



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

PELLICULE DE CITRATE DE FENTANYL À DISSOLUTION BUCCALE NOUVELLE PRÉSENTATION

(Onsolis – Meda Valeant Pharma Canada Inc.)

Indication : accès douloureux transitoire chez l'adulte atteint de cancer

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire la pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale sur la liste des médicaments assurés au prix soumis par la société pharmaceutique.

Motifs de la recommandation :

1. Au prix indiqué dans la présentation, la pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale coûte beaucoup plus cher que nombre d'opioïdes oraux offerts sur le marché.
2. Aucun essai clinique comparatif et randomisé (ECR) ne compare directement la pellicule de citrate de fentanyl à dissolution rapide à des opioïdes moins coûteux dans la prise en charge de l'accès douloureux transitoire chez le patient atteint de cancer.

À souligner :

Par suite de l'examen des données probantes cliniques, le Comité estime que si le prix était réduit, cela augmenterait la probabilité d'une recommandation favorable à l'inscription du médicament sur la liste des médicaments assurés, à tout le moins une recommandation d'inscription sous conditions.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la mise en marché de la pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale dans l'indication du soulagement des accès douloureux transitoires chez les patients de 18 ans ou plus atteints de cancer qui sont soumis déjà à une opiothérapie, et la tolèrent, en vue de maîtriser la douleur de fond persistante causée par le cancer. Le patient qui reçoit l'équivalent de 60 mg de morphine par jour durant au moins une semaine est considéré comme ayant une tolérance acquise aux opioïdes. Le fentanyl est un agoniste pur des récepteurs opioïdes μ .

Programme commun d'évaluation des médicaments

La pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale contient 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg ou 1 200 µg de fentanyl. La posologie approuvée par Santé Canada prévoit une dose initiale de 200 µg. Si cette dose ne procure pas une analgésie suffisante, il y a lieu d'augmenter la dose de 200 µg aux épisodes douloureux subséquents jusqu'à ce que le patient se sente soulagé tout en tolérant les effets indésirables. La dose supérieure à 1 200 µg est déconseillée. L'intervalle entre les doses devrait être de quatre heures et le médicament ne devrait être administré qu'une fois durant l'accès douloureux transitoire; autrement dit, on ne devrait pas répéter l'administration de la pellicule de citrate de fentanyl durant l'épisode.

Historique de la présentation :

La pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale a été présentée une première fois au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) en mai 2011. Le fabricant a retiré cette présentation avant de présenter de nouveau le médicament en septembre 2011.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le PCEM : une étude méthodique d'ECR portant sur la pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

Le PCEM n'a pas recensé d'ECR qui satisfont les critères d'inclusion essentiels précisés dans le protocole de son étude méthodique, car aucun ECR ne compare la pellicule de citrate de fentanyl à des opioïdes ou à d'autres préparations de fentanyl à délitement immédiat. Le Comité a examiné une synthèse d'information sur la pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale préparée par le PCEM, qui résume les essais cliniques sur les produits de fentanyl administrés par la voie transmuqueuse inadmissibles à l'étude méthodique en vertu des critères précisés au protocole, les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament, le risque de consommation abusive et les effets néfastes.

Constatations en bref :

Le PCEM a relevé cinq essais cliniques qui offrent de l'information pertinente sur l'efficacité et les effets néfastes de la pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale et d'autres préparations de fentanyl destinés à l'administration transmuqueuse buccale. Les résultats d'un ECR qui compare la pellicule de citrate de fentanyl au placebo indiquent que le fentanyl diminue l'intensité des accès douloureux transitoires plus que ne le fait le placebo, et ce, dans une mesure statistiquement significative. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont ceux qui se produisent en général avec les opioïdes, à savoir la nausée, le vomissement et l'étourdissement. L'information sur les effets néfastes de la pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale ne révèle rien de plus que ce nous savons déjà du fentanyl.

Les quatre autres essais cliniques, des ECR qui comparent d'autres produits de fentanyl en administration buccale transmuqueuse (Actiq [citrate de fentanyl en administration buccale transmuqueuse] et Fentora [fentanyl en comprimé effervescent]) et des opioïdes, ne comptent que des personnes atteintes de cancer, sauf un qui a recruté des personnes aux prises avec de la douleur chronique pas forcément d'origine cancéreuse. Selon les résultats de ces essais, les préparations de fentanyl destinées à l'administration buccale transmuqueuse sont supérieures à

la morphine et à l'oxycodone en administration orale, mais pas à la morphine en administration intraveineuse, dans la maîtrise de l'accès douloureux paroxystique d'origine cancéreuse.

Sur le plan pharmacocinétique, la pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale est semblable aux autres préparations de fentanyl destinées à l'administration buccale transmuqueuse, quoique ces médicaments se différencient les uns des autres par des variations interindividuelles marquées. Le délai d'obtention de la concentration maximale est plus long pour le fentanyl en administration buccale transmuqueuse que pour le fentanyl en perfusion intraveineuse.

Bien que nous n'ayons rien relevé sur le risque d'utilisation abusive de la pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale, par rapport aux autres préparations de fentanyl, il est fort probable que le potentiel d'abus soit tout aussi grand que dans le cas d'autres opioïdes d'action rapide.

Nous en savons peu sur les effets néfastes de la pellicule de citrate de fentanyl. Cependant, des rapports périodiques sur l'innocuité du médicament font état d'effets indésirables graves, notamment la dépression respiratoire, la thrombose veineuse profonde, l'hématome sousdural et la dyspnée, qui sont mentionnés dans la monographie du médicament.

Coût et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare le citrate de fentanyl à d'autres médicaments indiqués dans le soulagement de la douleur paroxystique d'origine cancéreuse au Canada, sur la foi de l'hypothèse voulant qu'ils soient équivalents sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité. Il n'y pas d'ECR opposant directement le citrate de fentanyl et l'un ou l'autre de ces comparateurs, et le fabricant n'établit pas de comparaison indirecte non plus. L'absence de données probantes cliniques comparatives et d'information sur l'équivalence des doses vient limiter davantage la portée de l'analyse.

À la posologie recommandée (jusqu'à quatre pellicules de 200 µg, de 400 µg, de 600 µg, de 800 µg ou de 1 200 µg par jour), le coût journalier du traitement par le citrate de fentanyl, qui va de 12 \$ à 65,40 \$, est supérieur à celui du traitement par la morphine (1,15 \$ à 2,58 \$), de l'oxycodone (0,71 \$ à 1,74 \$) ou de l'hydromorphone (0,57 \$ à 1,34 \$) à délitement immédiat.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité est conscient de la nécessité d'offrir en milieu de soins ambulatoires des opioïdes efficaces, d'action rapide et d'administration aisée pour maîtriser les accès douloureux transitoires d'origine cancéreuse.
- Le Comité estime que le risque d'utilisation abusive de la pellicule de citrate de fentanyl à dissolution buccale est considérable.
- Comme il n'y a pas d'ECR comparant directement la pellicule de citrate de fentanyl à dissolution rapide à d'autres opioïdes, rien ne justifie le prix plus élevé que les autres opioïdes en administration orale.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 18 janvier 2012

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM 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 sont disponibles 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 CCEM formule sa recommandation. 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 à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM 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.