



Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments – **version en langage clair**

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 BuTrans, appelé aussi timbre transdermique de buprénorphine, aux listes de médicaments assurés dans le traitement des douleurs persistantes d'intensité modérée.

Motif de la recommandation :

BuTrans n'a pas permis une plus grande réduction de la douleur par rapport à des opioïdes à prendre par voie orale au cours des trois études médicales examinées par le CCCEM. BuTrans est en outre plus coûteux que beaucoup des analgésiques opioïdes sur le marché.

À noter :

Le Comité a constaté que le nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux (soit de l'estomac et de l'intestin) était similaire avec BuTrans qu'avec les analgésiques opioïdes auxquels il a été comparé.

Contexte :

BuTrans appartient à une classe de médicaments appelée analgésiques opioïdes. BuTrans est un timbre transdermique (transmis par la peau) qui libère de la buprénorphine lentement sur une période de sept jours afin de soulager les douleurs persistantes et modérées. BuTrans est approuvé par Santé Canada pour le traitement des douleurs persistantes d'intensité modérée chez les adultes nécessitant une analgésie opioïde continue de longue durée.

BuTrans est un timbre adhésif mince, de forme rectangulaire ou carré, qui se place sur la peau. Il libère un analgésique opioïde appelé buprénorphine en continu par la peau and dans le sang afin de soulager la douleur sans interruption.

Au Canada, il existe trois timbres de BuTrans : 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 BuTrans est de 20 µg à l'heure.

Recommandation en langage clair

Historique de la présentation :

BuTrans a été présenté précédemment au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) et a fait l'objet d'une discussion à la réunion du CCCEM de mars 2011, 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.

Synthèse des constatations du CCCEM :

En prenant sa décision, le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen des études médicales sur BuTrans et un examen de l'information économique préparée par le fabricant. Le Comité a également pris en compte des observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients atteints de la condition pour laquelle le médicament est indiqué ainsi que le nouveau prix confidentiel.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur deux études menées auprès de patients présentant des douleurs dorsales et sur une étude menée auprès de patients avec des douleurs d'intensité modérée ou graves liées à une arthrose de la hanche et/ou du genou.

- BUP3015, sur 662 patients, est une étude de 12 semaines durant laquelle les patients ont reçu un de trois traitements différents : soit 10 mg d'oxycodone à libération immédiate toutes les six heures ou timbre transdermique de buprénorphine à 5 mg ou 20 mg tous les sept jours. Avant de commencer le traitement de l'étude, les patients devaient démontrer qu'ils toléraient le traitement par BuTrans à 20 mg sur une période de trois semaines et qu'ils y répondaient. Les patients retenus souffraient de 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'étude. Environ 35 % des patients se sont retirés de l'étude au cours des 12 semaines.
- BP96-0604, sur 134 patients, est une étude de 12 semaines qui a été menée auprès de trois groupes de traitement, soit un groupe sous placebo (qui est un comprimé ou un timbre sans médicament actif), un groupe traité par BuTrans et un groupe prenant par voie orale des comprimés à 5 mg d'oxycodone et à 325 mg d'acétaminophène (appelé aussi Percocet). Au cours des trois premières semaines de l'étude, les doses ont été adaptées. Les doses permises étaient comme suit : un timbre transdermique de BuTrans 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 patients retenus pour l'étude souffraient de douleurs dorsales depuis plus de deux mois et prenaient une dose stable (sans variation) 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'étude au cours des 12 semaines.
- BUP4009, sur 135 patients, est une étude de 12 semaines pendant laquelle les médecins et les patients savaient le médicament utilisé. L'étude visait à démontrer la non-infériorité de BuTrans par rapport aux comprimés de tramadol à libération contrôlée (appelé aussi Zytram XL). Les doses pouvaient être modifiées en tout temps au cours de l'étude. Les doses

Recommandation en langage clair

permises étaient comme suit : un timbre transdermique de BuTrans 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'étude a été menée 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 (appelé aussi Tylenol) pendant une période de d'une semaine avant l'étude. Les doses moyennes des médicaments à l'étude étaient d'entre 10 et 15 mg par semaine pour BuTrans et de 300 mg par jour pour le tramadol à libération contrôlée. Environ 26 % des patients se sont retirés de l'étude au cours des 12 semaines.

Les patients ayant initié l'étude BUP3015 avaient déjà confirmé avant qu'ils toléraient le traitement par BuTrans et y répondaient, ce qui a probablement introduit dans les résultats un parti pris en faveur de BuTrans. Toutes les études avaient des nombres élevés de retraits de patients, lesquels ont varié selon le médicament pris. Ceci aurait pu avoir un impact sur la fiabilité des résultats.

Critères de jugement

Les critères de jugement avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen 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 de patients (de l'étude), effets indésirables et retraits de patients en raison d'effets indésirables.

L'objectif principal des trois études était de mesurer 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 l'intensité moyenne de la douleur 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 résultats qui sont 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 études examinées, mais aucune de ces études 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 de patients de l'étude et des différences entre les groupes de traitement 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

Recommandation en langage clair

analyses sur le report du score obtenu au départ des études BUP3015 et BP96-0604 et l'analyse uniquement des données de patients ayant complété l'étude selon le protocole pour l'étude BUP4009.

- Au cours de l'étude BUP3015, avec le timbre BuTrans à 20 mg et avec l'oxycodone à libération immédiate, les réductions des scores moyens de la douleur ont été plus grandes qu'avec le timbre de BuTrans à 5 mg (différence moyenne de -0,60 avec le timbre de BuTrans à 20 mg et de -0,84 avec l'oxycodone à libération immédiate). Il n'y a pas eu de comparaison de la différence entre le timbre de BuTrans à 20 mg et l'oxycodone à libération immédiate.
- Au cours de l'étude BP96-0604, BuTrans a permis une réduction du score moyen de la douleur plus grande qu'avec le placebo (différence moyenne du score de douleur de -0,97). *[Les détails sur la comparaison entre l'association oxycodone-acétaminophène et le placebo ont été retirés à la demande du fabricant.]* Il n'y a pas eu une vraie différence entre BuTrans à 20 mg et l'association oxycodone-acétaminophène au niveau de la réduction de la douleur.
- Au cours de l'étude BUP4009, BuTrans a été jugé non inférieur au tramadol à libération contrôlée.
- Au cours des études BUP3015 et BP96-0604, de petites améliorations du score d'incapacité d'Oswestry, qui n'étaient pas jugées importantes pour le patient, ont été observées avec tous les traitements.
- Peu de comparaisons ont été effectuées sur les mesures de la qualité de vie au cours des études, et l'importance des différences pour le patient entre les traitements est incertaine.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Au cours de toutes les études, les abandons d'études en raison d'effets indésirables ont été fréquents, quel que soit l'analgésique reçu par le patient.
- La proportion des patients présentant des effets indésirables a été semblable entre BuTrans à 20 mg et d'autres médicaments analgésiques.
- Un seul cas de dépression respiratoire (soit de respiration affaiblie) a été signalé, soit chez un patient de l'essai BUP3015 traité par BuTrans à 5 mg.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse économique comparant BuTrans à l'oxycodone à libération contrôlée, laquelle supposait que l'efficacité et les effets nuisibles des deux médicaments étaient semblables. Comme aucune étude n'a été menée pour comparer directement BuTrans à l'oxycodone à libération contrôlée, le fabricant s'est appuyé sur des données provenant d'autres études. 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 de BuTrans (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 (appelée aussi Journista) à longue durée d'action (2,02 \$ à 4,03 \$), du timbre de fentanyl (appelé aussi Duragesic, 1,22 \$ à 4,02 \$) et du tramadol à libération contrôlée (appelé aussi Zytram XL, 1,60 \$ à 4,00 \$). BuTrans est plus coûteux que la codéine à libération

Recommandation en langage clair

contrôlée (appelée aussi Codeine Contin), que l'hydromorphone à libération contrôlée (appelée aussi Hydromorph Contin) et que les préparations de morphine à libération prolongée.

Observations de groupes de patients :

Voici un résumé des observations de deux groupes de patients qui ont répondu à l'invitation du PCEM à fournir de la rétroaction :

- 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 de BuTrans 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 des pics et creux dans le soulagement de la douleur 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 de BuTrans pour les patients incapables de prendre des médicaments par voie orale et/ou de s'auto-administrer des médicaments. Toutefois, aucune des études examinées n'avait porté sur l'efficacité et l'innocuité relatives de BuTrans chez ces patients. De la même façon, aucune des études examinées n'avait été menée auprès de patients qui ne répondaient pas aux opioïdes classiques ou ne toléraient pas les effets de ces médicaments.
- Le Comité a discuté de la suggestion du fabricant selon laquelle BuTrans pourrait avoir un avantage sur d'autres analgésiques opioïdes chez les patients âgés parce que la dose de BuTrans ne doit pas être réduite en cas de patients atteints d'insuffisance rénale. Le Comité a cependant constaté que seule une petite proportion des sujets des études examinées avait plus de 75 ans et que ces études n'ont pas indiqué si les patients souffraient de troubles rénaux. Il y a donc peu de données probantes sur l'efficacité et l'innocuité de BuTrans par rapport à celles d'autres opioïdes chez ces patients.
- Si BuTrans entraîne une dépression respiratoire (soit des problèmes à respirer), on ne peut le faire rétrocéder facilement avec un médicament parce qu'il est difficile d'arrêter l'effet du traitement avant qu'il ne s'estompe naturellement.

Recommandation en langage clair

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 :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](http://www.acmts.ca/fr) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.acmts.ca/fr>).

À propos du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Le CCCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

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

Recommandation en langage clair

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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels.

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.

Recommandation en langage clair