



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

TAPENTADOL

(Nucynta CR – Janssen Inc.)

Indication : douleur d'intensité modérée à modérément grave

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a publié la présente recommandation le 28 septembre 2011. Elle y a apporté une modification le 25 mars 2014. Le prix de l'hydromorphone qui figure au dernier paragraphe à la rubrique « Cout et rentabilité » a été changé.

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire le tapentadol à libération contrôlée sur la liste des médicaments assurés.

Motif de la recommandation :

Le Comité estime que les données examinées, issues de trois essais cliniques comparatifs (comparateur actif) et randomisés (ECR) à double insu, sont insuffisantes pour déterminer l'efficacité relative du tapentadol à libération contrôlée par rapport à l'oxycodone à libération contrôlée, en raison notamment de la fréquence élevée et comparativement inégale des abandons (de 44 % à 48 % dans les groupes du tapentadol et de 60 % à 65 % dans les groupes de l'oxycodone), qui se sont produits pour la plupart durant la phase initiale d'adaptation posologique de trois semaines.

À souligner :

Aucun ECR ne compare le tapentadol à libération contrôlée à des préparations de codéine, de morphine ou d'hydromorphone à action prolongée moins coûteuses.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du tapentadol 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 tapentadol est un analgésique opioïde synthétique d'action centrale dont l'effet tiendrait à une activité agoniste mu-opioïde et à l'inhibition du recaptage de la noradrénaline. Il est offert en comprimés à libération contrôlée de 50 mg, de 100 mg, de 150 mg, de 200 mg et de 250 mg. La posologie recommandée par Santé Canada est de 100 mg à 250 mg deux fois par jour à intervalle de 12 heures; chez le patient qui n'a jamais été traité par un opioïde, la dose initiale est de 50 mg deux fois par jour, et elle augmente progressivement jusqu'à la dose optimale dans l'écart posologique recommandé.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Synthèse des constatations du PCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR à double insu portant sur le tapentadol à libération contrôlée, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux. Le fabricant a demandé à ce que le prix du tapentadol demeure confidentiel.

Essais cliniques

L'examen méthodique couvre quatre ECR à double insu menés auprès de patients affligés de douleur d'intensité modérée ou grave due à l'arthrose du genou (études 3008 et 3009), à une lombalgie (étude 3011) ou à une neuropathie périphérique d'origine diabétique (étude 3015).

Essais cliniques avec comparateur actif

Les études 3008 (N = 1 030), 3009 (N = 990) et 3011 (N = 981) ont un protocole semblable et durent 15 semaines. Après une parenthèse thérapeutique de trois à sept jours, le temps que les autres analgésiques soient éliminés, les chercheurs ont randomisé les participants dans trois groupes : tapentadol à libération contrôlée, oxycodone à libération contrôlée et placebo; la période d'étude s'étire sur 15 semaines. À la randomisation succèdent la période d'adaptation posologique qui dure trois semaines au maximum (la dose de tapentadol passe de 100 mg à 250 mg deux fois par jour et celle de l'oxycodone de 20 mg à 50 mg deux fois par jour) et la phase où les médicaments sont à une dose d'entretien. Les patients recrutés devaient être aux prises avec de la douleur depuis au moins trois mois. La dose quotidienne moyenne durant la phase d'entretien des trois essais cliniques va de 315 mg à 382 mg pour le tapentadol et de 54 mg à 71 mg pour l'oxycodone. Les abandons sont très nombreux dans les trois études, et leur proportion varie selon les groupes d'intervention : placebo (écart : 36 % à 53 %), tapentadol (écart : 44 % à 48 %) et oxycodone (écart : 60 % à 65 %). Le Comité juge que ces abandons dans des proportions élevées et inégales d'un groupe à un autre sont un aspect qui entache énormément la validité de la comparaison entre le tapentadol et l'oxycodone.

Essai clinique comparatif avec placebo

L'étude 3015 (N = 395) est conçue selon un protocole progressif; après une période d'élimination des analgésiques antérieurs de 3 à 14 jours, commence une phase ouverte de traitement par le tapentadol de 3 semaines au cours de laquelle la dose augmente progressivement de 100 mg à 250 mg deux fois par jour. Les chercheurs ont randomisé les patients dont l'état s'améliore d'un point ou plus selon l'échelle d'évaluation numérique de la douleur de 11 points (NRS-11) dans deux groupes : le tapentadol et le placebo; cette phase dure 12 semaines. La dose quotidienne moyenne de tapentadol durant la phase à double insu est de 419 mg. Environ 32 % des patients ont quitté l'étude avant terme; la proportion des abandons est semblable dans les deux groupes. Le Comité estime que la possibilité de généraliser les résultats de cette étude est limitée.

Critères de jugement

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a pris en compte les critères que voici : les scores de douleur, la proportion de patients dont la douleur diminue de ≥ 50 % par rapport à l'intensité initiale, la

qualité de vie, les incidents indésirables, les abandons et les abandons pour cause d'incidents indésirables.

Les quatre essais cliniques ont pour critère d'évaluation principal la variation de l'intensité moyenne de la douleur par rapport à l'intensité initiale selon l'échelle NRS-11. Les essais examinent également les paramètres importants pour les patients que sont la qualité de vie (évaluée selon le questionnaire abrégé sur la santé de 36 items [SF-36] et le questionnaire European Quality of Life – 5 Dimensions) et la capacité fonctionnelle (évaluée dans le questionnaire SF-36 et selon l'indice Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index).

Résultats

Étant donné que cette classe thérapeutique des analgésiques opioïdes compte un très grand nombre de médicaments, le Comité s'est attardé principalement à la comparaison entre des médicaments actifs des études 3008, 3009 et 3011 dans ses délibérations. Voici les résultats de ces études :

Effacité théorique ou efficacité clinique

- Comparativement à l'oxycodone à libération contrôlée, le tapentadol à libération contrôlée a produit une plus grande baisse, dans une mesure statistiquement significative, des scores de douleur (NRS-11) dans les études 3008 et 3009 (-0,4 point dans les deux), une diminution que le Comité ne considère pas comme importante sur le plan clinique. Dans l'étude 3011, le tapentadol et l'oxycodone sont d'efficacité sensiblement égale dans le soulagement de la douleur.
- L'analyse des données regroupées des trois essais cliniques, prévue et effectuée par le fabricant, illustre que le pourcentage de patients dont le score de douleur diminue de ≥ 50 % au terme de la phase d'entretien est statistiquement plus élevé dans le groupe du tapentadol que dans le groupe de l'oxycodone, soit respectivement de 30 % et de 21 %. Le Comité estime que la métaanalyse n'est pas fiable en raison des limites des études mentionnées ci-dessus.
- Les essais cliniques sont disparates quant à leurs constatations à propos de l'effet du tapentadol par rapport à celui de l'oxycodone quant à l'amélioration de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- La fréquence des abandons pour cause d'incidents indésirables est plus élevée, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe de l'oxycodone que dans le groupe du tapentadol dans les trois essais cliniques, allant de 33 % à 41 % comparativement à 16 % à 19 %.
- La fréquence des incidents indésirables gastro-intestinaux, globalement et séparément pour les nausées, la constipation et les vomissements, est plus grande dans les groupes de l'oxycodone que dans les groupes du tapentadol des trois études.
- Il n'y a pas de différences notables entre le tapentadol et l'oxycodone quant à la fréquence des incidents indésirables graves et ce, dans les trois essais.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare le tapentadol à libération contrôlée et l'oxycodone à libération contrôlée dans le traitement de la douleur chronique en vertu d'un horizon temporel d'un an. Elle se fonde sur une métaanalyse de trois ECR en parallèle et à double insu (3008, 3009 et 3011) du fabricant qui indique que le tapentadol est non inférieur à l'oxycodone dans le soulagement de la douleur et occasionne moins d'incidents indésirables gastro-intestinaux que l'oxycodone. Selon le fabricant, le tapentadol à libération contrôlée est moins coûteux (45,03 \$) que l'oxycodone à libération contrôlée et produit de meilleurs résultats cliniques qu'elle.

Le Comité est d'avis que les données issues des essais cliniques, qui viennent étayer la thèse du fabricant selon laquelle les deux médicaments sont d'efficacité semblable dans le soulagement de la douleur, ne sont pas fiables en raison de la proportion d'abandons élevée et variable selon le groupe d'intervention.

D'après la posologie recommandée et les prix courants, le cout journalier du tapentadol à libération contrôlée [*information tenue confidentielle à la demande du fabricant*] oxycodone à libération contrôlée et semblable à celui de comparateurs à action prolongée comme l'hydromorphone (2,02 \$ à 4,03 \$), le timbre de fentanyl (1,22 \$ à 4,02 \$) et le tramadol (1,60 \$ à 4 \$). Cependant, le tapentadol à libération contrôlée est plus coûteux que d'autres analgésiques à action prolongée telles la codéine à libération contrôlée (0,61 \$ à 2,44 \$), l'hydromorphone à libération contrôlée (1,30 \$) et la morphine à libération prolongée (0,46 \$ à 0,70 \$).

Observations de groupes de patients

Voici le résumé des observations transmises par cinq groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- La douleur chronique a des répercussions sur tous les aspects de la vie, y compris la santé affective et la santé mentale, et sur la capacité d'exécuter les activités de la vie quotidienne.
- Les effets indésirables de certains analgésiques (p. ex., constipation, nausées, vomissements, démangeaison) et la crainte de l'accoutumance peuvent inciter des patients à cesser le traitement ou à diminuer la dose au risque de voir resurgir la douleur.
- Par rapport aux analgésiques à prendre à plusieurs reprises dans une journée, la préparation à action prolongée a ceci d'avantageux pour les patients qu'elle aplanit les « pics et les creux », qu'elle permet une maîtrise plus constante de la douleur, qu'elle occasionne moins d'effets indésirables, qu'elle est moins risquée sur les plans du mésusage et de la dépendance, qu'elle favorise l'observance et qu'elle améliore la capacité fonctionnelle et, au bout du compte, la qualité de vie.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité fait remarquer qu'il y a un grand nombre de préparations analgésiques opioïdes sur le marché.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 15 juin 2011

Membres absents :

Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

Réunion du 21 septembre 2011

Membres absents :

Deux membres sont 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 a 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.

Programme commun d'évaluation des médicaments