



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

COMPRIMÉS SUBLINGUAUX DE CITRATE DE FENTANYL (Abstral – Paladin Labs Inc.)

Indication : prise en charge des percées de douleurs cancéreuses

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl au prix proposé.

Motifs de la recommandation

1. Au prix proposé, le coût des comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl est considérablement plus élevé que celui des autres opioïdes sur le marché.
2. Aucun essai clinique comparatif et randomisé (ECR) n'a été mené pour comparer directement les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl à des opioïdes moins coûteux qui peuvent être administrés pour la prise en charge des percées de douleurs cancéreuses.

Remarque

Sur la foi de l'examen des données probantes cliniques, le Comité était d'avis que si le prix était réduit, il y aurait plus de chances que la recommandation soit « ajouter à la liste » ou « ajouter à la liste avec critères/sous certaines conditions ».

Contexte

Les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl sont indiqués par Santé Canada uniquement pour la prise en charge des accès douloureux transitoires (percées de douleur) chez les patients cancéreux de 18 ans et plus qui reçoivent déjà un traitement continu par des opioïdes contre la douleur cancéreuse sous-jacente persistante et qui tolèrent bien ce traitement. Les patients considérés comme tolérants aux opioïdes sont ceux qui prennent de façon continue au moins 60 mg/jour de morphine ou d'un équivalent depuis une semaine ou plus. Le fentanyl est un agoniste pur des récepteurs μ -opioïdes.

La teneur des comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl est de 100 μ g, 200 μ g, 300 μ g, 400 μ g, 600 μ g et 800 μ g. La dose initiale approuvée par Santé Canada est de 100 μ g pour tous les patients. Si la première dose de 100 μ g ne produit pas une analgésie adéquate, il faut continuer d'augmenter progressivement la dose au moment des percées de douleurs subséquentes jusqu'à l'obtention d'une analgésie adéquate sans effets secondaires intolérables. Il ne faut pas administrer des doses supérieures à 800 μ g. Il doit s'écouler au moins deux heures entre les prises. Le médicament ne doit être pris qu'une fois par épisode

douloureux, c'est-à-dire qu'il ne faut pas prendre des comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl deux fois au cours d'un même épisode.

Synthèse des considérations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique des ECR sur les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl et une critique de l'évaluation pharmaco-économique du fabricant. Le PCEM a invité les groupes de patients à faire des observations, mais n'en a pas reçues.

Aucun ECR ne répondait aux critères d'inclusion de l'examen méthodique du PCEM, car aucun ECR n'a comparé directement les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl à d'autres opioïdes à libération immédiate ni à d'autres préparations de fentanyl. Le Comité a examiné un résumé des renseignements pertinents sur les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl, préparé par le PCEM, qui comprenait des renseignements sur (i) les essais sur les préparations de fentanyl administrées par voie orale transmuqueuse qui ne répondaient pas aux critères d'examen méthodique du PCEM, (ii) la pharmacocinétique, (iii) le risque d'abus et (iv) les effets néfastes supplémentaires.

Synthèse des constatations

Le PCEM a repéré huit essais qui présentaient des données sur l'efficacité et les effets néfastes des comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl et d'autres préparations de fentanyl administrées par voie orale transmuqueuse. Quatre études menées auprès de patients cancéreux ont porté sur les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl : deux étaient des ECR à double insu ayant comparé les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl à un placebo et les deux autres ne comportaient pas de comparateur. Les quatre autres études étaient des ECR ayant comparé d'autres préparations de fentanyl administrées par voie orale transmuqueuse (citrate de fentanyl administré par voie orale transmuqueuse [Actiq] et comprimé buccal de fentanyl [Fentora]) à d'autres opioïdes; trois de ces essais ont été menés uniquement auprès de patients cancéreux et l'autre a été mené auprès de patients souffrant de douleurs chroniques d'origine cancéreuse ou autre.

Les résultats des études ci-dessus donnent à penser que les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl produisent, par rapport à un placebo, une réduction significative de l'intensité des percées de douleurs chez les patients cancéreux et que d'autres préparations de fentanyl administrées par voie orale transmuqueuse sont supérieures à la morphine administrée par voie orale et à l'oxycodone, mais pas à la morphine administrée par voie intraveineuse (i.v.) pour le soulagement des percées de douleurs cancéreuses. Selon un essai non comparatif, le délai d'obtention d'un effet analgésique notable avec les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl était de cinq minutes ou moins et de dix minutes ou moins dans 68 % et 83 % des percées de douleurs, respectivement. Les effets indésirables les plus courants des comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl étaient ceux qui sont typiques du traitement par un opioïde, dont nausées et vomissements.

Chez l'humain, le profil pharmacocinétique des comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl ressemble beaucoup à celui des autres préparations de fentanyl administrées par voie orale transmuqueuse, bien qu'il y ait des variations marquées entre ces médicaments. Le délai

d'obtention de la concentration maximale est plus long avec les préparations de fentanyl administrées par voie orale transmuqueuse qu'avec une perfusion i.v. de fentanyl.

Il n'y a pas de données sur le risque d'abus avec les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl par rapport à d'autres formes pharmaceutiques du fentanyl, mais on s'attend à ce que le risque d'abus soit élevé avec le fentanyl administré par voie sublinguale, comme avec les autres opioïdes à action rapide.

Il y a peu de données sur les effets néfastes des comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl, mais le risque d'effets indésirables graves du fentanyl, qui sont attribuables à la dépression respiratoire, à l'hypotension et au choc, est bien connu. Les *Rapports périodiques de pharmacovigilance* ont fait mention de cas d'enflure/œdème de la langue menaçant le pronostic vital; ces effets font l'objet d'une surveillance continue de la part du fabricant.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse de rentabilité comparant les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl aux comprimés de morphine à libération immédiate pour le traitement des percées de douleurs cancéreuses. Le critère d'évaluation des résultats de cette analyse de rentabilité était le coût différentiel par minute supplémentaire de soulagement des percées de douleurs cancéreuses. Les données sur l'efficacité viennent d'une comparaison indirecte naïve de quatre études qui avaient estimé le délai d'obtention d'une réduction adéquate de la douleur chez les patients traités par les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl ou par la morphine à libération immédiate. Pour démontrer la rentabilité des comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl, le fabricant a avancé que le coût différentiel par minute supplémentaire de soulagement de la douleur était de 0,85 \$ et cité des estimations de la disposition à payer provenant de la littérature et correspondant à divers types de douleur.

L'évaluation de l'analyse de rentabilité des comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl était limitée par l'absence de données probantes cliniques provenant d'ECR menés pour comparer directement les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl à d'autres médicaments pour le traitement des percées de douleurs cancéreuses et par l'interprétation difficile de la mesure utilisée par le fabricant pour le calcul du rapport coût-efficacité (coût par minute supplémentaire de soulagement des percées de douleurs cancéreuses).

Le coût du traitement par les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl va de 10,60 \$ à 30,29 \$ par percée de douleurs (100 µg à 800 µg). Chez un patient qui présente entre une et quatre percées de douleurs par jour, le coût quotidien du traitement va de 10,60 \$ à 121,16 \$, ce qui dépasse le coût quotidien des préparations à libération immédiate administrées par voie orale de morphine (1,15 \$ à 2,58 \$), d'oxycodone (0,71 \$ à 1,74 \$) et d'hydromorphone (0,57 \$ à 1,34 \$).

Autres sujets de discussion

- Le Comité a convenu qu'on a besoin de préparations d'opioïdes qui agissent rapidement, sont faciles à administrer et sont bien tolérées pour la prise en charge à titre externe des percées de douleurs cancéreuses.
- Comme aucun ECR n'a été mené pour comparer directement les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl à d'autres médicaments, il n'y a pas de données qui justifient que ces comprimés coûtent davantage que d'autres opioïdes administrés par voie orale.

Programme commun d'évaluation des médicaments

- Selon le fabricant, les estimations du coût par minute supplémentaire de soulagement de la douleur (de 0,54 \$ à 1,07 \$) étaient nettement inférieures au seuil de disposition à payer pour le soulagement ou la prévention des épisodes de douleurs aiguës (de 36,86 \$ à 68,84 \$) selon des études publiées sur divers types de douleurs. Le Comité a fait remarquer que les estimations de la disposition à payer (fondées sur l'injection de vaccins et la douleur post-chirurgicale) reflètent des épisodes douloureux d'intensité et de fréquence diverses et pourraient ne pas s'appliquer aux percées de douleurs cancéreuses.
- De l'avis du Comité, le risque d'abus est considérable avec les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl.

Membres du CCEM

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Lindsay Nicolle (vice-présidente), D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D^r John Hawboldt, D^r Peter Jamieson, D^{re} Julia Lowe, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r James Silvius et D^r Adil Virani

Réunion du 16 novembre 2011

Absences

Un membre du CCEM était absent.

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu des listes de médicaments à l'intention des régimes publics d'assurance médicaments. Les recommandations formulées sont affichées sur le site Web de l'ACMTS en deux versions, soit une en langage technique et une en langage courant.

Les examens cliniques et pharmaco-économiques du PCEM sont fondés sur les renseignements, publiés ou non, qui sont disponibles au moment où le CCEM formule une recommandation. Les examens du PCEM et les délibérations du CCEM tiennent compte des observations présentées par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant a examiné le présent document et n'a pas demandé que des renseignements confidentiels en soient retirés conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation finale du CCEM ne remplace pas les soins donnés au patient par un médecin et n'a pas pour objet de remplacer l'avis d'un professionnel de la santé.

L'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, conclusions et points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial, ni celle du fabricant.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.