



## COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

### Fentanyl en comprimés effervescents pour administration gingivale ou sublinguale (Fentora — Teva Canada Innovation)

**Indication : l'accès douloureux paroxystique chez l'adulte atteint de cancer**

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser Fentora dans la prise en charge de l'accès douloureux paroxystique chez le patient qui présente une dysphagie ou chez le patient qui n'obtient pas un soulagement suffisant du traitement par la morphine, l'oxycodone ou l'hydromorphone, qui n'en tolère pas les effets néfastes ou indésirables ou chez qui leur usage est contrindiqué.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. En l'absence de preuves, on ne peut évaluer l'efficacité et l'innocuité de Fentora chez les patients à qui il est destiné selon la demande de remboursement, à savoir les patients présentant une dysphagie et les patients qui n'obtiennent pas un soulagement suffisant du traitement par la morphine, l'oxycodone ou l'hydromorphone, qui n'en tolèrent pas les effets néfastes ou indésirables ou chez qui leur usage est contrindiqué.
2. Rien de probant n'indique que Fentora serait bénéfique aux patients chez qui les stratégies de prise en charge de la douleur offertes actuellement ne parviennent pas à soulager la douleur.

#### **Contexte :**

Santé Canada a autorisé l'usage de Fentora dans la prise en charge des accès douloureux transitoires chez les patients cancéreux de 18 ans ou plus soumis déjà à un traitement opioïde en continu destiné à maîtriser la douleur cancéreuse persistante et qui ont acquis une tolérance à ce traitement. Le médicament, sous la forme de citrate de fentanyl en comprimés effervescents pour administration gingivale ou sublinguale, est offert en plusieurs doses : 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg et 800 µg.

#### **Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM**

Le Comité a examiné les preuves que voici : une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) sur Fentora et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

### Observations de patients :

L'ACMTS n'a pas reçu de rétroaction de groupes de patients au sujet de cette demande d'évaluation.

### Essais cliniques

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. Les participants des deux études sont des adultes présentant de la douleur reliée à leur cancer et ayant acquis une tolérance au traitement opioïde.

### Paramètres d'intérêt

Voici les paramètres d'intérêt précisés au préalable par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS dans le protocole de sa revue systématique :

- la variation de l'intensité de la douleur;
- la fréquence des accès douloureux paroxystiques;
- la variation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS);
- l'utilisation de médicaments de secours;
- la mortalité, les incidents indésirables, les incidents indésirables graves, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables et les effets néfastes notables (étourdissement, nausée, vomissement, constipation, somnolence, prurit, dépression respiratoire, abus, mésusage, détournement).

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.

### 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. 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 %), 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 QVLS, des paramètres d'intérêt déterminés au préalable par l'équipe du PCEM. 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 dont la douleur n'est pas maîtrisée par l'un ou l'autre des opioïdes à libération immédiate, qui n'en tolèrent pas les effets néfastes ou indésirables ou pour qui ces opioïdes sont contraindiqués, 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). Les résultats, disparates en général, donnent à penser que Fentora pourrait être associé à une réduction statistiquement significative de la PID en 30 minutes comparativement à FBT/2, en 45 minutes comparativement à FBSF et à MSIR et en 60 minutes comparativement à FBT/2, à FBSF, à FE, à FST et à MSIR. 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 (innocuité et tolérabilité)**

Au bas mot, 66 % de la population des deux essais cliniques ont subi un incident indésirable apparu au traitement (IIAT). 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 chez les patients ayant participé à l'étude 14 ou 3039, 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.

### **Cout et rentabilité**

Fentora est offert en comprimés à 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg et 800 µg au prix de 10,89 \$ le comprimé dans toutes les teneurs. La dose maximale recommandée est de 800 µg par accès douloureux paroxystique, et le nombre quotidien maximal d'accès douloureux à traiter par Fentora est de 4. Ainsi, le cout journalier du traitement par Fentora va de 10,89 \$ à 43,56 \$. Ce cout ne couvre pas la période d'adaptation posologique nécessaire pour déterminer la dose qui produit un soulagement efficace de la douleur.

L'analyse cout/utilité du fabricant compare Fentora au traitement symptomatique usuel, lequel correspond au MSIR à raison de 20 mg par la voie orale, dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques reliés à un cancer chez les patients qui satisfont les critères de la demande de remboursement : maîtrise de la douleur insuffisante par les opioïdes à libération immédiate/à action rapide (morphine, oxycodone, hydromorphone), intolérance à leurs effets néfastes ou indésirables ou contrindication à leur usage, ou présence de dysphagie. Il s'agit d'une analyse par arbre de décision qui s'inscrit dans l'horizon temporel de 181,5 jours et adopte la perspective du système de soins de santé public canadien. Les données sur l'efficacité comparative des traitements (établie d'après la réduction de l'intensité de la douleur par rapport au moment de référence) sont tirées d'une métaanalyse en réseau commandée par le fabricant. Celui-ci indique que le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de Fentora comparativement au traitement symptomatique usuel est de 91 592 \$ par année de vie gagnée ajustée en fonction de la qualité (AVAQ).

Voici les principaux aspects de l'évaluation économique du fabricant qui en limitent la portée selon le PCEM :

- L'hypothèse voulant qu'aux patients soumis au traitement par le MSIR soient associés les coûts relatifs au MSIR, mais que l'intensité de la douleur soit la même que chez les patients prenant le placebo dans les essais cliniques pivots de phase III sur Fentora. Cette hypothèse entraîne un biais favorable à Fentora.
- L'incertitude quant à la durée de l'effet thérapeutique de Fentora par rapport à la durée d'un épisode d'accès douloureux paroxystique. Le fabricant postule que les patients jouissent de l'effet bénéfique de Fentora durant 24 heures selon les coefficients d'utilité spécifiques au traitement de l'accès douloureux paroxystique chez le patient atteint de cancer. Aucune donnée ne fonde l'hypothèse qui entraîne un biais favorable à Fentora.
- L'incertitude entourant la fréquence quotidienne des accès douloureux paroxystiques. Plus précisément, la fréquence de trois épisodes par jour postulée par le fabricant est vue comme une sous-estimation.
- Les préoccupations soulevées par les preuves cliniques sur lesquelles repose l'analyse coût/utilité, à savoir la possibilité limitée de généraliser les résultats des essais cliniques pivots de phase III en pratique clinique en raison du taux d'abandon élevé et des critères d'inclusion et d'exclusion stricts.

D'après ses propres analyses qui pallient certaines des limites ci-dessus — prise en compte des valeurs d'efficacité du MSIR, non pas de celles du placebo pour les assimiler au MSIR, hypothèse de quatre accès douloureux paroxystiques par jour et de deux heures (un épisode d'accès douloureux et une heure de plus) comme durée de l'effet bénéfique de Fentora (durée de l'effet thérapeutique de 2 heures plutôt que de 24) —, le PCEM estime que le RCUD de Fentora par comparaison avec le MSIR est supérieur à 617 000 \$ par AVAQ. Le prix devrait baisser de 85 % pour que le RCUD corresponde à 50 000 \$ par AVAQ. Toutefois, l'analyse coût/utilité repose sur des données ayant trait à des patients qui sont ceux prévus à l'indication autorisée par Santé Canada, et les résultats pourraient ne pas s'appliquer aux patients dont il est question dans la demande de remboursement.

### Sujets de discussion :

- Le Comité a abordé la question du risque de détournement et de mésusage de Fentora.
- Bien qu'aucun groupe de défense des intérêts de patients n'ait communiqué d'observations au sujet de ce médicament, le Comité a examiné la situation et les besoins des patients atteints de cancer aux prises avec des accès douloureux paroxystiques, ainsi que les options thérapeutiques offertes à cet égard, avec deux cliniciens experts. Un représentant du public membre du Comité a en outre résumé la lettre (qui ne porte pas précisément sur Fentora) au sujet de l'efficacité pratique des opioïdes, en particulier ceux à action rapide, envoyée par la Société canadienne des médecins de soins palliatifs.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

### Réunion du 18 janvier 2017

#### Absences :

Aucune

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

#### À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.