



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

TIMBRE TRANSDERMIQUE DE BUPRÉNORPHINE – NOUVELLE PRÉSENTATION (BuTrans – Purdue Pharma)

Indication : douleurs persistantes (intensité modérée)

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire le timbre transdermique de buprénorphine aux listes de médicaments.

Motif de la recommandation :

Au cours des trois essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) sur lesquels a porté l'examen méthodique envisagé par le CCCEM, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en faveur du timbre transdermique de buprénorphine par rapport à des opioïdes à prendre par voie orale pour ce qui est de la réduction de la douleur. Le timbre transdermique de buprénorphine est en outre plus coûteux que beaucoup des opioïdes sur le marché.

À noter :

Le Comité a constaté que selon l'examen méthodique, la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux était la même avec le timbre transdermique de buprénorphine qu'avec les opioïdes auxquels il a été comparé.

Contexte :

L'indication du timbre transdermique de buprénorphine approuvée par Santé Canada est le traitement des douleurs persistantes d'intensité modérée chez les adultes nécessitant une analgésie opioïde continue de longue durée. La buprénorphine est un analgésique agoniste et antagoniste des récepteurs opioïdes. Au Canada, il existe des timbres à 5, 10 et 20 mg qui libèrent respectivement 5, 10 et 20 µg de buprénorphine à l'heure pendant sept jours. Santé Canada recommande d'amorcer le traitement par la plus faible dose (5 µg à l'heure), surtout chez les patients qui n'ont jamais reçu d'opioïdes. Chez les patients qui ont déjà reçu des opioïdes, le traitement peut être amorcé à la dose de 10 µg à l'heure. La dose maximale recommandée avec le timbre transdermique de buprénorphine est de 20 µg à l'heure.

Historique de la présentation :

Le timbre transdermique de buprénorphine a été présenté au Programme commun d'évaluation des médicaments et fait l'objet d'une discussion à la réunion de mars 2011 du CCCEM, mais le fabricant a choisi de faire une nouvelle présentation avant la délivrance de l'Avis de recommandation finale. La présentation originale a donc été mise de côté. La nouvelle présentation a été soumise en raison d'une réduction du prix confidentiel. Le fabricant n'a pas présenté de nouveaux renseignements cliniques.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR sur le timbre transdermique de buprénorphine, une critique de l'évaluation pharmaco-économique du fabricant, des observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients ainsi que le nouveau prix confidentiel.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur deux ECR à double insu menés auprès de patients présentant des douleurs dorsales et sur un ECR ouvert mené auprès de patients présentant des douleurs d'intensité modérée ou graves liées à une coxarthrose et/ou à une gonarthrose.

- BUP3015 (N = 662) est un ECR à double insu et à double placebo de 12 semaines qui a été mené auprès de trois groupes de sujets recevant une dose fixe : 10 mg d'oxycodone à libération immédiate toutes les six heures et timbre transdermique de buprénorphine à 5 mg ou 20 mg tous les sept jours. Avant la randomisation, au cours d'une phase de pré-inclusion de trois semaines, les patients devaient démontrer qu'ils toléraient le traitement par le timbre transdermique de buprénorphine à 20 mg et qu'ils y répondaient. Les patients retenus présentaient des douleurs dorsales depuis au moins trois mois et avaient pris des opioïdes par voie orale (dose équivalant à 30 à 80 mg de morphine par jour) au moins quatre jours par semaine pendant au moins 30 jours avant le début de l'essai. Environ 35 % des patients se sont retirés de l'essai après la randomisation.
- BP96-0604 (N = 134) est un ECR à double insu et à double placebo de 12 semaines qui a été mené auprès de trois groupes de sujets, soit un groupe placebo, un groupe traité par le timbre transdermique de buprénorphine et un groupe prenant par voie orale des comprimés à 5 mg d'oxycodone et à 325 mg d'acétaminophène. Au cours des trois premières semaines de l'étude, la posologie était adaptée en fonction de l'effet. Les posologies permises étaient comme suit : un timbre transdermique de buprénorphine à 5, 10 ou 20 mg appliqué une fois par semaine et un à trois comprimés à 5 mg d'oxycodone en association à 325 mg d'acétaminophène quatre fois par jour. Les sujets retenus souffraient de douleurs dorsales depuis plus de deux mois et prenaient une dose stable d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) depuis au moins deux semaines au moment du début de l'essai. *[Des renseignements confidentiels sur cette étude, dont les doses finales moyennes des médicaments à l'étude, ont été retirés à la demande du fabricant.]* Environ 50 % des patients se sont retirés de l'essai.
- BUP4009 (N = 135) est un ECR ouvert de 12 semaines visant à démontrer la non-infériorité du timbre transdermique de buprénorphine par rapport aux comprimés de tramadol à libération contrôlée. La posologie pouvait être modifiée en tout temps au cours de l'étude. Les posologies permises étaient comme suit : un timbre transdermique de buprénorphine à 5, 10 ou 20 mg appliqué une fois par semaine et de 75 à 200 mg de tramadol à libération contrôlée deux fois par jour. L'essai a été mené auprès de patients qui souffraient de douleurs d'intensité modérée ou graves liées à une coxarthrose et/ou à une gonarthrose qui n'avaient pas été convenablement soulagées par la prise de 4 grammes par jour d'acétaminophène pendant une période de présélection d'une semaine. Les doses moyennes des médicaments à l'étude étaient d'entre 10 et 15 mg par semaine pour la buprénorphine et de 300 mg par jour pour le tramadol à libération contrôlée. Environ 26 % des patients se sont retirés de l'essai après la randomisation.

Au cours de la phase de pré-inclusion de l'essai BUP3015, on a retenu de préférence les patients qui toléraient le traitement par le timbre transdermique de buprénorphine et qui y répondaient, ce qui a probablement introduit dans les résultats un parti pris en faveur de ce médicament. Tous les essais étaient limités en raison du nombre élevé de retraits et du déséquilibre entre les groupes quant au nombre de retraits.

Critères de jugement

Les critères de jugement avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : intensité des douleurs, qualité de vie, état fonctionnel, nombre total de retraits, effets indésirables et retraits en raison d'effets indésirables.

Au cours des trois essais, le principal critère de jugement était l'intensité moyenne de la douleur sur des échelles d'évaluation numériques de 0 à 10, dont l'échelle d'évaluation de 11 cases allant de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur imaginable). La méthode de recueil des données sur le principal critère d'évaluation variait d'une étude à l'autre, comme suit :

- BUP3015 – intensité moyenne de la douleur au cours des 24 heures précédentes. Le score était recueilli au cours des consultations.
- BP96-0604 – intensité moyenne de la douleur depuis la dernière consultation. Le score était recueilli au cours des consultations.
- BUP4009 – intensité hebdomadaire moyenne de la douleur selon l'échelle d'évaluation de 11 cases. Les sujets inscrivait chaque jour dans un journal l'intensité moyenne de la douleur. La marge de non-infériorité était de -1,5 case sur l'échelle d'évaluation de 11 cases.

Le Comité a tenu compte d'autres critères de jugement importants pour les patients, tels que les capacités fonctionnelles et la qualité de vie. Il y avait des données sur ces critères d'évaluation dans le compte rendu des essais examinés, mais aucun de ces essais ne faisait mention de la capacité du patient de continuer à travailler ou de reprendre le travail.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- En raison du grand nombre de retraits et des différences entre les groupes quant au nombre de retraits, le Comité a envisagé les analyses suivantes pour examiner le changement des scores de la douleur par rapport au départ : les analyses sur le report du score obtenu au départ des essais BUP3015 et BP96-0604 et l'analyse per protocole pour l'évaluation de la non-infériorité de l'essai BUP4009.
- Au cours de l'essai BUP3015, avec le timbre de buprénorphine à 20 mg et avec l'oxycodone à libération immédiate, les réductions des scores moyens de la douleur ont été plus grandes, et de façon statistiquement significative, qu'avec le timbre de buprénorphine à 5 mg (différence moyenne de -0,60 avec le timbre de buprénorphine à 20 mg et de -0,84 avec l'oxycodone à libération immédiate). Il n'y a pas eu de comparaison statistique entre le timbre de buprénorphine à 20 mg et l'oxycodone à libération immédiate.

- Au cours de l'essai BP96-0604, avec la buprénorphine, la réduction du score moyen de la douleur a été plus grande, et de façon statistiquement significative, qu'avec le placebo (différence moyenne de -0.97). [Les détails sur la comparaison entre l'association oxycodone-acétaminophène et le placebo ont été retirés à la demande du fabricant.] La différence entre les traitements actifs n'était pas statistiquement significative.
- Au cours de l'essai BUP4009, la buprénorphine a été jugée non inférieure au tramadol à libération contrôlée, la limite inférieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la différence moyenne du changement n'ayant pas été en deçà de -1,5; différence moyenne : -0,26, IC de 95 % : -1,11 à 0,59.
- Au cours des essais BUP3015 et BP96-0604, de petites améliorations du score d'incapacité d'Oswestry, qui n'étaient pas jugées pertinentes sur le plan clinique, ont été observées avec tous les traitements.
- Peu de comparaisons statistiques ont été effectuées sur les mesures de la qualité de vie au cours des essais, et la pertinence clinique des différences entre les traitements actifs est incertaine.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Les retraits en raison d'effets indésirables ont été fréquents avec tous les traitements actifs et au cours de tous les essais.
- La proportion des patients présentant des effets indésirables a été semblable avec le timbre de buprénorphine à 20 mg et avec tous les médicaments de comparaison.
- Un seul cas de dépression respiratoire a été signalé, soit chez un patient de l'essai BUP3015 traité par le timbre de buprénorphine à 5 mg.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant le timbre transdermique de buprénorphine à l'oxycodone à libération contrôlée, laquelle supposait que l'efficacité et les effets nuisibles des deux médicaments étaient semblables. Comme aucun essai n'a été mené pour comparer directement le timbre transdermique de buprénorphine à l'oxycodone à libération contrôlée, le fabricant s'est appuyé sur une comparaison indirecte. Faute de données sur l'équivalence des doses pour le timbre transdermique de buprénorphine, le fabricant a jugé qu'une dose de 300 mg de codéine à libération contrôlée était égale au timbre transdermique de buprénorphine à 5 mg.

Selon les doses recommandées, le coût quotidien du timbre transdermique de buprénorphine (5 µg à l'heure : 1,73 \$; 10 µg à l'heure : [renseignements confidentiels retirés à la demande du fabricant]; 20 µg à l'heure : [renseignements confidentiels retirés à la demande du fabricant]) est semblable à celui de l'oxycodone à libération contrôlée (10 à 40 mg toutes les 12 heures : 1,74 \$ à 4,51 \$), des préparations d'hydromorphone à longue durée d'action (2,02 \$ à 4,03 \$), du timbre de fentanyl (1,22 \$ à 4,02 \$) et du tramadol à libération contrôlée (1,60 \$ à 4,00 \$). Le timbre transdermique de buprénorphine est plus coûteux que la codéine à libération contrôlée, que l'hydromorphone à libération contrôlée et que les préparations de morphine à libération prolongée.

Observations de groupes de patients :

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations de deux groupes de patients qui ont répondu à son invitation.

- L'impact de la douleur sur la capacité de profiter de la vie, de travailler et de vaquer aux activités quotidiennes est une considération importante pour les patients. Les troubles du sommeil et la détresse psychologique causés par la douleur et les effets indésirables gastro-intestinaux préoccupent aussi les patients.
- Les attentes des patients à l'égard du timbre transdermique de buprénorphine sont liées au mode de libération unique du médicament (voie transdermique) par rapport aux médicaments à prendre par voie orale, qui produit des avantages comme l'aplatissement de la courbe des effets analgésiques (pics et creux moins marqués), l'amélioration de la fidélité au traitement et la réduction de l'irritation gastro-intestinale. Les patients ont indiqué que la libération transdermique pourrait réduire l'abus et le mésusage des opioïdes.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité a déterminé s'il y avait des données probantes sur la foi desquelles il pourrait recommander l'inscription aux listes de médicaments du timbre transdermique de buprénorphine pour les patients incapables de prendre des médicaments par voie orale et/ou de s'auto-administrer des médicaments. Toutefois, aucun des essais examinés n'avait porté sur l'efficacité et l'innocuité relatives du timbre transdermique de buprénorphine chez ces patients. De la même façon, aucun des essais examinés n'avait été mené auprès de patients qui ne répondaient pas aux opioïdes classiques ou ne les toléraient pas.
- Le Comité a discuté de la suggestion du fabricant selon laquelle le timbre transdermique de buprénorphine pourrait avoir un avantage sur d'autres analgésiques opioïdes chez les patients âgés parce qu'il n'exige pas de réglage de la posologie en présence d'insuffisance rénale. Le Comité a cependant constaté que seule une petite proportion des sujets des essais examinés avait plus de 75 ans et qu'il n'y avait pas de description de la fonction rénale initiale. Il y a donc peu de données probantes provenant d'ECR sur l'efficacité et l'innocuité du timbre transdermique de buprénorphine par rapport à celles d'autres opioïdes chez ces patients.
- Si la buprénorphine cause une dépression respiratoire, on ne peut la faire rétrocéder facilement en administrant un antagoniste opiacé parce que le médicament se dissocie lentement du récepteur mu-opioïde.

Membres du CCCEM :

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Anne Holbrook (vice-présidente), D^r Michael Allan, D^r Ken Bassett, D^r Bruce Carleton, D^r Doug Coyle, M. John Deven, D^r Alan Forster, D^{re} Laurie Mallery, M. Brad Neubauer, D^{re} Lindsay Nicolle, D^{re} Yvonne Shevchuk et D^r James Silvius

Réunion du 20 juillet 2011

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 21 septembre 2011

Absences

Deux membres du CCCEM étaient absents.

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, 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 à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

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, 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.

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.