

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

CHLORHYDRATE DE TAPENTADOL (NUCYNTA LIBÉRATION PROLONGÉE — LABORATOIRES PALADIN)

Indication : la prise en charge de la douleur suffisamment grave pour nécessiter un traitement opioïde quotidien, continu et à long terme, une douleur qui répond aux opioïdes et qui n'est pas soulagée efficacement par d'autres options thérapeutiques.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le tapentadol à libération prolongée dans la prise en charge de la douleur suffisamment grave pour nécessiter un traitement opioïde quotidien, continu et à long terme, une douleur qui répond aux opioïdes et qui n'est pas soulagée efficacement par d'autres options thérapeutiques.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	Finale
Date de publication :	Octobre 2018
Longueur du rapport :	10 pages

Avis de non-responsabilité : 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'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle 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.

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.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

CHLORHYDRATE DE TAPENTADOL (NUCYNTA LIBÉRATION PROLONGÉE — LABORATOIRES PALADIN)

Indication : la prise en charge de la douleur suffisamment grave pour nécessiter un traitement opioïde quotidien, continu et à long terme, une douleur qui répond aux opioïdes et qui n'est pas soulagée efficacement par d'autres options thérapeutiques.

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le tapentadol à libération prolongée (LP) dans la prise en charge de la douleur suffisamment grave pour nécessiter un traitement opioïde quotidien, continu et à long terme, une douleur qui répond aux opioïdes et qui n'est pas soulagée efficacement par d'autres options thérapeutiques.

Motifs de la recommandation :

1. Les huit essais cliniques comparatifs randomisés (ECR), soit cinq qui portent sur la douleur non cancéreuse (comparaison entre tapentadol LP et oxycodone à libération contrôlée [LC] ou oxycodone plus naloxone LP) et trois qui portent sur la douleur cancéreuse (comparaison entre tapentadol LP et oxycodone LC, morphine LP ou morphine LC), comportent de nombreuses limites qui entachent la validité des résultats. Mentionnons entre autres le taux d'abandons élevé et variable selon le groupe de traitement, qui se traduit par des données manquantes, la brièveté, l'absence d'insu pour les traitements de référence témoins, l'absence d'analyse statistique ou de contrôle de la multiplicité des analyses et l'usage concomitant différent d'analgésiques de secours. Ces limites ont pu introduire un biais dans la mesure comparative de l'effet de réduction de l'intensité de la douleur et entraîner une incertitude notable quant à l'ampleur de l'effet du tapentadol.
2. En dépit des données probantes issues des essais susmentionnés qui laissent entrevoir que le tapentadol LP serait associé à moins d'événements indésirables (EI), des EI sont rapportés chez plus de 65 % des personnes de tous les groupes soumis à un traitement de référence dans sept des huit essais. De plus, les différences observées entre le tapentadol LP et les autres traitements pour ce qui des EI gastro-intestinaux, favorables au tapentadol LP, tiennent possiblement à l'adaptation posologique rapide des opioïdes et à l'absence apparente de mesures précises pour contrer les effets indésirables intestinaux dans les essais, ce qui ne correspond pas à la pratique clinique dans le traitement de la douleur chronique.
3. L'on ne dispose pas de comparaisons directes avec plusieurs opioïdes d'action prolongée, dont l'hydromorphone ou la méthadone par la voie orale, le fentanyl transdermique, la buprénorphine transdermique ou en pellicule buccale, le tramadol LP ou la codéine LC. Deux comparaisons de traitements indirectes (CTI) ont fait l'objet de la revue également, mais elles comportent des limites importantes et n'apportent pas de précisions quant à l'effet bénéfique relatif du tapentadol LP par rapport à d'autres traitements de la douleur chronique nécessitant un traitement opioïde à long terme.
4. Pour cause d'insuffisance, les données probantes ne permettent pas de déterminer si le tapentadol LP comble un besoin dans le traitement actuel de la douleur chronique en réduisant les risques de dépendance ou de surdose aux opioïdes, de mésusage ou de détournement d'opioïdes comparativement aux autres opioïdes sur le marché.

Points de discussion :

- Les essais cliniques examinés ne décrivent pas de mesures précises pour prendre en charge ou contrer les EI gastro-intestinaux connus des opioïdes, alors que dans la pratique clinique de telles mesures sont préconisées à la prescription d'un opioïde pour traiter la douleur chronique. Ainsi, la fréquence des EI gastro-intestinaux et des abandons de traitement qu'ils entraînent dans les essais cliniques est vraisemblablement plus élevée que dans la réalité, et les effets comparatifs sont incertains.
- Nucynta Libération prolongée a été conçu dans sa forme galénique pour résister à l'altération afin de prévenir le mésusage et l'abus. D'autres produits ont également été pensés dans l'optique de la résistance à l'altération, mais Santé Canada n'a pas autorisé un tel étiquetage pour aucune préparation d'opioïde commercialisée au Canada, et, en raison de l'insuffisance des données probantes, rien ne dit que Nucynta Libération prolongée permet de régler certains problèmes soulevés par la crise des opioïdes qui sévit au Canada.

Contexte :

Nucynta Libération prolongée est d'usage autorisé par Santé Canada dans la prise en charge de la douleur suffisamment grave pour nécessiter un traitement opioïde quotidien, continu et à long terme, pour autant que la douleur réponde aux opioïdes et qu'elle ne soit pas soulagée par d'autres options thérapeutiques. Nucynta Libération prolongée est un analgésique opioïde offert en comprimés à 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 250 mg; la posologie recommandée par Santé Canada est de 100 mg à 250 mg deux fois par jour, toutes les 12 heures environ.

Historique de l'examen du médicament :

L'ACMTS a évalué une préparation de tapentadol bioéquivalente, Nucynta CR, dans le traitement de la douleur d'intensité modérée à modérément grave chez l'adulte qui nécessite un traitement continu pendant au moins plusieurs jours. Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) a recommandé de ne pas l'inscrire sur la liste des médicaments assurés (voir la recommandation finale du CCCEM du 28 septembre 2011, révisée le 25 mars 2014). Comme Santé Canada juge que Nucynta CR (libération contrôlée) et Nucynta ER (libération prolongée) sont bioéquivalents, le terme « tapentadol LP » désigne ici l'une ou l'autre préparation.

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

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR de phase III ou IV portant sur le tapentadol LP, une critique de deux CTI et de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également passé en revue les observations d'un clinicien expert expérimenté dans le traitement de la douleur chronique et celles transmises par des groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et des aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Six groupes de défense des patients, The Chronic Pain Association of Canada, l'Alliance canadienne des arthritiques, Arthritis Consumer Experts, The Halton/Hamilton Chronic Pain Support Group, Action Atlantic Pain Society et le Chronic Pain Support Group de Sarnia-Lambton en Ontario, ont communiqué des observations. Les commentaires des patients ont été collectés dans le cadre d'une demande de rétroaction, d'interactions avec des patients aux prises avec de la douleur (réunions mensuelles, sondage, courriels), de communications avec des professionnels, de discussions avec des scientifiques membres de ces groupes, d'échanges avec d'autres groupes de défense des patients et d'activités de recherche. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- La douleur a des répercussions sur presque tous les aspects de la vie, dont les relations familiales, les activités sociales, le travail et la capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne. Elle a un effet dévastateur sur la qualité de vie des patients, lesquels peuvent se sentir déprimés, isolés et impuissants. La douleur peut également entraîner l'incapacité à occuper un emploi rémunéré ou la nécessité de se retirer plus tôt que prévu, ce qui se traduit dans les deux cas par des conséquences financières.
- De nombreux patients prenant des médicaments pour traiter leur douleur éprouvent des effets secondaires de ces médicaments, principalement la constipation.
- Les traitements non pharmacologiques, notamment la physiothérapie et le traitement psychologique, sont difficiles d'accès dans le système public de soins de santé; ils sont offerts dans secteur privé, mais à un coût important.
- La formation médicale sur le traitement de la douleur est très limitée au Canada et il est difficile de trouver un médecin qui traitera la douleur. Dans la plupart des cas, les patients attendent de 18 à 24 mois avant de voir un spécialiste du traitement de la douleur.
- D'après les commentaires d'un groupe de défense des patients, la perception générale est qu'il n'y a pas suffisamment de traitements destinés à la douleur chronique et que les médicaments sont des options qui comportent de graves risques et des effets secondaires souvent difficiles à maîtriser.

- En général, les patients souhaiteraient avoir un choix de traitements plus sûrs et plus efficaces. Ils aimeraient avoir à leur disposition de nouveaux traitements qui soulagent la douleur, améliorent la capacité fonctionnelle, n'entraînent pas d'accoutumance et ne causeront pas de symptômes de sevrage, exercent un effet de longue durée, occasionnent peu d'effets secondaires et peuvent améliorer leur qualité de vie (QDV).
- Des patients traités par Nucynta font état d'une amélioration globale de leur QDV et d'effets secondaires moindres qu'avec d'autres médicaments, y compris des médicaments non opioïdes.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur cinq ECR examinant la douleur chronique non cancéreuse et trois ECR examinant la douleur cancéreuse :

- Trois ECR de 15 semaines, à double insu, menés auprès de patients atteints de gonarthrose (étude PAI-3008, N = 1 030; étude PAI-3009, N = 990) ou de lombalgie d'origine non cancéreuse (étude PAI-3011, N = 981); les participants sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1:1 dans les groupes du placebo, du tapentadol LP (100 mg à 250 mg deux fois par jour) et de l'oxycodone LC (20 mg à 50 mg deux fois par jour). La proportion de patients qui abandonnent l'étude est de 47 % dans le groupe du tapentadol LP et de 65 % dans le groupe de l'oxycodone de l'étude PAI-3008, de 44 % dans le groupe du tapentadol LP et de 64 % dans le groupe de l'oxycodone de l'étude PAI-3009, et de 48 % dans le groupe du tapentadol LP et de 59 % dans le groupe de l'oxycodone de l'étude PAI-3011.
- Un ECR d'un an, en mode ouvert (étude PAI-3007, N = 1 121), mené auprès de patients atteints d'arthrose du genou ou de la hanche, ou de lombalgie d'origine non cancéreuse; les participants sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 4:1 dans les groupes du tapentadol LP (100 mg à 250 mg deux fois par jour) et de l'oxycodone LC (20 mg à 50 mg deux fois par jour). Il n'y a pas de comparaisons statistiques en bonne et due forme entre les groupes de traitement. La proportion de patients qui abandonnent l'étude est de 54 % dans le groupe du tapentadol LP et de 65 % dans le groupe de l'oxycodone LC.
- Un ECR de non-infériorité de phase IIIb/IV de 12 semaines, en mode ouvert (Baron 2016, N = 258) mené auprès de patients atteints de lombalgie avec une composante neuropathique; les participants sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes du tapentadol LP (50 mg à 250 mg deux fois par jour) et de l'oxycodone/naloxone LP (10 mg/5 mg à 40 mg/20 mg plus 10 mg d'oxycodone LP deux fois par jour). La proportion de patients qui abandonnent l'étude est de 34 % dans le groupe du tapentadol LP et de 63 % dans le groupe de l'oxycodone/naloxone. Les patients du groupe de l'oxycodone/naloxone LP ont la possibilité de passer à un groupe distinct traité par le tapentadol LP à n'importe quel moment, mais les patients affectés au groupe du tapentadol LP à la randomisation ne peuvent pas passer à un autre groupe.
- Un ECR de non-infériorité de quatre semaines, à double insu (Imanaka 2013; N = 343), mené auprès de patients aux prises avec de la douleur cancéreuse; les participants sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes du tapentadol LP (25 mg à 250 mg deux fois par jour) et de l'oxycodone LC (5 mg à 40 mg deux fois par jour). La proportion de patients qui abandonnent l'étude est de 33 % dans le groupe du tapentadol LP et de 29 % dans le groupe de l'oxycodone LC.
- Un ECR de huit semaines en mode ouvert (Imanaka 2014; N = 100) mené auprès de patients aux prises avec de la douleur cancéreuse, maîtrisée par un opioïde; les participants sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes du tapentadol LP (25 mg à 250 mg deux fois par jour) et de la morphine LP (10 mg à 70 mg deux fois par jour). La proportion de patients qui abandonnent l'étude est de 44 % dans le groupe du tapentadol LP et de 42 % dans le groupe de la morphine LP.
- Un ECR de six semaines à double insu (Kress 2014; N = 505) mené auprès de patients aux prises avec de la douleur cancéreuse. Les participants sont d'abord répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 dans les groupes du tapentadol LP (100 mg à 250 mg deux fois par jour) et du sulfate de morphine LC (40 mg à 100 mg deux fois par jour) pendant la phase d'adaptation posologique à groupes parallèles de deux semaines. Cette phase est suivie d'une phase de sevrage à répartition aléatoire pour les patients affectés initialement au groupe du tapentadol LP. Donc, les comparaisons entre le tapentadol LP et le sulfate de morphine LC sont limitées à une période de traitement de deux semaines. La proportion de patients qui abandonnent l'étude pendant la phase d'adaptation posologique est de 18 % dans les deux groupes.

Dans les cinq essais cliniques portant sur la douleur chronique non cancéreuse, la répartition aléatoire est précédée d'une période d'élimination des analgésiques utilisés jusque là. Les seules comparaisons directes instructives entre le tapentadol LP et des

opioïdes à longue durée d'action sont celles avec l'oxycodone LC et l'oxycodone/naloxone LP. Dans les études PAI-3008, PAI-3009 et PAI-3011, les comparaisons statistiques entre le tapentadol LP et l'oxycodone LC ne font pas l'objet d'un contrôle du risque d'erreur en raison de la multiplicité des analyses et elles sont considérées comme étant exploratoires. De plus, la comparaison avec la morphine LP (Imanaka 2014) est limitée par l'absence de comparaison statistique en bonne et due forme, tandis que la comparaison avec la morphine LC (Kress 2014) est limitée par la durée du traitement (deux semaines).

Les limites communes qui entachent possiblement la validité interne des études sont la quantité importante et inégale de données manquantes découlant des abandons hâtifs, la brièveté de la plupart des essais cliniques (dont la période d'adaptation posologique est plus courte que ce qui se ferait en pratique clinique), l'absence d'insu dans certains essais ainsi que l'examen de paramètres subjectifs, l'absence de contrôle de l'erreur de type 1 et les biais potentiels relevant des méthodes d'imputation des données manquantes. Dans les essais cliniques portant sur la douleur non cancéreuse, les motifs d'abandon de traitement les plus fréquents sont les EI, l'inefficacité, et la décision du patient d'abandonner en raison d'EI représentant en grande partie le déséquilibre entre les groupes de traitement.

L'on ne sait pas vraiment si les patients participant aux essais cliniques sur la douleur non cancéreuse seraient considérés comme des candidats à un traitement opioïde continu et à long terme dans la pratique clinique canadienne. Seul l'un de ces essais (Baron 2016) a précisé dans ses critères d'admissibilité que le patient devait nécessiter un traitement par un analgésique opioïde de l'avis de l'investigateur. Dans les essais cliniques examinant la douleur cancéreuse, l'intervention peut ne pas être pertinente dans la pratique clinique du fait que la durée de traitement ne soit que de huit semaines tout au plus et que bon nombre des patients ont reçu le tapentadol LP à une dose inférieure à la dose minimale recommandée.

Nous n'avons pas recensé d'essais cliniques comparant le tapentadol LP à l'hydromorphe LC, à la méthadone, au fentanyl transdermique, à la buprénorphine transdermique ou en pellicule buccale, au tramadol LP ou à la codéine LC qui satisfont les critères établis pour les besoins de la revue systématique.

Critère d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici : l'intensité de la douleur (mesurée par une échelle d'évaluation numérique de 11 points [NRS-11]), la qualité de vie liée à la santé (QVLS) (selon les questionnaires 36-Item Short Form Health Survey [SF-36], EuroQol 5-Dimension 3-Level [EQ-5D-3L] et l'indice d'arthrose Western Ontario and McMaster Universities [WOMAC]), les EI, les symptômes gastro-intestinaux et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables (ACEI). Dans cinq essais cliniques (PAI-3008, PAI-3009, PAI-3011, Baron 2016 et Imanaka 2013), le principal critère d'évaluation est la variation de l'intensité de la douleur selon l'échelle NRS-11. Dans l'étude Baron 2016, la variation du score total PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation Symptoms) est également un critère d'évaluation principal. Dans l'étude Imanaka 2014, le principal critère d'évaluation est la proportion de patients qui conservent la maîtrise de leur douleur (selon le score d'intensité de la douleur à l'échelle NRS-11 et l'utilisation de médicaments de secours), alors que le principal critère d'évaluation dans l'étude Kress 2014 est la maîtrise de la douleur durant la phase de sevrage à répartition aléatoire. L'étude PAI-3007 mesure la variation de l'intensité de la douleur selon l'échelle NRS-11, mais son principal objectif consiste à évaluer l'innocuité du médicament.

- L'échelle NRS-11 est une échelle ordinale de mesure de l'intensité de la douleur allant de 0 à 10 où 0 correspond « pas de douleur » et 10 à « la douleur la pire que l'on puisse imaginer ». Les différences minimales d'importance clinique (DMIC) vont de 1,1 à 2,2 points pour divers types de douleur chronique.
- Le questionnaire EQ-5D-3L est un instrument de mesure générique de la QVLS qui aboutit à un score indiciel et où le score inférieur à 0 représente des états de santé qui, aux yeux de la société, sont pires que la mort et où les scores de 0 et de 1,00 représentent respectivement « la mort » et « la parfaite santé ». Les estimations de la DMIC du score indiciel EQ-5D-3L en général vont de 0,033 à 0,074; nous n'avons pas repéré de DMIC pour ce qui est des patients atteints de douleur chronique. L'EQ-VAS est une échelle visuelle analogique de 20 cm allant de 0 à 100, correspondant respectivement au « pire état de santé imaginable » et au « meilleur état de santé imaginable ». Le PCEM n'a pas relevé de DMIC à l'EQ-VAS pour les patients aux prises avec de la douleur chronique.
- Le questionnaire SF-36 est un instrument d'évaluation de l'état de santé général comprenant 36 items et offrant deux volets récapitulatifs : le sommaire de l'état physique et le sommaire de l'état mental. Pour les deux sommaires, le score va de 0 à 100, plus il est haut, meilleur est l'état de santé. La DMIC aux deux sommaires varie en général de 2,5 à 5 points. Rien dans la documentation ne précise la DMIC pour ces sommaires chez le patient aux prises avec de la douleur chronique.

- Le WOMAC est un questionnaire de 24 items que le patient remplit selon une échelle ordinaire allant de 0 à 4, où 0 correspond au plus bas degré de symptômes d'incapacité physique. Les sous-échelles évaluent la douleur, le fonctionnement physique et la raideur articulaire due à l'arthrose du genou ou de la hanche. Le score global va de 0 à 96 et plus il est haut, plus les symptômes ou l'incapacité physique sont importants. La DMIC varie de 0,51 à 1,33 s'il y a aggravation et de 0,67 à 0,75 s'il y a amélioration.
- Le questionnaire PAC-SYM, à remplir par le patient, comporte 12 items portant sur une période rétrospective de 2 semaines. À chaque item, le patient indique la gravité du symptôme sur une échelle nominale de 5 points où 0 correspond à « absent » et 4 à « très grave ». Le score global et le score aux sous-échelles sont calculés par le score moyen de chaque item, la fourchette de chaque score allant de 0 à 4. Les estimations de la DMIC pour le score global PAC-SYM varient de -0,52 à -0,63.

Efficacité

Intensité de la douleur dans les essais cliniques sur la douleur non cancéreuse

Dans les études PAI-3008 et PAI-3009, la réduction de l'intensité de la douleur (selon l'échelle NRS-11) est de plus grande ampleur dans les groupes du tapentadol LP que dans les groupes de l'oxycodone LC; différences entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) de -0,3 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0,66 à -0,00) et de -0,4 (IC à 95 % de -0,68 à -0,05), ce qui est en deçà de la DMIC de 1,1 à 2,2, sans compter qu'il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses. Dans l'étude PAI-3011, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le tapentadol LP et l'oxycodone LC quant à la variation de l'intensité de la douleur. Dans les trois essais cliniques, la proportion substantielle d'abandons hâtifs, variable selon le groupe de traitement, constitue une importante source de biais à l'origine pour une bonne part de l'incertitude qui teinte les résultats. Dans l'étude Baron 2016, la réduction de l'intensité de la douleur est statistiquement plus grande avec le tapentadol LP qu'avec l'oxycodone/naloxone LP (DMMC de -0,9 [IC à 97,5 % de -1,8 à -0,2]), mais la différence n'est pas jugée importante dans la pratique clinique. Dans l'étude PAI-3007, le tapentadol LP et l'oxycodone LC atténuent la douleur dans une même mesure, mais il n'y a pas d'analyse statistique de ce paramètre.

Intensité de la douleur dans les essais cliniques sur la douleur cancéreuse

Dans l'étude Imanaka 2013, le tapentadol LP se révèle non inférieur à l'oxycodone LC; DMMC de -0,06 (IC à 95 % de -0,51 à 0,38). Dans l'étude Imanaka 2014, l'intensité moyenne de la douleur n'a pas vraiment changé dans les deux groupes, tapentadol LP et morphine LP, du début de l'étude à la fin du traitement. Dans l'étude Kress 2014, l'intensité moyenne de la douleur au terme des deux semaines d'adaptation posologique à double insu est plus grande dans le groupe du tapentadol LP que dans le groupe de la morphine LC : 4,1 (écart type de 1,8) comparativement à 3,7 (écart type de 1,8), alors que les scores initiaux étaient semblables. En outre, la morphine à libération immédiate en tant qu'analgésique de secours a été utilisée par une plus grande proportion de patients dans le groupe du tapentadol LP (72 %) que dans le groupe de la morphine LC (58 %) et à une plus grande quantité exprimée par la moyenne de la dose quotidienne totale moyenne (13,3 mg versus 8,9 mg d'équivalent de morphine). Dans les études Imanaka 2014 et Kress 2014, il n'y a pas de comparaisons en bonne et due forme entre le tapentadol LP et la morphine LP ou le sulfate de morphine LC.

Autres critères d'évaluation de l'efficacité

Les autres critères d'évaluation de l'efficacité sont marqués des mêmes limites que celles mentionnées pour l'intensité de la douleur, et il n'y a pas d'analyse statistique de la plupart des comparaisons entre le tapentadol LP et les traitements de référence comparateurs. Dans aucun des essais, il n'y a de contrôle du risque d'erreur en raison de la multiplicité et les différences entre les groupes ne sont pas concluantes en raison de ce risque justement. Les résultats sur le plan du score indiciel EQ-5D-3L illustrent des différences d'amélioration importantes sur le plan clinique, favorables au tapentadol LP, dans trois des cinq essais cliniques sur la douleur chronique non cancéreuse. L'EQ-VAS et les sommaires de l'état physique et de l'état mental du SF-36 (ou SF-12) montrent une amélioration constamment plus grande dans les groupes du tapentadol LP des cinq essais cliniques sur la douleur chronique non cancéreuse, quoique ces différences soient inférieures aux DMIC de ces instruments. Dans les études PAI-3008 et PAI-3009, l'amélioration du début de l'étude à la fin de la phase d'entretien sous les angles de la sous-échelle de la douleur globale et de la sous-échelle du fonctionnement physique du WOMAC est du même ordre dans les groupes du tapentadol LP et de l'oxycodone LC, mais il n'y a pas de comparaisons en bonne et due forme entre les deux traitements de référence.

Effets néfastes (innocuité)

Évènements indésirables

Dans les huit ECR, la proportion de patients subissant un EI à tout le moins est plus faible dans les groupes du tapentadol LP que dans les groupes du traitement de référence comparateur. Les EI les plus fréquents sont la constipation, la nausée, le vomissement et la somnolence tant dans les essais cliniques sur la douleur non cancéreuse que dans ceux sur la douleur cancéreuse. Dans les ECR examinant la douleur non cancéreuse, des EI surviennent chez 67 % à 76 % des patients traités par le tapentadol LP et chez 85 % à 87 % des patients traités par l'oxycodone LC dans les ECR à double insu évaluant l'efficacité; chez 77 % des patients traités par le tapentadol LP et 84 % des patients traités par l'oxycodone/naloxone LP dans l'ECR ouvert évaluant l'efficacité (Baron 2016); chez 86 % des patients du groupe du tapentadol LP et 91 % des patients du groupe de l'oxycodone LC dans l'ECR ouvert d'un an (étude PAI-3007). Dans les essais cliniques examinant la douleur cancéreuse, 88 % des patients du groupe du tapentadol LP et 90 % des patients du groupe de l'oxycodone LC subissent des EI dans l'étude Imanaka 2013, 90 % des patients du groupe du tapentadol LP et 94 % des patients du groupe de la morphine LP en subissent dans l'étude Imanaka 2014 et 50 % des patients du groupe du tapentadol LP et 64 % des patients du groupe de la morphine LC en subissent durant la phase d'adaptation posologique dans l'étude Kress 2014.

Dans les ECR portant sur la douleur non cancéreuse, les ACEI sont moins nombreux dans les groupes du tapentadol LP que dans les groupes de l'oxycodone LC et de l'oxycodone/naloxone LP. La proportion des ACEI va de 17 % à 19 % dans les groupes du tapentadol LP et de 32 % à 43 % dans les groupes de l'oxycodone LC dans les ECR à double insu évaluant l'efficacité; elle est de 22 % dans le groupe du tapentadol LP et de 42 % dans le groupe de l'oxycodone/naloxone LP dans l'étude Baron 2016 et de 22 % dans le groupe du tapentadol LP et de 37 % dans le groupe de l'oxycodone LC dans l'étude PAI-3007. Dans les ECR portant sur la douleur cancéreuse, la proportion des ACEI est de 13 % dans le groupe du tapentadol LP et de 17 % dans le groupe de l'oxycodone LC dans l'étude Imanaka 2013, de 28 % dans le groupe du tapentadol LP et de 38 % dans le groupe de la morphine LP dans l'étude Imanaka 2014 et elle est du même ordre dans les groupes du tapentadol LP et du sulfate de morphine LC (9 % et 7 %) durant la phase d'adaptation posologique dans l'étude Kress 2014.

La proportion de patients ayant subi des EI graves (EIG) ne dépasse pas 4 % dans les essais à court terme sur la douleur non cancéreuse et 6 % dans l'essai clinique d'un an. Les EIG sont plus fréquents dans les essais cliniques portant sur la douleur cancéreuse; les plus courants sont la progression de la maladie et les vomissements dans les études Imanaka 2013 et Imanaka 2014, et les EIG liés au cancer dans l'étude Kress 2014. Il n'y a pas de différences remarquables entre le tapentadol LP et ses comparateurs pour ce qui est des EIG.

Les EI survenant durant l'essai clinique de prolongation en mode ouvert sont semblables à ceux rapportés dans les ECR portant sur la douleur non cancéreuse, et aucun autre problème d'innocuité n'a été rapporté.

Effets néfastes notables

Les EI gastro-intestinaux, qui comprennent principalement la constipation, la nausée et le vomissement, surviennent chez 42 % à 44 % des patients des groupes du tapentadol LP et chez 62 % à 68 % des patients des groupes de l'oxycodone LC dans les ECR à double insu évaluant l'efficacité, chez 45 % dans le groupe du tapentadol LP et de 52 % dans le groupe de l'oxycodone/naloxone LP dans l'étude Baron 2016 et chez 52 % dans le groupe du tapentadol LP et de 64 % dans le groupe de l'oxycodone LC dans l'étude PAI-3007. Dans les ECR portant sur la douleur cancéreuse, les EI gastro-intestinaux sont le lot de 55 % dans le groupe du tapentadol LP et de 67 % dans le groupe de l'oxycodone LC dans l'étude Imanaka 2013, de 38 % dans le groupe du tapentadol LP et de 54 % dans le groupe de la morphine LP dans l'étude Imanaka 2014 et de 30 % dans le groupe du tapentadol LP et 47 % dans le groupe du sulfate de morphine LC durant la phase d'adaptation posologique dans l'étude Kress 2014..

Dans les trois ECR à double insu portant sur la douleur non cancéreuse, les résultats quant au score global PAC-SYM sont favorables au tapentadol LP plutôt qu'à l'oxycodone LC. Les différences entre les groupes, allant de 0,2 à 0,3, sont inférieures à la limite inférieure de la gamme des DMIC citées pour cet instrument (0,52 à 0,63). Comme c'est le cas avec d'autres critères d'évaluation, la portée des résultats du PAC-SYM est limitée par la quantité substantielle et inégale d'un groupe à un autre de données manquantes dues aux abandons de traitement hâtifs, ainsi que par l'absence de contrôle au vu de la multiplicité. Dans l'essai clinique ouvert comparant le tapentadol LP et l'oxycodone/naloxone LP, le score global PAC-SYM est semblable dans les

deux groupes. Rien ne dit avec certitude que les différences observées sur le plan des EI gastro-intestinaux se transposeraient dans la pratique clinique où l'adaptation posologique serait probablement plus lente et où des mesures pour contrer ou atténuer ces effets seraient adoptées.

La revue systématique n'a pas cerné de données probantes suffisantes sur les risques de l'utilisation d'opioïdes à long terme, notamment sur la tolérance et l'hyperalgésie. Dans une recherche documentaire supplémentaire sur les risques de pharmacodépendance, de mésusage, de surdose ou de détournement associés au tapentadol LP par rapport à des comparateurs pertinents, le PCEM a relevé quatre études observationnelles qui ne sont pas instructives à cet égard en raison de leur nature rétrospective et de leur généralisabilité incertaine dans le contexte canadien.

Comparaisons de traitements indirectes

Pour pallier l'absence d'essais cliniques comparant directement le tapentadol à des opioïdes outre l'oxycodone LC, l'oxycodone/naloxone LP, la morphine LP et le sulfate de morphine LC, dans le traitement de la douleur chronique, le PCEM a effectué une recherche de CTI afin d'obtenir des données probantes indirectes sur l'efficacité et l'innocuité des opioïdes offerts sur le marché dans la population étudiée. Il a repéré deux métaanalyses en réseau (MR), lesquelles font appel à des méthodes et à des modèles statistiques différents. Mais, elles ont en commun une limite importante qui tient à leur décision de combiner toutes les doses et les préparations d'un même médicament en une seule et unique intervention dans leurs analyses. Parce que les MR combinent les préparations à libération immédiate et celles à libération prolongée d'un même médicament, elles n'offrent pas de données probantes propres au tapentadol LP, le médicament à l'étude ici; par conséquent, les résultats de ces analyses ne sont d'aucune utilité dans le cas qui nous occupe.

Cout et rapport cout/efficacité

Le tapentadol LP est offert en comprimés à 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 250 mg. Le prix du médicament proposé par le fabricant varie selon la teneur : 1,04 \$ le comprimé de 50 mg, 1,56 \$ le comprimé de 100 mg, 2,09 \$ le comprimé de 150 mg, 2,71 \$ le comprimé de 200 mg et 3,75 \$ le comprimé de 250 mg. À la posologie recommandée de 100 mg à 250 mg deux fois par jour, le cout journalier du tapentadol LP va de 3,12 \$ à 7,50 \$, alors que son cout annuel varie de 1 140 \$ à 2 738 \$.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité probabiliste reposant sur un modèle de Markov de transition d'un état de santé à un autre, qui compare le tapentadol LP aux préparations orales à longue durée d'action d'oxycodone, d'hydromorphone et de morphine dans le traitement de la douleur suffisamment grave pour nécessiter un traitement opioïde quotidien, continu et à long terme, une douleur qui répond aux opioïdes et qui n'est pas soulagée efficacement par d'autres options thérapeutiques. Le modèle comprend cinq états de santé : le traitement sans EI, le traitement avec EI tolérables, l'arrêt de traitement pour cause d'inefficacité, l'arrêt de traitement pour cause d'EI et le passage à un autre traitement. Les probabilités de passage d'un état à un autre proviennent d'un ECR comparant le tapentadol LP et l'oxycodone (PAI-3011) et d'une MR publiée pour ce qui est de l'hydromorphone et de la morphine. Le modèle adopte la perspective d'un payeur canadien des soins de santé, il comprend des cycles hebdomadaires et s'inscrit dans l'horizon temporel d'un an. Comme cet horizon est court, les couts ou les résultats cliniques ne sont pas actualisés. Dans son analyse de référence probabiliste, le fabricant estime que le tapentadol LP produit plus d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) que l'oxycodone, et à moindre cout, et que, par conséquent, le tapentadol LP domine l'oxycodone. Par comparaison avec l'hydromorphone et la morphine, le tapentadol LP est associé à un rapport cout/utilité différentiel respectif de 1 721 \$ l'AVAQ et de 15 833 \$ l'AVAQ.

L'ACMTS a cerné un certain nombre de limites dans le modèle soumis par le fabricant :

- Les effets relatifs du tapentadol LP, de l'hydromorphone et de la morphine sont dérivés de rapports de cotes tirés d'une MR. La MR combine les doses et les préparations de chaque médicament en une seule intervention et n'offre pas de données probantes cliniques comparatives pour les préparations d'opioïdes à longue durée d'action en particulier.
- Les couts de médicament ne correspondent pas aux doses utilisées pour déterminer l'efficacité dans le modèle, ce qui biaise les couts d'une manière favorable au tapentadol LP.
- La valeur d'utilité attribuée à l'état de santé du passage à un autre traitement équivaut aux valeurs d'utilité de base rapportées dans les essais cliniques, ce qui revient en fait à dire que les patients n'obtiendraient aucun bénéfice clinique au passage à un nouvel opioïde tout en devant assumer le cout de ce nouveau traitement pour la durée restante de la modélisation.

- Les hypothèses relatives au passage à un autre opioïde chez les patients qui cessent le traitement pour cause d'inefficacité ou d'EI ne sont pas conformes à la pratique clinique, notamment le passage instantané, le calcul de la moyenne des coûts de tous les comparateurs pour déterminer le coût du médicament dans l'état du passage à un autre traitement et la poursuite du traitement à la même dose d'équivalent de morphine après le passage à un autre opioïde.
- Le modèle postule que les probabilités de transition et les taux d'évènements sont linéaires, alors que les données cliniques indiquent qu'il en va autrement. Les taux d'évènements observés dans l'essai clinique de 15 semaines ont été extrapolés sur un an, ce qui entraîne la surestimation du taux d'arrêt de traitement dans les derniers cycles du modèle et peut introduire un biais défavorable aux comparateurs.
- Le modèle fait abstraction de certains opioïdes à longue durée d'action qui peuvent être pertinents.

Au vu de l'incertitude des données cliniques sur le tapentadol LP comparativement aux préparations de morphine et d'hydromorphone à longue durée d'action, l'analyse de référence de l'ACMTS est axée sur la comparaison par paire entre l'oxycodone LC et le tapentadol LP pour laquelle des données probantes cliniques directes sont disponibles. Dans son analyse, l'ACMTS a revu les doses de médicament en conformité avec l'essai clinique, a attribué une valeur plus élevée au passage à un autre opioïde, a révisé les coûts après le passage à un autre traitement et les taux d'arrêt de traitement après la semaine 15 pour être conforme aux données tirées d'essais cliniques.

D'après l'analyse de l'ACMTS, le rapport coût/utilité différentiel du tapentadol LP s'élève à 45 847 \$ l'AVAQ gagnée par comparaison avec l'oxycodone LC dans un horizon temporel d'un an. Au seuil de la disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ, la probabilité que le tapentadol LP soit rentable est de 52 %. Le rapport coût/efficacité à long terme du tapentadol LP demeure inconnu. L'analyse économique ne peut étudier la rentabilité comparative du tapentadol LP et de la morphine et de l'hydromorphone à longue durée d'action que dans une analyse exploratoire et n'a pu étudier sa rentabilité par rapport aux préparations orales de tramadol ou de codéine à longue durée d'action.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 19 septembre 2018

Absences :

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun