53 enfants de 2 à 12 souffrant de douleurs chroniques ou de douleurs liées à une inflammation de la muqueuse et nécessitant un traitement par opioïdes forts.

Les patients ont été traités par fentanyl transdermique à une dose médiane à J15 de $12,5 \mu\text{g/h}$ (de $12,5$ à $150 \mu\text{g/h}$).

Parmi les critères d'efficacité évalués figuraient : l'évaluation globale du traitement par l'enfant à l'aide d'une échelle à 4 points (faible, passable, bonne ou très bonne), l'évolution de l'intensité de la douleur évaluée par l'enfant à l'aide d'une échelle visuelle analogique et d'une échelle des visages de Bieri.

Résultats :

Lors de la première période de traitement, sur les 53 patients inclus, 17 ont arrêté l'étude prématurément (dont 7 pour décès, 3 pour réponse insuffisante, 3 pour événements indésirables, 4 pour raisons diverses).

Concernant l'évaluation globale du traitement par l'enfant :

- parmi les 28 patients ayant évalué le traitement antalgique comme « faible ou passable » à J1, 18 sont passés à une évaluation « bonne ou très bonne » et 10 ont eu une évaluation stable « faible ou passable » à J16.
- parmi les 14 patients ayant évalué le traitement antalgique comme « bon ou très bon » à J1, 13 n'ont pas modifié leur évaluation et 1 patient est passé à une évaluation « faible ou passable ».

L'intensité de la douleur a été évaluée par l'enfant sur une échelle des visages de Bieri qui a montré une réduction régulière de l'intensité de la douleur de $2,3 \pm 0,21$ à $0,8 \pm 0,24$ après 15 jours de traitement, ainsi que sur une échelle EVA avec une réduction de l'intensité de la douleur de $38,2 \pm 4,02$ mm à $16,4 \pm 5,15$ mm après 15 jours de traitement.

³ Etude FEN-INT-24. Rapport interne du laboratoire (non publiée)

Conclusion générale sur ces trois études :

L'absence de groupe comparateur, le faible nombre de patients inclus dans 2 des 3 études, le nombre important d'arrêts d'étude et les critères d'évaluation choisis (évaluation globale, absence de critère principal de jugement dans 2 études sur 3) limitent la portée des résultats d'efficacité observés dans ces études.

3.2. Tolérance

Parmi les 293 sujets inclus et traités dans les 3 études pédiatriques, 70% des sujets ont reçu un patch dosé à 12 µg/h.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec le patch dosé à 12 µg/h ont été la fièvre (n=83, 39,2%), les vomissements (n=71, 33,5%), nausées (n=51, 24,1%), anémie (n=45, 21,2%), céphalées (n=36, 17,0%), douleur (n=35, 16,5%) et douleur abdominale (n=32, 15,1%).

Parmi les 83 sujets ayant eu de la fièvre, l'événement a été jugé non lié au traitement 79 fois et liée de façon douteuse 5 fois.

Les événements respiratoires suivants, typiques des opioïdes ont été rapportés dans cette population : dyspnée (n=13, 6,1%), « trouble respiratoire » (n=5, 2,4%), hypoventilation (n=4, 1,9%) et détresse respiratoire (n=1, 0,5%), dont certains ont été jugés comme graves.

Les événements indésirables cutanés les plus fréquemment rapportés ont été rash, prurit et érythème au niveau du site d'application.

Parmi les 212 sujets ayant reçu DUROGESIC, 60 sont décédés, la plupart de ces décès étaient dus à la progression de la maladie.

Le résumé des caractéristiques du produit indique que le profil des événements indésirables chez les enfants et les adolescents traités par DUROGESIC est similaire à celui observé chez les adultes.

Chez l'enfant, il n'a pas été identifié de risque supérieur à celui attendu lors de l'utilisation d'opioïdes dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse et il ne semble pas qu'il y ait de risque pédiatrique spécifique associé à l'utilisation de DUROGESIC chez l'enfant à partir de 2 ans.

Il est spécifié qu'une surveillance de la survenue des effets indésirables, en particulier bradycardie, bradypnée et hypoventilation, est recommandée pendant au moins 48h après l'instauration d'un traitement par DUROGESIC ou après une augmentation de dose.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de DUROGESIC (fentanyl) chez l'enfant âgé de 2 à 16 ans ont été évaluées dans trois études cliniques non comparatives, chez 267 patients déjà traités par opioïdes forts pour des douleurs chroniques, cancéreuses ou liées à une inflammation des muqueuses. Dans la majorité des cas, l'efficacité globale du traitement par fentanyl transdermique appréciée par le patient (ou ses parents) à l'aide d'une échelle verbale à 4 points (faible, passable, bonne ou très bonne) a été jugé comme « bonne ou très bonne ».

Les évaluations de l'intensité de la douleur à l'aide de l'échelle visuelle analogique et/ou de l'échelle des visages de Bieri, réalisées dans deux des trois études, ont montré une réduction de l'intensité de la douleur par rapport à l'état initial.

Cependant, les faiblesses méthodologiques des études présentées limitent la portée de ces résultats.

Le profil de tolérance chez l'enfant a été jugé similaire à celui de l'adulte.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La douleur d'origine cancéreuse se caractérise par une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Chez l'enfant, DUROGESIC est un médicament de deuxième intention. Il doit être administré uniquement aux enfants âgés de 2 à 16 ans recevant une dose équivalente à au moins 30 mg de morphine orale par jour.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Intérêt en termes de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par les douleurs chroniques d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques chez l'enfant est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques d'origine cancéreuse chez l'enfant constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO⁴ sur la prise en charge de la douleur, Médicaments pédiatriques).

Au vu des données disponibles, malgré l'absence de comparaison à la morphine, il est attendu de la spécialité DUROGESIC (transdermique) un impact en termes de morbidité et de qualité de vie du fait de sa commodité d'emploi pour l'enfant. Mais, en raison de l'absence de démonstration, l'impact attendu est difficile à quantifier. Il peut être considéré comme faible.

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

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité DUROGESIC. Cet intérêt est faible.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par DUROGESIC chez l'enfant est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La spécialité DUROGESIC présente, chez l'enfant à partir de 2 ans, le même intérêt thérapeutique reconnu antérieurement chez l'adulte par la Commission de la Transparence.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement des douleurs chroniques intenses d'origine cancéreuse fait appel aux opioïdes forts (antalgiques de palier 3).

Sauf situation particulière, la morphine par voie orale est administrée en première intention.

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, ou en cas d'échec de la morphine par voie orale, il est recommandé de modifier la voie d'administration (voie transdermique ou parentérale) ou d'effectuer un changement d'opioïdes (rotation des opioïdes).

DUROGESIC se présente sous la forme d'un patch dont l'action dure 72 heures.

Il n'est pas recommandé de commencer un traitement par opioïdes par ce type de dispositif. Ces spécialités ne doivent donc être utilisées qu'en deuxième intention lorsque la douleur est stable et la dose de morphine efficace connue.

⁴ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

Chez l'enfant, DUROGESIC ne doit être administré qu'à partir de 2 ans, chez des patients tolérant les opioïdes.

Lors du relais d'un traitement opioïde au DUROGESIC, l'évaluation de la posologie doit se faire avec précaution, une surestimation de la dose de DUROGESIC pouvant entraîner un surdosage avec un risque de détresse respiratoire.

4.4. Population cible

Il s'agit de l'ensemble des enfants âgés de 2 à 16 ans souffrant de douleurs d'origine cancéreuse, intenses et qui sont traités par une dose supérieure à 30 mg morphine orale.

Selon le ministère de la santé et des Solidarités, l'incidence du cancer chez les enfants en France est compris entre 1500 et 2000 cas par an^{5,6}.

Parmi ces patients, 50 à 75%^{5,7} ressentent des douleurs plus ou moins intenses selon l'origine et le stade d'évolution de la maladie cancéreuse.

Par conséquent, la population cible du DUROGESIC en France peut être estimée à environ 1000 par an.

4.5. 1. 2. 3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable aux modifications des conditions d'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 suite à la modification de la posologie permettant une utilisation chez l'enfant de 2 à 16 ans.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

⁵ Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010 (Ministère de la Santé et des Solidarités - 3 mars 2006)

⁶ Circulaire n° 161 DHOS/O/2004 du 29 mars 2004 relative à l'organisation des soins en cancérologie pédiatrique (Ministère de la Santé et des Solidarités)

⁷ Evaluation des besoins médicaux en France liés à 18 pathologies majeures (SNIP et LIR – Mai 2001)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 15 mars 2001 par arrêté du 14 avril 2001

DUROGESIC 25 microgrammes/heure (4,2 mg/10,5 cm²), dispositif transdermique
Boite de 5 : 342 383-0

DUROGESIC 50 microgrammes/heure (8,4 mg/21 cm²), dispositif transdermique
Boite de 5 : 342 384-7

DUROGESIC 75 microgrammes/heure (12,6 mg/31,5 cm²), dispositif transdermique
Boite de 5 : 342 385-3

DUROGESIC 100 microgrammes/heure (16,8 mg/42 cm²), dispositif transdermique
Boite de 5 : 342 387-6

Laboratoire JANSSEN CILAG SA

fentanyl

Liste des stupéfiants (Règle des 28 jours)
Délivrance fractionnée en 2 fois

Date de l'AMM : 17 février 1997

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fentanyl

1.2. Indications

DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

1.3. Posologie

réservé a l'adulte

Etant donné la sensibilité très variable d'un patient à l'autre à ce produit, le prescripteur devra tenir compte de la nécessité d'adapter la posologie individuellement (éventuellement par palier de 3 jours) sous surveillance stricte. Durant cette période d'adaptation peuvent être ajoutés des antalgiques à courte durée d'action (morphine orale à libération immédiate par exemple). Ce traitement n'est donc adapté qu'à des patients ayant des douleurs stables dans le temps.

Posologie initiale

Le choix de la posologie initiale doit être basé sur les antécédents d'utilisation de morphiniques et en particulier, lorsqu'il existe, sur le degré de tolérance aux morphiniques.

L'état général des patients devra être également pris en compte.

Patients recevant des morphiniques pour la première fois : utiliser le dispositif transdermique de DUROGESIC le plus faiblement dosé, soit 25 µg/h, lors de l'administration initiale.

Patients antérieurement traités par des morphiniques : compte-tenu des données disponibles, il est nécessaire de se baser sur la quantité de morphine reçue par le patient :

- calculer les besoins en morphine des 24 heures précédentes,
- extrapoler les doses de DUROGESIC à utiliser à partir des doses de morphine/24 heures à l'aide de la table de conversion ci-dessous :

Doses de DUROGESIC recommandées
en fonction des doses de morphine / 24 heures.

A titre indicatif :

Voie orale Dose de morphine par 24 h (mg/jour)	DUROGESIC Dose (μ g/h)
≤ 90	25
91-150	50
151-210	75
211-270	100
271-330	125
331-390	150
391-450	175
451-510	200
511-570	225
571-630	250
631-690	275
691-750	300
Par dose supplémentaire de 60 mg/j	Dose supplémentaire de 25 μ g/h

Par exemple : 60 mg/jour de morphine orale sont équivalents à 25 μ g/h de DUROGESIC.

Chez les sujets à risque et en fonction de l'état du patient, il peut être justifié de réduire la posologie.

Compte-tenu de la pharmacocinétique de DUROGESIC, il est recommandé de poursuivre les antalgiques antérieurement utilisés pendant les 12 premières heures suivant la pose du premier patch.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 4 juin 1997 :

Cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu modeste (de niveau III) en terme de réduction des effets secondaires pour une efficacité analgésique comparable à celle de la morphine à libération prolongée administrée par voie orale.

Cependant, chez les patients dont l'intensité de la douleur nécessite des doses élevées de morphine, la mauvaise tolérance digestive de la morphine peut obliger à envisager des voies d'administration parentérales ou intrathécales. Dans ce cas, DUROGESIC apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II).

Avis de la Commission du 25 octobre 2000 :

Le service médical rendu par cette spécialité est important. Avis favorable au maintien de l'inscription dans l'indication et posologies de l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Antalgiques opioïdes forts à libération prolongée :

- KAPANOL[®] L.P. 20, 50 et 100 mg, gélules à libération prolongée ;
- MOSCONTIN[®] L.P. 10, 30, 60, 100 et 200 mg, comprimés enrobés à libération prolongée ;
- OXYCONTIN[®] L.P. 10, 20, 40 et 80 mg, comprimés pelliculés à libération prolongée ;
- SKENAN[®] L.P. 10, 30, 60, 100 et 200 mg, microgranules à libération prolongée en gélules ;
- SOPHIDONE[®] L.P. 4, 8, 16 et 24 mg, gélules à libération prolongée.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antalgiques opioïdes forts (palier III de la stratégie de l'OMS dans la prise en charge de la douleur cancéreuse par excès de nociception).

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le dossier de la firme présente une analyse poolée de 8 études et 14 études cliniques de méthodologie discutable (ouvertes, non randomisées). Ces données cliniques ne sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice /risque de ces spécialités.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon IMS DOREMA CMA hiver 2004/2005, la gamme DUROGESIC a fait l'objet de 273 000 prescriptions.

Répartition des prescriptions en fonction des dosages :

25 µg/h : 53,8%

50 µg/h : 27,8%

75 µg/h : 9,5%

100 µg/h : 9,2%

Ces spécialités sont prescrites à 40% dans les douleurs d'origine cancéreuses.

Ces spécialités sont co-prescrites à 23,1% avec des antidépresseurs, à 20,9% avec des analgésiques narcotiques (ACTISKENAN : 9,2%, SEVREDOL : 8,8%), à 17,2 % avec

des laxatifs, à 15% avec des inhibiteurs de la pompe à protons et à 10,6% avec des tranquillisants.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

La douleur d'origine cancéreuse se caractérise par une dégradation marquée de la qualité de vie.

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

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Ces spécialités sont des analgésiques morphinomimétiques.

Elles ne sont adaptées que dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

Ces spécialités se présentent sous la forme d'un patch dont l'action dure 72 heures. Il doit donc être changé tous les 3 jours.

Il n'est pas recommandé de commencer un traitement par opiacés par ce type de dispositif, et ceci pour améliorer la tolérance, notamment chez le sujet âgé, le choix de la posologie étant basé sur l'utilisation antérieure de morphine et les doses utilisées.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'A.M.M.

6.3.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

6.3.2. Taux de remboursement :65%



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 janvier 2006

**DUROGESIC 12 microgrammes/heure (2,1 mg/5,25 cm²), dispositif transdermique
5 sachets polytéréphtalate (PET) polyéthylène basse densité (PEBD) aluminium de 1
dispositifs : 369 851-5**

Laboratoires JANSSEN CILAG SA

fentanyl

Liste des stupéfiants (Règle des 28 jours)

Délivrance fractionnée en 2 fois

Date de l'AMM : 17 novembre 2005

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fentanyl

1.2. Indications

DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

1.3. Posologie

« Réservé à l'adulte. »

Lorsqu'un dispositif transdermique est appliqué, son activité persiste 72 heures.

« Étant donné la sensibilité très variable d'un patient à l'autre à ce produit, le prescripteur devra tenir compte de la nécessité d'adapter la posologie individuellement (éventuellement par palier de 3 jours) sous surveillance stricte. Durant cette période d'adaptation peuvent être ajoutés des antalgiques à courte durée d'action (morphine orale à libération immédiate par exemple). Ce traitement n'est donc adapté qu'à des patients ayant des douleurs stables dans le temps. »

Posologie initiale :

« Le choix de la posologie initiale doit être basé sur les antécédents d'utilisation de morphiniques et en particulier, lorsqu'il existe, sur le degré de tolérance aux morphiniques.

L'état général des patients devra être également pris en compte.

Patients recevant des morphiniques pour la première fois : utiliser le dispositif transdermique de DUROGESIC[®] le plus faiblement dosé, soit 12 µg/h, lors de l'administration initiale. Chez les personnes très âgées ou fragiles, il n'est pas conseillé d'initier un traitement opioïde par DUROGESIC[®], en raison de leur susceptibilité connue aux opioïdes. Dans ces cas, il est préférable d'initier le traitement avec de faibles doses de morphine à libération immédiate puis de prescrire DUROGESIC[®] après détermination de la dose optimale.

Patients antérieurement traités par des morphiniques : compte-tenu des données disponibles, il est nécessaire de se baser sur la quantité de morphine reçue par le patient :

- calculer les besoins en morphine des 24 heures précédentes,
- extrapoler les doses de DUROGESIC[®] à utiliser à partir des doses de morphine / 24 heures à l'aide de la table de conversion ci-dessous :

Doses de DUROGESIC[®] recommandées à titre indicatif en fonction des doses de morphine / 24 heures

Voie orale Dose de morphine par 24 h (mg/jour)	DUROGESIC [®] Dispositif transdermique en µg/h
30-60	12
60-90	25
90-150	50
150-210	75
210-270	100
270-330	125
330-390	150

390-450	175
450-510	200

S'il est nécessaire d'augmenter la posologie chez un patient préalablement stable sous traitement par DUROGESIC[®], le patch le plus faiblement dosé devra être utilisé, en tenant compte, à titre indicatif, de l'équivalence suivante : 30 mg de morphine correspondent à DUROGESIC[®] 12 µg/h.

Pour des doses journalières de morphine supérieures à 500 mg, correspondant à des doses de DUROGESIC[®] supérieures à 200 µg/h, la conversion est difficile. L'attitude thérapeutique doit être évaluée au cas par cas, en tenant compte des éventuelles alternatives thérapeutiques. En effet, des doses de morphine aussi importantes doivent conduire à réévaluer l'efficacité de la morphine chez ces patients.

Compte-tenu de la pharmacocinétique de DUROGESIC[®], il est recommandé de poursuivre les antalgiques antérieurement utilisés pendant les 12 premières heures suivant la pose du premier patch. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Les antalgiques opioïdes forts à libération prolongée :

- KAPANOL[®] L.P. 20, 50 et 100 mg, gélules à libération prolongée ;
- MOSCONTIN[®] L.P. 10, 30, 60, 100 et 200 mg, comprimés enrobés à libération prolongée ;
- OXYCONTIN[®] L.P. 10, 20, 40 et 80 mg, comprimés pelliculés à libération prolongée ;
- SKENAN[®] L.P. 10, 30, 60, 100 et 200 mg, microgranules à libération prolongée en gélules ;
- SOPHIDONE[®] L.P. 4, 8, 16 et 24 mg, gélules à libération prolongée.

Les antalgiques opioïdes forts à libération prolongée administrés par voie transdermique :

- DUROGESIC 25, 50,75,100 µg/h, dispositif transdermique.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des antalgiques opioïdes forts (palier III de la stratégie de l'OMS dans la prise en charge de la douleur cancéreuse par excès de nociception).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La bio-équivalence du DUROGESIC 12 µg/h aux autres dosages de DUROGESIC a été démontrée dans deux études pharmacocinétiques.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La douleur d'origine cancéreuse se caractérise par une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité est un complément de gamme justifié et attendu du DUROGESIC 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h et 100 µg/h (ASMR V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Ce traitement n'est adapté que dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

Cette spécialité se présente sous la forme d'un patch dont l'action dure 72 heures. Il doit donc être changé tous les 3 jours.

Il s'agit d'un analgésique morphinomimétique. La posologie de 12,5µg/heure de fentanyl est équivalente à environ 30 mg à 60 mg de sulfate de morphine. Il n'est donc pas recommandé de commencer un traitement par opiacés par ce type de dispositif, et ceci pour améliorer la tolérance, notamment chez le sujet âgé, le choix de la posologie étant basé sur l'utilisation antérieure de morphine et les doses utilisées.

4.4. Population cible

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.

Sources :

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 ».

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

- 4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.
- 4.5.2. Taux de remboursement : 65%

AVIS DE LA COMMISSION

25 octobre 2000

Examen des spécialités inscrites pour une durée de trois ans par arrêté du 6 mars 1998 - (J.O. du 15 mars 1998)

DUROGESIC 25 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 2,5 mg/10 cm², sachet (B/5)

DUROGESIC 50 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 5 mg/20 cm², sachet (B/5)

DUROGESIC 75 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 7,5 mg/30 cm², sachet (B/5)

DUROGESIC 100 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 10 mg/40 cm², sachet (B/5)

Laboratoires JANSSEN-CILAG S.A.

fentanyl

Liste des stupéfiants (Règle des 28 jours)

Délivrance fractionnée en 2 fois

Date des AMM: 17 février 1997

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

fentanyl

Indications

DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

Posologie

Etant donné la sensibilité très variable d'un patient à l'autre à ce produit, le prescripteur devra tenir compte de la nécessité d'adapter la posologie individuellement (éventuellement par pallier de 3 jours) sous surveillance stricte. Durant cette période d'adaptation peuvent être ajoutés des antalgiques à courte durée d'action (morphine orale par exemple). Ce traitement n'est donc adapté qu'à des patients ayant des douleurs stables dans le temps.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis de la Commission du 4 juin 1997

Cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu modeste (de niveau III) en terme de réduction des effets secondaires pour une efficacité analgésique comparable à celle de la morphine à libération prolongée administrée par voie orale.

Cependant, chez les patients dont l'intensité de la douleur nécessite des doses élevées de morphine, la mauvaise tolérance digestive de la morphine peut obliger à envisager des voies d'administration parentérales ou intrathécales. Dans ce cas, DUROGESIC apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II).

III - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

N	Système nerveux
02	Analgésique
A	Opioides
B	Dérivés de la phénylpipéridine
03	fentanyl

Classement dans la nomenclature ACP

N	Système nerveux
C9	Douleur
P2	Analgésiques pur morphiniques

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

- Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique : spécialités à base de morphine administrées par voies sous-cutanée, intraveineuse, intrarachidiennes, orale, notamment les spécialités à libération prolongée I les gammes de KAPANOL L.P., MOSCONTIN L.P. et SKENAN L.P.

- Médicaments à même visée thérapeutique : les antalgiques de pallier III

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article R 163-18 du Code de la Sécurité Sociale, et notamment

. le premier en nombre de journées de traitement
SKENAN L.P.

. le plus économique en coût de traitement médicamenteux
SKENAN L.P. ..

. le dernier inscrit
MOSCONTIN L.P. 200 mg

Sources : Déclaration relative aux ventes des spécialités pharmaceutiques (1999)
Journal Officiel

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescription. La Commission ne dispose pas d'autres données de prescription.

Réévaluation du service médical rendu

La douleur se caractérise par une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important.

Cette spécialité est un médicament de 2ème intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de service médical rendu de cette spécialité est important.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription dans l'indication et posologies de l'AMM.

Taux de remboursement: 65%

11 JUIL. 1997

Réunion n ° 24 du 2 juillet 1997

Nouvel examen des spécialités

- DUROGESIC 25 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 2,5 mg/10cm² (B/
DUROGESIC 50 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 5 mg/20 cm² (B/
DUROGESIC 75 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 7,5 mg/30cm² (B/
DUROGESIC 100 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 10mg/10cm² (B/

Laboratoires JANSSEN-CILAG S.A.

Suite aux observations du laboratoire, l'avis de la Commission du 4 juin 1997 est modifié comme suit :

dans la rubrique :

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre de classements effectués ci-dessus

lire : Il s'agit des antalgiques morphiniques ou opioïdes forts utilisés dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse.

dans la rubrique : **Evaluation concurrentielle**

lire : Sources : - Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques 1996
- Journal officiel

dans la rubrique : **Stratégie thérapeutique**

au lieu de :

Cette spécialité constitue un traitement de 2ème intention pour les malades traités par voie orale, lorsque la voie orale devient difficile pour des raisons de difficulté à déglutir ou de tolérance (environ un tiers des patients sont limités dans la posologie de la morphine orale).

lire :

Cette spécialité a une utilisation plus fréquente chez les malades pour qui l'équilibre par un morphinique est atteint et lorsque la voie orale devient difficile. Pour les patients recevant pour la première fois des morphiniques, on emploie le dispositif transdermique de DUROGESIC le plus faiblement dosé, soit 25 microgrammes/heure lors de l'administration initiale.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

Réunion n° 22 du 4 juin 1997

DUROGESIC 25 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 2,5 mg/10 cm², sachet (B/5)
DUROGESIC 50 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 5 mg/20 cm², sachet (B/5)
DUROGESIC 75 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 7,5 mg/30 cm², sachet (B/5)
DUROGESIC 100 microgrammes/heure, dispositif transdermique, 10 mg/40 cm², sachet (B/5)

Lab. JANSSEN CILAG S.A.

fentanyl

Liste des stupéfiants (règle des 28 jours)

Délivrance fractionnée en 2 fois

Date de l'AMM : 4 février 1997

Caractéristiques de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités.

I. - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Le principe actif de cette spécialité est le fentanyl.

Originalité

DUROGESIC est la première présentation d'un opioïde fort, le fentanyl, sous forme de dispositif transdermique, indiqué dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables. Le fentanyl est déjà commercialisé dans une autre indication (l'anesthésie) et sous forme de solution injectable.

Indications thérapeutiques

DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.

Propriétés pharmacodynamiques

Le fentanyl est un analgésique morphinomimétique, se liant de façon préférentielle aux récepteurs μ . Ses principaux effets thérapeutiques sont des effets analgésiques et sédatifs.

Propriétés pharmacocinétiques

DUROGESIC permet la délivrance systémique continue de fentanyl pendant 72 heures. Le fentanyl est libéré à vitesse relativement constante déterminée par la membrane en copolymère et par la diffusion de fentanyl à travers la peau. Après application initiale du dispositif transdermique, les concentrations plasmatiques en fentanyl augmentent progressivement, atteignant généralement un plateau entre 24 et 72 heures et restant ensuite relativement constantes. Les concentrations plasmatiques observées sont proportionnelles à la taille du dispositif transdermique DUROGESIC utilisé, mais avec une assez grande variabilité intra et interindividuelle. La biodisponibilité du fentanyl administré par voie transdermique est de l'ordre de 92 % en évitant le métabolisme présystémique. Après retrait du dispositif transdermique, les concentrations plasmatiques diminuent progressivement, diminuant d'environ 50 % en 17 heures (extrêmes 13-22 heures).

Posologie

Etant donné la sensibilité très variable d'un patient à l'autre à ce produit, le prescripteur devra tenir compte de la nécessité d'adapter la posologie individuellement (éventuellement par pallier de 3 jours) sous surveillance stricte. Durant cette période d'adaptation peuvent être ajoutés des antalgiques à courte durée d'action (morphine orale, par exemple). Ce traitement n'est donc adapté qu'à des patients ayant des douleurs stables dans le temps.

Détermination de la posologie initiale :

Le choix de la posologie initiale doit être basé sur les antécédents d'utilisation de morphiniques et, en particulier, lorsqu'il existe, sur le degré de tolérance aux morphiniques.

L'état général des patients devra être également pris en compte.

Patients recevant des morphiniques pour la première fois: utiliser le dispositif transdermique de DUROGESIC le plus faiblement dosé, soit 25 $\mu\text{g/h}$, lors de l'administration initiale.

Patients ayant déjà été traités par des morphiniques : la procédure suivante peut être utilisée pour convertir les doses de morphiniques administrées par voie orale ou parentérale en DUROGESIC.

1. Calculer les besoins en analgésiques des 24 heures précédentes.
2. Convertir cette quantité en équivalents morphine, à l'aide du tableau 1, ci-dessous (donné seulement à titre indicatif).

Toutes les doses IM ou orales présentées dans le tableau 1 sont équivalentes sur le plan de l'effet analgésique à 30 mg de morphine orale en cas d'administration au long cours (et à 60 mg de morphine orale en cas d'administration unique ou intermittente).

Tableau 1 : Conversion en activité équianalgésique

Produit	Dose analgésique (mg) équivalent à 30 mg de morphine orale	
	Im	Orale
Morphine	10	60 (administration unique ou intermittente) 30 (administration au long cours)
Péthidine	75	-
Buprénorphine	0,3	0,8 (sublinguale)

3. Extrapoler les doses de DUROGESIC à utiliser à partir des doses de morphine / 24 heures à l'aide de la table de conversion ci-dessous (tableau 2). Celle-ci donne les doses orales de morphine sur 24 heures à prendre en compte pour la conversion en doses de DUROGESIC.

Tableau 2 : Doses de DUROGESIC recommandées en fonction des doses de morphine/24 heures.

VOIE ORALE Dose de morphine par 24 h (mg/jour)	DUROGESIC Dose (µg/h)
< 135	25
135-224	50
225-314	75
315-404	100
405-494	125
495-584	150
585-674	175
675-764	200
765-854	225
855-944	250
945-1034	275
1035-1124	300

Chez tous les patients (patients recevant des morphiniques pour la première fois ou patients déjà traités par les morphiniques), l'évaluation initiale de l'effet analgésique maximal de DUROGESIC ne peut se faire qu'après port d'un dispositif transdermique pendant 24 à 72 heures. Ce délai est dû à l'augmentation progressive des concentrations plasmatiques de fentanyl après la pose du dispositif transdermique.

Adaptation posologique et traitement d'entretien :

Les dispositifs transdermiques DUROGESIC doivent être remplacés toutes les 72 heures.

L'adaptation posologique doit être individualisée jusqu'à obtention d'une analgésie efficace.

Lorsque l'analgésie est insuffisante après la première application, la posologie peut être augmentée après 3 jours. L'augmentation des doses doit se faire par paliers de 25 µg/h, toutefois, les besoins supplémentaires en analgésique (90 mg/jour de morphine *per os* = DUROGESIC 25 µg/h) et l'importance de la douleur doivent être pris en compte. Chez certains patients, le soulagement des douleurs paroxystiques peut nécessiter l'utilisation d'antalgiques à courte durée d'action.

Arrêt du DUROGESIC:

Lorsque l'arrêt du DUROGESIC s'impose, un traitement de substitution par d'autres morphiniques doit être progressivement mis en place en commençant par des doses faibles et en augmentant lentement les doses. Cela est dû à la baisse progressive des concentrations systémiques après retrait du dispositif transdermique : on observe une diminution de 50 % après une période de temps égale ou supérieure à 17 heures.

II. - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

N : Système nerveux
 02 : Analgésique
 A : Opioïdes
 B : Dérivés de la phénylpipéridine
 03 : fentanyl

Classement dans la nomenclature ACP

N : Système nerveux
 C9 : Douleur
 P2 : Analgésiques purs morphiniques

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre de classements effectués ci-dessus

Il s'agit des opioïdes forts utilisés dans le traitement des douleurs intenses.

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Il s'agit des spécialités à base de morphine administrées par voies sous-cutanée, intraveineuse, intrarachidiennes, orale, notamment les spécialités à libération prolongée

MOSCONTIN 10, 30, 60, 100 mg, comprimé enrobé à libération prolongée;
 MOSCONTIN 200 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée;
 SKENAN 10, 30, 60, 100 et 200 mg, micro-granule à libération prolongée en gélule.

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article R. 163-8 du code de la sécurité sociale, et notamment :

- le premier produit en nombre de journées de traitement: SKENAN 10 mg, gélule à libération prolongée;
 - le produit le plus économique en coût de traitement médicamenteux: SKENAN 10 mg, gélule à libération prolongée ;
- le, dernier produit inscrit: MOSCONTIN 200 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée.
.Sources: déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques 1995, Journal officiel,

III. - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Des études ont démontré l'efficacité et la tolérance de DUROGESIC.

Par rapport à la morphine à libération prolongée administrée par voie orale, DUROGESIC présente une efficacité comparable dans la mesure où l'on peut déterminer une fourchette de doses équivalentes pour les deux médicaments. La tolérance de DUROGESIC est meilleure sur le plan digestif (constipation) et pour la somnolence diurne.

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer la tolérance au long cours. Elles ont montré que l'accoutumance aux dispositifs transdermiques de fentanyl ne survient pas avec une plus grande rapidité qu'avec la morphine.

Service médical rendu

De nombreuses campagnes d'information insistent sur la nécessité de traiter la douleur associée à la pathologie cancéreuse ou à ses traitements.

L'efficacité de DUROGESIC est démontrée et sa tolérance est bonne.

Il existe une alternative thérapeutique : la morphine, administrée par voie orale, parentérale ou intrathécale, qui est actuellement le traitement de référence des douleurs d'origine cancéreuse.

La place de la spécialité DUROGESIC dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du traitement des douleurs notamment d'origine cancéreuse est importante.

Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité apporte une amélioration du service médical rendu modeste (de niveau III) en terme de réduction des effets secondaires pour une efficacité analgésique comparable à celle de la morphine à libération prolongée administrée par voie orale.

Cependant, chez les patients dont l'intensité de la douleur nécessite des doses élevées de morphine, la mauvaise tolérance digestive de la morphine peut obliger à envisager des voies d'administration parentérales ou intrathécales. Dans ce cas, DUROGESIC apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II).

Stratégie thérapeutique

DUROGESIC sera utilisé en relais de la morphine par voie orale et chez des patients ayant été préalablement stabilisés par des doses connues de morphine.

Cette spécialité constitue un traitement de 2^e intention pour les malades traités par voie orale, lorsque la voie orale devient difficile pour des raisons de difficulté à déglutir ou de tolérance (environ un tiers des patients sont limités dans la posologie de la morphine orale).

Elle évite alors le recours à des administrations sous-cutanées, intraveineuses ou intrarachidiennes de morphine.

Toutefois, DUROGESIC présente plusieurs inconvénients par rapport à la morphine administrée par voie orale : un long délai pour parvenir à la dose efficace, et une maniabilité plus difficile (en ce qui concerne l'adaptation posologique).

Comme avec la morphine orale à libération prolongée, ce dispositif transdermique n'exempte pas le patient d'éventuels pics douloureux : l'administration de morphine à libération immédiate est alors nécessaire.

Recommandations de la Commission de la transparence

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

Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription et aux règles de délivrance (5 dispositifs transdermiques représentant chacun 3 jours de traitement).

Taux de remboursement: 65 %.