



ACMTS

## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Mars 2017

<b>Médicament</b>	fentanyl (FENTORA)
<b>Indication</b>	La prise en charge de l'accès douloureux paroxystique chez le patient de 18 ans ou plus atteint d'un cancer qui est soumis déjà à un traitement opioïde continu pour maîtriser la douleur cancéreuse persistante et qui y a acquis une tolérance.
<b>Demande d'inscription</b>	La prise en charge de l'accès douloureux paroxystique chez le patient de 18 ans ou plus atteint d'un cancer de stade avancé soumis à un traitement opioïde en continu pour maîtriser la douleur cancéreuse persistante qui : <ul style="list-style-type: none"><li>• n'obtient pas un soulagement suffisant de l'un ou l'autre des opioïdes d'action rapide/à libération immédiate que sont la morphine, l'oxycodone et l'hydromorphone, qui n'en tolère pas les effets néfastes ou indésirables ou qui présente une contreindication à leur usage;</li><li>• a de la difficulté à avaler (dysphagie).</li></ul>
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimés effervescents à 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg et 800 µg pour administration gingivale ou sublinguale
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 21 novembre 2013
<b>Fabricant(s)</b>	Teva Canada Innovation

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que tout ait été mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée par l'ACMTS dans le document à la date de sa publication, l'ACMTS n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires, ou de tout tiers fournisseur d'information.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

## SOMMAIRE

### Introduction

L'accès douloureux paroxystique désigne une douleur aiguë transitoire survenant sur un fond de douleur stable contrôlée par un traitement antalgique de fond. Plus de la moitié des patients aux prises avec de la douleur reliée à leur cancer subissent des accès douloureux paroxystiques. En moyenne, ces accès sont au nombre de quatre à six par jour et leur durée moyenne est d'environ 30 minutes. La douleur se manifeste rapidement et elle atteint son pic d'intensité en moins d'une minute. Les patients sont unanimes à dire que les accès douloureux paroxystiques entravent les activités de la vie quotidienne et altèrent leur qualité de vie. La prise en charge des accès douloureux paroxystiques (douleur cancéreuse) passe habituellement par la prescription d'un opioïde d'action rapide en tant que médicament de secours, notamment la morphine, l'oxycodone et l'hydromorphone à libération immédiate. Fentora est une préparation de fentanyl en comprimés effervescents pour administration gingivale ou sublinguale dont l'analgésie constitue l'action thérapeutique principale.

#### Indication à l'étude

La prise en charge de l'accès douloureux paroxystique chez le patient de 18 ans ou plus atteint de cancer qui est soumis déjà à un traitement opioïde en continu pour maîtriser la douleur cancéreuse persistante et qui y a acquis une tolérance.

#### Critères de remboursement demandés par le promoteur

La prise en charge de l'accès douloureux paroxystique chez le patient de 18 ans ou plus atteint d'un cancer de stade avancé soumis à un traitement opioïde en continu pour maîtriser la douleur cancéreuse persistante qui :

- n'obtient pas un soulagement suffisant de l'un ou l'autre des opioïdes d'action rapide/à libération immédiate que sont la morphine, l'oxycodone et l'hydromorphone, qui n'en tolère pas les effets néfastes ou indésirables ou qui présente une contraindication à leur usage;
- a de la difficulté à avaler (dysphagie).

La présente revue systématique a pour objectif d'évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de Fentora dans la prise en charge de l'accès douloureux paroxystique chez le patient de 18 ans ou plus atteint de cancer qui est soumis déjà à un traitement opioïde en continu pour maîtriser la douleur cancéreuse persistante et qui y a acquis une tolérance.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Les preuves examinées dans le cadre de la revue systématique proviennent de deux ECR — l'étude 14 (N = 77) et l'étude 3039 (N = 87) — qui comparent Fentora au placebo. Les deux comprennent une période de sélection, une période d'adaptation posologique en mode ouvert et une période de traitement à double insu. Au cours de cette dernière période, les participants reçoivent 10 comprimés — 7 de Fentora et 3 de placebo — selon l'une de 18 séquences aléatoires. Le principal critère d'efficacité est la somme des différences d'intensité de la douleur (SPID) en 30 minutes (somme de la différence d'intensité de la douleur [PID] 15 minutes et 30 minutes après l'administration du comprimé) dans l'étude 14 et la SPID en 60 minutes (somme pondérée dans le temps de la différence d'intensité de la douleur 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après l'administration du comprimé) dans l'étude 3039. À noter que la SPID n'est pas une mesure utilisée couramment pour évaluer la réponse thérapeutique en

pratique clinique de l'avis d'un des cliniciens experts consultés pour les besoins de la revue systématique.

Quant aux critères d'efficacité secondaires, mentionnons la PID (réduction de la PID moyenne et nombre d'épisodes caractérisés par une baisse d'intensité de la douleur  $\geq 33\%$  ou  $\geq 55\%$ ), le recours à un médicament de secours; les paramètres d'intérêt pour ce qui est des effets néfastes sont la mortalité, les incidents indésirables, les incidents indésirables graves, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables et plusieurs effets néfastes notables. Les participants des deux études sont des adultes présentant de la douleur reliée à leur cancer et ayant acquis une tolérance au traitement opioïde.

À souligner que la population clinique à qui les résultats des études peuvent s'appliquer est restreinte en raison des nombreux critères d'exclusion imposés et du pourcentage important de patients qui cessent le traitement prématurément. De plus, la prudence est de mise dans l'interprétation des effets thérapeutiques au vu des nombreux aspects méthodologiques qui limitent la portée des études, dont l'incertitude quant au mécanisme de dissimulation de l'affectation des ressources, la connaissance possible des traitements à l'étude, l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons sous l'angle des critères d'efficacité secondaires, l'étude limitée de la sensibilité des résultats à la procédure de randomisation restreinte et l'absence d'analyse des effets différés.

### **Efficacité**

Dans l'étude 14, Fentora produit une réduction statistiquement significative de la SPID et de la PID moyennes 15, 30, 45 et 60 minutes après l'administration du comprimé, comparativement au placebo (voir le Tableau 1). Dans l'étude 3039, Fentora est associé à une réduction statistiquement significative de la SPID moyenne 30, 60, 90 et 120 minutes après l'administration du comprimé et de la PDI moyenne 10, 15, 30, 45, 60, 90 et 120 minutes après l'administration du comprimé, comparativement au placebo. Les deux études confondues, l'ampleur de la différence entre les groupes d'intervention quant à la réduction de la PID moyenne va de 0 (sur une échelle de 0 à 10) en 5 minutes à 1,9 en 90 et 120 minutes après l'administration du comprimé.

Dans l'étude 14, le pourcentage d'accès douloureux paroxystiques caractérisés par une baisse d'intensité de la douleur  $\geq 33\%$  est statistiquement plus grand avec Fentora qu'avec le placebo en 15 minutes (13 % contre 9 %), 30 minutes (48 % contre 29 %), 45 minutes (71 % contre 44 %) et 60 minutes (75 % contre 48 %) de l'administration du comprimé. Toujours dans cette étude, le pourcentage d'accès douloureux paroxystiques caractérisés par une baisse d'intensité de la douleur  $\geq 50\%$  est statistiquement plus grand avec Fentora qu'avec le placebo en 30 minutes (24 % contre 16 %), 45 minutes (51 % contre 25 %) et 60 minutes (64 % contre 35 %) après l'administration du comprimé. Dans l'étude 3039, le pourcentage d'accès douloureux paroxystiques caractérisés par une baisse d'intensité de la douleur  $\geq 33\%$  est statistiquement plus grand avec Fentora qu'avec le placebo en 10 minutes (16 % contre 10 %), 15 minutes (29 % contre 14 %), 30 minutes (51 % contre 26 %), 45 minutes (65 % contre 31 %), 60 minutes (69 % contre 33 %), 90 minutes (73 % contre 36 %) et 120 minutes (74 % contre 38 %) de l'administration du comprimé. Dans cette étude toujours, le pourcentage d'accès douloureux paroxystiques caractérisés par une baisse d'intensité de la douleur  $\geq 50\%$  est statistiquement plus grand avec Fentora qu'avec le placebo en 10 minutes (7 % contre 4 %), 15 minutes (18 % contre 8 %), 30 minutes (38 % contre 15 %), 45 minutes (53 % contre 20 %), 60 minutes (59 % contre 22 %), 90 minutes (63 % contre 26 %) et 120 minutes (66 % contre 28 %) de l'administration du comprimé.

Dans l'étude 14, 117 des 493 épisodes d'accès douloureux traités par Fentora (23,7 %) sont marqués par l'utilisation de médicaments de secours comparativement à 105 des 208 épisodes pour lesquels le placebo a été utilisé (50,3 %) durant la période de traitement, soit un rapport de cotes (RC) de 3,25 avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % de 2,23 à 4,72. Dans l'étude 3039, ce sont 53 des 493 épisodes traités par Fentora (10,8 %) comparativement à 67 de 223 épisodes pour lesquels le placebo a été utilisé (30,0 %) qui sont marqués par l'utilisation de médicaments de secours, soit un RC de 3,58 (IC à 95 % de 2,23 à 5,75).

Les essais cliniques n'évaluent pas l'effet de Fentora sur la fréquence des accès douloureux transitoires ou sur la qualité de vie liée à la santé, des paramètres d'intérêt déterminés au préalable par l'équipe du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS. De plus, ni l'un ni l'autre n'étudient l'effet des traitements en soins palliatifs ou non palliatifs, deux usages d'intérêt pour l'équipe. Enfin, ils n'évaluent pas non plus l'effet de Fentora chez les patients présentant une dysphagie et chez les patients qui n'obtiennent pas un soulagement suffisant d'autres opioïdes à libération immédiate, qui n'en tolèrent pas les effets néfastes ou indésirables ou qui présentent une contraindication à leur usage, soit les groupes de patients mentionnés dans la demande de remboursement.

En l'absence de preuves issues de comparaisons directes sur l'efficacité relative de Fentora par rapport à d'autres options thérapeutiques de référence, le fabricant a présenté une métaanalyse en réseau qui évalue l'efficacité de Fentora comparativement au sulfate de morphine à libération immédiate (MSIR), à une autre préparation de fentanyl en comprimés buccaux (FBT/2), au fentanyl en comprimés sublinguaux (FST), au fentanyl en film buccal soluble (FBSF), au fentanyl en vaporisation sublinguale, au fentanyl Ethypharm (FE), au fentanyl en gel de pectine pour vaporisation nasale, au fentanyl en vaporisation intranasale (INFS) et au citrate de fentanyl en application muqueuse orale (OTFC).

Une métaanalyse en réseau publiée constate que l'INFS est associé à une réduction statistiquement significative de la PID en 15 et 30 minutes, comparativement à Fentora, mais pas en 45 et 60 minutes. Deux autres métaanalyses en réseau ne détectent pas de réduction statistiquement significative de la PID avec Fentora comparativement à MSIR en 15, 30, 45 et 60 minutes de l'administration, et l'une d'elles démontre également l'absence de différence statistiquement significative entre Fentora et OTFC ou MSIR en 15, 30, 45 et 60 minutes de l'administration du médicament.

### Effets néfastes

Au bas mot, 66 % de la population des deux essais cliniques ont subi un incident indésirable apparu au traitement (IIAT) (voir le Tableau 2). Cependant, le taux d'IIAT dans la période d'adaptation posologique en mode ouvert et dans la période de traitement à double insu est plus élevé dans l'étude 14 que dans l'étude 3039 : 66 % contre 47 % dans la période d'adaptation posologique et 61 % contre 55 % dans la période de traitement. Le taux global d'incidents indésirables graves est à peu près le même dans les deux études : 11 % dans l'étude 14 et 9 % dans l'étude 3039; de l'avis du fabricant, tous ces incidents ne sont probablement pas reliés, voire pas reliés du tout, au traitement à l'étude. Pour ce qui est des effets néfastes notables rapportés, à savoir l'étourdissement, la nausée, le vomissement et la somnolence, le pourcentage de participants qui en sont affligés est numériquement plus grand dans l'étude 14 que dans l'étude 3039 : 22 % contre 11 % pour l'étourdissement, 22 % contre 13 % pour la nausée, 11 % contre 6 % pour le vomissement et 10 % contre 0 % pour la somnolence. L'occurrence de la constipation est semblable (8 % contre 6 %) dans les deux études. Ni l'une ni l'autre des études ne font état de cas de

dépression respiratoire, d'abus, de mésusage ou de détournement du médicament. Le fabricant a effectué une étude de l'innocuité à long terme en mode ouvert de Fentora, laquelle n'a pas soulevé d'autres préoccupations en cette matière, quoique plusieurs aspects méthodologiques qui en limitent la portée imposent la prudence dans l'interprétation de ces constatations. Les trois études confondues — études 14 et 3039 et étude de l'innocuité à long terme —, on compte 73 décès (20 % des participants), et tous les décès sont attribuables à l'aggravation de la maladie.

### Autres considérations

La discussion avec l'un des cliniciens experts consultés a mis en relief plusieurs questions de mise en œuvre relatives à Fentora. D'abord, le clinicien expert s'est dit préoccupé par le risque d'erreur dans le choix de la dose de Fentora du fait qu'il n'y a pas de méthode de calcul de la dose de Fentora en équivalent de morphine orale, d'où le risque d'effets néfastes accrus pour les patients. Puis, Fentora est une préparation de fentanyl — médicament classé à l'annexe 1 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* —, laquelle peut faire l'objet d'abus au même titre que les autres opioïdes et entraîner la mort par surdose. De fait, la conjointe d'un participant à une étude examinant Fentora dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse a subtilisé le médicament de son conjoint et est décédée des suites d'une dépression respiratoire. Même s'il n'y a pas de motif apparent de penser qu'il y aura plus d'abus ou de détournement des préparations de fentanyl comme Fentora que des autres opioïdes, le fabricant a élaboré un plan de réduction des risques qui prévoit une « intervention appropriée » dans l'éventualité d'une alerte de sécurité une fois le médicament commercialisé aux États-Unis. Enfin, les deux experts consultés par l'équipe du PCEM estiment qu'il serait extrêmement rare que le patient pour qui la morphine, l'oxycodone ou l'hydromorphone à libération immédiate sont contraindiquées puisse tolérer Fentora, comme le laisse sous-entendre la demande de remboursement.

### Conclusion

Les résultats de deux ECR — l'étude 14 (N = 77) et l'étude 3039 (N = 87) — indiquent que, comparativement au placebo, Fentora est associé à une amélioration statistiquement significative et d'importance clinique de la PID dans les 10 minutes de l'administration du médicament, qui persiste durant deux heures (comme l'illustre l'analyse des épisodes marqués d'une réponse thérapeutique). Les patients qui ont pris le placebo ont recours plus souvent à un médicament de secours que les patients traités par Fentora. Ni l'un ni l'autre des essais cliniques n'évaluent l'effet de Fentora sur la fréquence des accès douloureux transitoires ou sur la qualité de vie liée à la santé; ils n'évaluent pas non plus l'effet de Fentora chez les patients présentant une dysphagie et chez les patients qui n'obtiennent pas un soulagement suffisant d'autres opioïdes à libération immédiate, qui n'en tolèrent pas les effets néfastes ou indésirables ou qui présentent une contreindication à leur usage. Les résultats de [REDACTED] métaanalyses en réseau publiées révèlent que l'effet analgésique de Fentora est du même ordre que celui d'autres opioïdes dans la prise en charge de l'accès douloureux paroxystique chez le patient atteint de cancer. Selon les études 14 et 3039, le profil d'innocuité de Fentora ressemble à celui d'autres préparations de fentanyl et d'autres opioïdes; les effets néfastes notables rapportés dans les deux essais cliniques sont l'étourdissement, la nausée, le vomissement et la somnolence. Pour cause d'absence de données, on ne peut évaluer directement l'innocuité relative de Fentora par rapport à d'autres options thérapeutiques de référence. Bien que la question de l'abus de fentanyl soit solidement documentée, un phénomène qui se produit également avec les autres opioïdes d'action rapide, les études n'examinent pas l'abus, le mésusage ou le détournement de Fentora. L'étude en mode ouvert de l'innocuité à long terme de Fentora n'a pas soulevé d'autres préoccupations à ce sujet que celles dont il est question dans les études 14 ou 3039.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR FENTORA

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS SUR L'EFFICACITÉ

	Étude 14		Étude 3039	
	Fentora (n = 72)	Placébo (n = 72)	Fentora (n = 78)	Placébo (n = 78)
<b>SPID</b>				
<i>Réduction en 15 minutes</i>				
MMC (ET)	0,8 (0,06)	0,5 (0,08)	Pas évaluée	
Différence (IC à 95 %), valeur $P^a$	<b>0,3<sup>b</sup> (PI) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>			
<i>Réduction en 30 minutes</i>				
MMC (ET)	3,0 (0,12)	1,8 (0,18)	3,3 (0,1)	1,9 (0,2)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^a$	<b>1,2<sup>b</sup> (0,8 à 1,6) à <math>P = 0,0005</math></b>		<b>1,4<sup>b</sup> (1,1 à 1,8) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>	
<i>Réduction en 45 minutes</i>				
MMC (ET)	6,3 (0,2)	3,6 (0,3)	Pas évaluée	
Différence (IC à 95 %), valeur $P^a$	<b>2,7<sup>b</sup> (PI) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>			
<i>Réduction en 60 minutes</i>				
MMC (ET)	10,2 (0,3)	5,8 (0,4)	9,8 (0,3)	5,0 (0,4)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^a$	<b>4,4<sup>b</sup> (PI) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>		<b>4,8 (3,9 à 5,6) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>	
<i>Réduction en 90 minutes</i>				
MMC (ET)	Pas évaluée		17,0 (0,4)	8,5 (0,6)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^a$			<b>8,5<sup>b</sup> (7,0 à 9,9) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>	
<i>Réduction en 120 minutes</i>				
MMC (ET)	Pas évaluée		24,3 (0,6)	12,1 (0,9)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^a$			<b>12,2<sup>b</sup> (10,2 à 14,2) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>	
<b>PID</b>				
<i>Au moment de référence</i>				
Moyenne (ÉT) [étude 14] / MMC (ET) [étude 3039]	6,9 (1,6)	6,9 (1,6)	6,4 (0,04)	6,4 (0,05)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^c$	0,0 <sup>b</sup> (PI) à $P = 0,7319$		0,0 <sup>b</sup> (-0,15 à 0,10) à $P = 0,7133$	
<i>Réduction en 5 minutes</i>				
Moyenne (ÉT) [étude 14] / MMC (ET) [étude 3039]	Pas évaluée		0,3 (0,03)	0,3 (0,04)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^c$			0,0 <sup>b</sup> (-0,06 à 0,14) à $P = 0,4125$	
<i>Réduction en 10 minutes</i>				
Moyenne (ÉT) [étude 14] / MMC (ET) [étude 3039]	Pas évaluée		0,9 (0,04)	0,5 (0,06)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^c$			<b>0,4<sup>b</sup> (0,20 à 0,48) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>	
<i>Réduction en 15 minutes</i>				
Moyenne (ÉT) [étude 14] / MMC (ET) [étude 3039]	0,9 (1,1)	0,6 (0,9)	1,5 (0,06)	0,8 (0,09)



## SOMMAIRE DU PCEM SUR FENTORA

	Étude 14		Étude 3039	
	Fentora (n = 72)	Placébo (n = 72)	Fentora (n = 78)	Placébo (n = 78)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^c$	<b>0,3<sup>b</sup> (PI) à <math>P = 0,0029</math></b>		<b>0,7<sup>b</sup> (0,45 à 0,85) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>	
<i>Réduction en 30 minutes</i>				
Moyenne (ÉT) [étude 14] / MMC (ET) [étude 3039]	2,3 (1,5)	1,4 (1,4)	2,4 (0,08)	1,3 (0,11)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^c$	<b>0,9<sup>b</sup> (PI) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>		<b>1,1<sup>b</sup> (0,83 à 1,35) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>	
<i>Réduction en 45 minutes</i>				
Moyenne (ÉT) [étude 14] / MMC (ET) [étude 3039]	3,3 (1,8)	1,9 (1,6)	3,1 (0,08)	1,5 (0,12)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^c$	<b>1,4<sup>b</sup> (PI) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>		<b>1,6<sup>b</sup> (1,30 à 1,86) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>	
<i>Réduction en 60 minutes</i>				
Moyenne (ÉT) [étude 14] / MMC (ET) [étude 3039]	4,0 (2,0)	2,3 (1,9)	3,4 (0,09)	1,7 (0,13)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^c$	<b>1,7<sup>b</sup> (PI) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>		<b>1,7<sup>b</sup> (1,45 à 2,04) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>	
<i>Réduction en 90 minutes</i>				
Moyenne (ÉT) [étude 14] / MMC (ET) [étude 3039]	Pas évaluée		3,6 (0,09)	1,7 (0,13)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^c$			<b>1,9<sup>b</sup> (1,56 à 2,16) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>	
<i>Réduction en 120 minutes</i>				
Moyenne (ÉT) [étude 14] / MMC (ET) [étude 3039]	Pas évaluée		3,7 (0,09)	1,8 (0,13)
Différence (IC à 95 %), valeur $P^c$			<b>1,9<sup>b</sup> (1,55 à 2,16) à <math>P &lt; 0,0001</math></b>	

ANOVA = analyse de variance; ET = erreur type; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; MMC = moyenne par les moindres carrés; PI = pas indiqué; PID = différence d'intensité de la douleur; SPID = somme des différences d'intensité de la douleur.

Note : Les résultats statistiquement significatifs paraissent en gras.

<sup>a</sup>Dans l'étude 14, la MMC, l'ET de la MMC et la valeur  $P$  découlent d'une analyse de variance à mesures répétées où le traitement, le centre et les participants de ce centre sont les facteurs. Dans l'étude 3039, la valeur  $P$  provient d'une analyse de variance où le traitement est un facteur fixe et le participant un facteur aléatoire.

<sup>b</sup>Différence entre Fentora et le placebo, calculée par l'équipe d'examen clinique du Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS.

<sup>c</sup>Dans l'étude 14, la valeur  $P$  provient d'un test de rang de Wilcoxon pour un seul échantillon. Dans l'étude 3039, la valeur  $P$  est tirée d'une analyse de variance où le traitement est un facteur fixe et le participant un facteur aléatoire.



**TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS SUR L'INNOCUITÉ**

	Étude 14	Étude 3039
	Dans l'ensemble (N = 123)	Dans l'ensemble (N = 125)
Patients subissant > 0 IIAT, n (%)	95 (77)	83 (66)
Patients subissant > 0 IIG, n (%)	14 (11)	11 (9)
ACEI, n (%)	15 (12)	19 (15)
Décès, n (%)	7 (6)	8 (6)
Effets néfastes notables, n (%)		
Étourdissement	27 (22)	14 (11)
Nausée	27 (22)	15 (13)
Vomissement	13 (11)	8 (6)
Constipation	10 (8)	7 (6)
Somnolence	12 (10)	0
Prurit	PI	
Prurit généralisé		
Dépression respiratoire	0	
Abus	PI	
Mésusage		
Détournement		

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effet indésirable; IIAT = incident indésirable apparu au traitement; IIG = incident indésirable grave; PI = pas indiqué.