

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 juin 2014

L'avis de la Commission de la transparence adopté le 11 juin 2014 a fait l'objet d'observations examinées le 25 juin 2014

PALEXIA LP 50 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 28 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 3400941924859)

PALEXIA LP 100 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 28 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 3400941925801)

PALEXIA LP 150 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 28 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 3400941927980)

PALEXIA LP 200 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 28 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 3400941928703)

PALEXIA LP 250 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 28 comprimés (conditionnement unitaire) (CIP : 3400941929533)

Laboratoire GRÜNENTHAL SAS

DCI	Tapentadol
Code ATC (2014)	N02AX06 (analgésique opioïde)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« PALEXIA LP est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.»

SMR	<ul style="list-style-type: none"> - <u>faible</u> dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine cancéreuse, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes, à l'exception des douleurs d'origine cancéreuse rebelles. - <u>insuffisant</u> dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine non cancéreuse, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.
ASMR	<p><u>Douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse</u> Compte tenu de la comparaison des spécialités PALEXIA LP au placebo ou à des doses faibles d'oxycodone LP, la Commission considère que les spécialités PALEXIA LP n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V, inexistante</u>) dans le traitement des douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse chez l'adulte, par rapport aux autres opioïdes disponibles. En raison de son activité noradrénergique, le tapentadol LP pourrait être associé à un risque d'idéation et de comportement suicidaire, le lien de causalité n'ayant toutefois pas été prouvé selon l'EMA.</p> <p><u>Douleurs chroniques sévères d'origine non cancéreuse</u> Sans objet.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse</u> La Commission considère que les spécialités PALEXIA LP sont une alternative aux antalgiques opioïdes oraux de palier III disponibles (morphine, oxycodone et hydromorphone) dans les douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse, eu égard à leurs limites en termes de posologie, mais n'ont pas de place dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse rebelles.</p> <p><u>Douleurs chroniques sévères d'origine non cancéreuse</u> Compte tenu d'une efficacité cliniquement peu pertinente, la Commission considère que les spécialités PALEXIA LP n'ont pas de place dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine non cancéreuse, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.</p>

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date initiale : 3 octobre 2011 par reconnaissance mutuelle (Etat membre de référence : Allemagne) ;</p> <p>Modifications du RCP le 30 janvier 2014 : variations de type II sur les sections « 4.8 Effets indésirables » et « 5.1 Propriétés pharmacodynamiques » du RCP.</p> <p>Suivi particulier : mise en place de mesures nationales de gestion du risque en France en complément des mesures prévues dans le Plan de Gestion de Risque européen.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Stupéfiant Prescription limitée à 28 jours Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999</p>

Classification ATC	<p>2014 N Système nerveux N02 Analgésiques N02A Opioïdes N02AX Autres opioïdes N02AX06 Tapentadol</p>
--------------------	--

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité PALEXIA LP sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Le laboratoire ne sollicite l'inscription que dans le traitement des douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse. Néanmoins, en application de l'article R.163-18 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence doit évaluer le SMR de PALEXIA dans l'ensemble de ses indications, y compris les douleurs d'origine non cancéreuse.

Une précédente demande d'inscription pour cette spécialité avait été déposée puis retirée lors de la phase contradictoire, après adoption du projet d'avis par la Commission de la transparence le 26 juin 2013¹. La Commission avait alors considéré que : *"Compte tenu d'une efficacité cliniquement non pertinente, de leurs effets indésirables, du risque de dépendance, d'idées et de comportement suicidaires, .../... les spécialités PALEXIA LP n'ont pas de place dans le traitement des douleurs chroniques sévères, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes"*, et estimé que : *"le service médical rendu est insuffisant au regard des autres thérapies existantes"*.

PALEXIA LP est un antalgique opioïde dont le principe actif est le tapentadol. Le tapentadol est un opioïde fort avec une activité agoniste μ -opioïde et des propriétés additionnelles d'inhibition de la recapture de la noradrénaline. PALEXIA se présente sous deux formes galéniques, en comprimé à libération immédiate ou prolongée. Seule l'inscription de la forme LP est sollicitée par le laboratoire.

¹ Projet d'avis 26 juin 2013. Site HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/palexia_lp_26_juin_2013_retrait_ct_12797.pdf [accédé le 23/04/2014]

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« PALEXIA LP est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes. »

03 POSOLOGIE

« Posologie

La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur, au traitement antalgique pris antérieurement et à la possibilité d'assurer un suivi du patient.

PALEXIA® LP doit être pris 2 fois par jour, toutes les 12 heures environ.

Initiation

Initiation du traitement chez les patients ne prenant pas d'antalgiques opioïdes

Les patients doivent débiter leur traitement avec une dose de 50 mg de tapentadol en comprimé à libération prolongée administrée 2 fois par jour.

Initiation du traitement chez les patients déjà traités par antalgiques opioïdes

Lors du passage d'un traitement par antalgique opioïde à PALEXIA® LP et lors du choix de la posologie initiale, il est nécessaire de prendre en compte la nature du traitement précédent, sa voie d'administration et la dose quotidienne moyenne. Il peut être nécessaire d'utiliser des doses initiales plus élevées de PALEXIA® LP chez les patients traités par des opioïdes par rapport à ceux qui n'ont pas pris d'opioïdes avant la mise sous traitement par PALEXIA® LP.

Titration et traitement d'entretien

Après initiation du traitement, la dose peut être augmentée individuellement à un niveau permettant une antalgie adéquate tout en minimisant le risque d'effets indésirables, sous étroite surveillance du médecin traitant.

Dans les essais cliniques, une titration en augmentant par palier de 50 mg de tapentadol en comprimé à libération prolongée 2 fois par jour, tous les 3 jours a permis d'atteindre un contrôle adéquat de la douleur chez la plupart des patients.

Des doses quotidiennes moyennes de PALEXIA® LP supérieures à 500 mg/jour de tapentadol n'ont pas été étudiées et ne sont, par conséquent, pas recommandées.

Arrêt du traitement

Des symptômes de sevrage peuvent apparaître après un arrêt brutal du traitement par tapentadol (voir rubrique 4.8 du RCP). Si un patient n'a plus besoin d'être traité par du tapentadol, il est préférable de diminuer progressivement la posologie afin de prévenir l'apparition de symptômes de sevrage.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, un ajustement des doses n'est pas nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Dans les études contrôlées d'efficacité, PALEXIA® LP n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et n'est donc pas recommandé chez ces patients. (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, une adaptation posologique n'est pas nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

PALEXIA® LP doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez ces patients, le traitement doit être instauré à la dose disponible la plus faible (ex : 50 mg de tapentadol en comprimé à libération prolongée) et la posologie doit être limitée à une prise par 24 heures. L'instauration du traitement à une dose supérieure à 50 mg de tapentadol n'est pas recommandée. La poursuite du traitement doit se faire en prenant en compte le maintien de l'effet antalgique associé à une tolérance acceptable (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

PALEXIA® LP n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et, par conséquent, n'est pas recommandé dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Patients âgés (personnes âgées de 65 ans et plus)

En général, une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients âgés. Cependant, les patients âgés étant susceptibles d'avoir une fonction rénale ou hépatique diminuée, une attention particulière doit être portée au choix de la posologie (voir rubriques 4.2 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PALEXIA® LP chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'a pas été établie. L'utilisation de PALEXIA® LP n'est donc pas recommandée dans cette population. »

04 BESOIN THERAPEUTIQUE

La définition de douleur chronique de l'IASP (International Association for the Study of Pain) prend en compte à la fois la durée et le caractère approprié ou non de la douleur : la douleur chronique est une douleur qui persiste au-delà du délai habituel de cicatrisation (3 mois). La douleur chronique n'a pas le caractère « approprié » de la douleur aiguë qui est généralement la réponse à une lésion (par exemple, la cicatrisation après une blessure)^{2,3}.

Trois types de douleurs se distinguent de par leur mécanisme physiologique⁴ :

- les douleurs par excès de nociception, liées à une hyperstimulation du système qui intègre la douleur, du fait d'une lésion périphérique persistante (exemple : douleurs rhumatologiques) ;
- les douleurs neuropathiques, liées à une lésion anatomique du système qui intègre la douleur, souvent sur le système nerveux périphérique (exemples : neuropathies diabétiques, algies post-zostériennes) ;
- les douleurs dysfonctionnelles, liées au système qui intègre la douleur par le biais d'une dysfonction du système nerveux, non liée à une lésion.

Les douleurs par excès de nociception et les douleurs neuropathiques répondent à une approche pharmacologique qui constitue le traitement de première intention. Ces deux types de douleurs sont intriqués dans les douleurs cancéreuses.

² Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Force on taxonomy of the international association for the study of pain. Seattle: IASP; 1994.

³ Haute Autorité de Santé. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Recommandations. Décembre 2008.

⁴ Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer : Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour.

Les médicaments antalgiques sont classiquement hiérarchisés en trois paliers en fonction du niveau de leur puissance antalgique respective. Cette échelle est proposée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour le traitement des douleurs cancéreuses⁵ :

- les antalgiques de niveau 1, non opioïdes (non morphiniques), essentiellement représentés par le **paracétamol**, l'**acide acétylsalicylique** et les anti-inflammatoires non stéroïdiens faiblement dosés ;
- les antalgiques de niveau 2, opioïdes faibles (morphiniques faibles), **codéine**, **tramadol** et **opium** à dose faible. Ils sont le plus souvent associés aux antalgiques de niveau 1, en particulier au **paracétamol** ;
- les antalgiques de niveau 3, **opioïdes forts** (morphiniques forts), sont de trois types : les **agonistes purs** (morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone), les **agonistes partiels** (buprénorphine) et les **agonistes-antagonistes** (nalbuphine, pentazocine).

Douleurs nociceptives non cancéreuses

Suite au retrait des associations à base de dextropropoxyphène, l'AFSSAPS a publié en 2010 une mise au point⁶, qui a été actualisée en 2011, sur la prise en charge des douleurs modérées à intenses chez l'adulte. Elle précise que pour les douleurs intenses, aiguës nociceptives (en particulier post-traumatiques, post-chirurgicales, en rhumatologie, et en gynécologie), le traitement peut faire appel à des opioïdes faibles ou forts dans les douleurs très intenses, selon l'urgence à obtenir un soulagement et le contexte clinique.

Les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) impliquent un traitement antalgique médicamenteux et non médicamenteux, le traitement de la pathologie causale et la prise en charge psycho-socio-professionnelle. L'utilisation des opioïdes forts dans ces douleurs est controversée du fait du peu d'études confirmant leur efficacité, de leurs effets indésirables, de l'inquiétude concernant la tolérance et la dépendance. Ainsi, l'Afssaps en 2004⁷ précise que le rapport bénéfice/risque des opioïdes forts dans les DCNC doit être évalué avec précision et que leur prescription ne doit être proposée qu'après échec des autres traitements disponibles (antalgiques de niveaux 1 et 2) en s'entourant des précautions d'emploi usuelles de l'utilisation des morphiniques au long cours.

Douleurs neuropathiques chroniques^{8,9}

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou répondent peu aux traitements antalgiques usuels (AINS, paracétamol, salicylés). Les traitements antalgiques médicamenteux des neuropathies reposent de manière consensuelle sur l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques ou sur l'utilisation d'antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques ou calciques. Du fait de l'efficacité souvent incomplète des traitements, des associations d'analgésiques de mécanismes d'action complémentaires peuvent être proposées.

Selon les recommandations de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) publiées en 2010, les opioïdes forts sont recommandés dans le traitement de la douleur neuropathique après échec des traitements de première intention (anti-dépresseur tricyclique ou certains antiépileptiques) utilisés en monothérapie et le cas échéant en association.

L'efficacité des opioïdes forts (oxycodone, morphine, méthadone) est établie sur la douleur neuropathique périphérique, notamment diabétique et post-zostérienne. Les doses nécessaires pour obtenir cette efficacité sont souvent élevées et nécessitent une titration individuelle. Le risque d'abus a été estimé à 2,6 % dans une revue systématique.

⁵ Perrot S., Quéreau P. Antalgiques. In: Bouvenot G, Caulin C. Guide du bon usage du médicament. 2^e ed. Médecine Sciences Publications, Paris, 2012, pp. 585-607

⁶ Mise au point AFSSAPS – Prise en charge des douleurs modérées à intenses – 2010/2011

⁷ Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. AFSSAPS. 2004

⁸ Martinez V et al. Société française d'étude et traitement de la douleur. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs 2010;11: 3-21.

⁹ Martinez V, Lantéri-Minet M. Traitements pharmacologiques actuels, recommandations et perspectives des douleurs neuropathiques. Douleur analg 2010; 23 : 93-98

Douleurs cancéreuses

La stratégie de prise en charge dépend, outre son mécanisme d'action, de la nature cancéreuse ou non de la douleur. Les Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support recommandent une prise en charge en fonction du score de douleur retrouvé sur l'échelle visuelle analogique (EVA), bien que ces scores aient un intérêt de suivi de la douleur et de l'efficacité du traitement¹⁰. Les opioïdes forts agonistes purs interviennent dans les douleurs cancéreuses de type nociceptif :

- d'emblée en cas de score supérieur à 7/10 (la morphine IV est notamment indiquée chez les patients hyperalgiques)
- en cas de traitement de palier II (opioïdes faibles) inefficace (réévaluation à 24 heures).

L'OMS recommande d'utiliser la morphine en première intention chez l'adulte¹¹. L'ANAES recommande de débiter par le sulfate de morphine per os à libération immédiate ou éventuellement à libération prolongée⁷. Un supplément d'antalgie par morphinique d'action rapide est recommandé en complément (interdoses). L'échec de la morphine par voie orale conduit à la réévaluation du patient et à la recherche d'un mécanisme d'action neuropathique ou une composante émotionnelle ou cognitive importante. En cas d'échec du traitement d'une douleur nociceptive en raison d'effets indésirables incontrôlables avec la morphine, il est recommandé soit d'envisager le changement pour un autre opioïde (rotation des opioïdes), soit une modification de la voie d'administration.

Dans le cadre des douleurs cancéreuses de type neuropathique, la morphine est préconisée en troisième intention, en cas de contre-indication ou d'échec à l'une des classes thérapeutiques de première intention utilisées en monothérapie ou en association (tricycliques, lidocaïne, gabapentine)¹⁰.

¹⁰ AFSOS. Prise en charge de la douleur chez l'adulte. Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support. Version validée du 3 Décembre 2010.

¹¹ Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer : Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Il s'agit des spécialités à base de morphine ainsi que des autres opioïdes forts (palier III de l'OMS) indiqués dans le traitement des douleurs chroniques sévères.

Parmi les comparateurs, les **spécialités à base de morphine** sont les suivantes :

NOM Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge
Spécialités à libération prolongée et administrées par voie orale				
SKENAN LP (sulfate de morphine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	10 février 2010 Renouvellement d'inscription : RI	Important	oui
MOSCONTIN /MOSCONTIN LP (sulfate de morphine) <i>Mundipharma</i>	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	27 avril 2011 RI	Important	oui
Spécialités à libération immédiate et administrées par voie orale				
ACTISKENAN (sulfate de morphine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	10 février 2010 RI	Important	oui
SEVREDOL (sulfate de morphine) <i>Mundipharma</i>		27 avril 2011 RI	Important	oui
ORAMORPH (sulfate de morphine) <i>L. Molteni & C. dei F.lli Alitti SpA</i>		1 ^{er} décembre 2010 RI	Important	oui
Spécialités administrées par voie injectable				
MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER (sulfate de morphine) <i>Chaix et Du Marais</i>	1mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	3 novembre 2010 RI	Important	oui
	50 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.			
MORPHINE AGUETTANT (chlorhydrate de morphine) <i>Aguetant</i>	0,1, 1, 10, 20 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible	25 mai 2011 RI	Important	oui
	40 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.			
MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER (chlorhydrate de morphine) <i>Chaix et Du Marais</i>	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	3 novembre 2010 RI	Important	oui
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN (chlorhydrate de morphine) <i>Renaudin</i>	1, 10, 20 mg/ml : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	30 novembre 2011 Inscription	Important	oui
	40 mg/ml : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.	2 mars 2005 Inscription		
MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER (chlorhydrate de morphine) <i>Cooper</i>	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	25 mai 2011 RI	Important	oui

Les spécialités à base d'autres opioïdes forts sont décrites dans le tableau ci-dessous :

NOM Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge
OXYCONTIN LP OXYNORM OXYNORM OXYNORM OXYNORM OXYNORMORO (oxycodone) Mundipharma	Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.	19 septembre 2012 RI*	Important dans les indications : - douleurs d'origine cancéreuse - douleurs aiguës sévères non cancéreuses - douleurs chroniques sévères neuropathiques (ASMR V)	oui
			Insuffisant dans l'indication : douleurs chroniques sévères rhumatologiques	non
DUROGESIC et ses génériques (fentanyl) Janssen Cilag	Traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.	15 décembre 2010 RI*	Important dans l'indication : douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.	oui
MATRIFEN (similaire au DUROGESIC) (fentanyl) Takeda France SAS	Traitement transdermique des douleurs chroniques intenses, en relais des opioïdes forts, après que leur efficacité ait été établie.		Insuffisant dans l'indication : douleurs non cancéreuses	non
TEMGESIC (buprénorphine) RB Pharmaceuticals Limited	Douleurs intenses, en particulier douleurs post-opératoires, douleurs néoplasiques	9 mai 2012 RI	Important	oui
SOPHIDONE LP (hydromorphone chlorhydrate) Mundipharma	Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts	6 novembre 2013 RI	Important	oui
PETHIDINE RENAUDIN (péthidine) Renaudin	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible	18 janvier 2012 Réévaluation du SMR	Faible	oui
NALBUPHINE AGUETTANT Aguettant NALBUPHINE MYLAN Mylan SAS NALBUPHINE RENAUDIN Renaudin NALBUPHINE SERB Serb (nalbuphine)	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	2 juillet 2003 (Inscription AGUETTANT) 16 octobre 2004 (Inscription SERB)	Important	oui

RI : Renouvellement d'inscription

CPT : Même classe pharmaco-thérapeutique que le tapentadol

A noter la spécialité TARGINACT (oxycodone+naloxone) qui n'est pas commercialisée.

NOM Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR
TARGINACT (oxycodone+naloxone) Mundipharma	Douleur sévère qui ne peut être correctement traitée que par des analgésiques opioïdes. La naloxone, antagoniste opioïde, est ajoutée afin de neutraliser la constipation induite par l'opioïde en bloquant localement l'action de l'oxycodone au niveau des récepteurs intestinaux.	7 décembre 2011 Inscription	Faible dans l'indication : douleurs sévères d'origine cancéreuse (ASMR V)
			Insuffisant dans l'indication : douleurs sévères non cancéreuses

Il est à noter que les opioïdes forts à base de morphine ainsi qu'une partie des autres opioïdes ont fait l'objet d'une réévaluation du service médical rendu, spécifiquement, dans les **douleurs non cancéreuses et non neuropathiques** (avis de la Commission du 19 mars 2014).

Les spécialités dont le SMR a été réévalué ont été : Actiskenan, Morphine Aguetant, Morphine Cooper, Morphine Lavoisier, Morphine Renaudin, Moscontin, Moscontin LP, Nalbuphine Aguetant, Nalbuphine Mylan, Nalbuphine Renaudin, Nalbuphine Serb, Pethidine Renaudin, Sevredol, Skenan LP, Temgesic.

La Commission a considéré que le service médical rendu était :

- « important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à plus long terme ».
- « insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ».

Le service médical rendu des spécialités à base d'oxycodone feront l'objet d'une prochaine réévaluation.

05.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

PALEXIA® LP a obtenu une AMM en Europe, Australie, Canada et USA.

► Prise en charge à l'étranger

A ce jour, PALEXIA LP est remboursable dans 9 pays européens et est en cours de négociation au Portugal.

Pays	Prise en charge	
	Date de début	Périmètres (indications) et conditions particulières
Allemagne	Oui (19/08/2010)	100%
Danemark	Oui (20/01/2011)	100%
Irlande	Oui (01/07/2011)	100%
Italie	Oui (19/07/2011)	100%
Espagne	Oui (13/05/2011)	40 % < 65 ans; 90 % > 65 ans
Norvège	Oui (01/09/2011)	100%
Portugal	Evaluation en cours	
Suède	Oui (09/06/2011)	PALEXIA est remboursé pour les patients souffrant de douleurs chroniques sévères après intolérance à un traitement opioïde fort : 100%
UK	Oui (17/02/2011)	SMC* : Recommandé chez les patients pour lesquels le sulfate de morphine à libération modifiée n'a pas réussi à assurer un contrôle adéquat de la douleur ou n'est pas toléré : 100%

*Scottish Medicine Consortium

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour cette nouvelle demande d'inscription de PALEXIA, les données cliniques décrites, concernant l'efficacité du tapentadol LP dans le traitement de différents types de douleur, proviennent :

- des études de phase III déjà analysées par la Commission lors de la précédente demande d'inscription (études versées au dossier d'AMM) ; ces données seront reprises dans ce document. Il s'agit de :
 - o trois études (KF5503/11, KF5503/12, KF5503/23) dans les douleurs chroniques non cancéreuses non neuropathiques (rhumatologiques),
 - o une étude (KF5503/36) dans les douleurs chroniques neuropathiques.
- des études de phase III déjà analysées par la Commission lors de la précédente demande d'inscription, évaluées (études non versées au dossier d'AMM) :
 - o une étude (KF5503/56) dans les douleurs chroniques neuropathiques,
 - o une étude (KF5503/15) dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse.
- d'une étude de phase III, JNS024-KAJ-C02¹² (KAJ-C02), versée uniquement avec le nouveau dépôt, dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse
- d'une étude post-inscription réalisée en Allemagne sur le traitement des douleurs chroniques sévères.

Ces études constituent une des sources des données de tolérance, auxquelles viennent s'ajouter les données des études KF5503/24 (étude de phase III comparative évaluant le profil de tolérance du tapentadol LP) et 18 (extension des études KF5503/11, 23, 24 et d'une étude de conversion de la forme à libération immédiate à la forme à libération prolongée : KF5503/19).

07.1 Efficacité

7.1.1 Efficacité dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse

Deux études de phase III avaient pour objectif principal d'évaluer l'efficacité du tapentadol LP, versus placebo dans l'étude KF5503/15, et versus oxycodone LP dans l'étude KAJ-C02.

7.1.1.1 Etude KF5503/15

Méthodes

L'étude KF5503/15 est une étude randomisée, contrôlée, versus placebo et traitement actif, en double aveugle, et multicentrique¹³, qui s'est déroulée de 2007 à 2012.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tapentadol LP administré deux fois par jour pendant quatre semaines (après une phase de titration de deux semaines), comparativement au placebo, chez des patients souffrant d'une douleur chronique modérée à sévère d'origine cancéreuse. La comparaison du tapentadol LP avec le traitement actif (sulfate de morphine LP), faisait partie des objectifs secondaires, et était prévue sur les données de la phase de titration de deux semaines.

Critères de sélection

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- âge supérieur ou égal à 18 ans,
- homme, ou femme non enceinte, non allaitante, ou avec une méthode de contraception,

¹² Imanaka K et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Curr Med Res Opin* 2013 ;29:1399-409

¹³ Autriche, Bulgarie, Croatie, République Tchèque, France (n=1 patient), Allemagne, Hongrie, Italie, Pologne, Moldavie, Roumanie, Serbie, Slovaquie, Espagne, Suisse, Russie.

- douleur en rapport avec une tumeur chronique maligne,
- être naïf d'opioïdes ou avoir reçu un traitement à une dose maximale équivalente à 160 mg/j de morphine orale et être non satisfait¹⁴ par le traitement précédent,
- intensité de douleur $\geq 5/10$ sur une échelle numérique de 11 points¹⁵,
- stade évolutif de la tumeur et douleur permettant l'adhésion à toute la durée de l'étude.

Parmi les critères de non inclusion :

- antécédent d'épilepsie ; antécédent de traumatisme cérébral léger à modéré, d'accident vasculaire cérébral, d'accident ischémique transitoire, l'année précédant l'inclusion ; antécédent de traumatisme cérébral sévère dans les 15 années précédentes,
- antécédent ou existence d'une tumeur cérébrale primaire ou secondaire.

Traitements administrés

Au total, le traitement comportait :

- une phase de titration de deux semaines, avec augmentation par paliers d'au minimum trois jours en cas de recours à la morphine LI (libération immédiate) 10 mg supérieur à deux doses par jour, ou de douleur d'intensité $\geq 5/10$,
- une phase d'entretien de quatre semaines, pour les patients stabilisés en fin de titration (douleur d'intensité $<5/10$ et deux doses journalières maximum d'antalgie supplémentaire, les trois derniers jours de titration).

A l'inclusion, les patients étaient randomisés (2 :1) dans les groupes tapentadol LP et morphine LP :

- groupe tapentadol LP : dose initiale de 100 mg deux fois par jour, puis augmentation par paliers de 50 mg deux fois par jour. La dose maximale était de 500 mg/j. A l'issue de la phase de titration, les patients de ce groupe étaient de nouveau randomisés en deux groupes pour suivre la phase d'entretien :
 - o groupe tapentadol LP,
 - o groupe placebo après une phase de sevrage en tapentadol LP de trois jours ;
- groupe morphine LP : dose initiale de 40 mg deux fois par jour, puis augmentation si besoin par paliers de 20 mg deux fois par jour et poursuite de la phase d'entretien. La dose maximale était de 200 mg/j.

Des interdoses de morphine LI étaient autorisées pendant toute la durée de l'étude.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs au traitement à la fin des 28 jours de la phase d'entretien, c'est-à-dire les patients avec une douleur d'intensité $< 5/10$ ayant reçu deux doses quotidiennes au plus de morphine LI 10 mg en phase d'entretien et ayant complété la phase d'entretien de 28 jours.

Les critères de jugement secondaires les plus pertinents étaient :

- la proportion de patients répondeurs à la fin de la phase de titration (dans le cadre de l'objectif secondaire de comparer tapentadol LP et morphine LP),
- le recours à la morphine LI,
- la variation du score moyen hebdomadaire ou du score global de la douleur depuis le début de la phase d'entretien,
- le délai de survenue d'une sortie d'essai pour inefficacité ou événements indésirables,
- la variation des scores des questionnaires de qualité de vie (EQ5D et SF-36).

Analyse statistique

Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 108 par groupe (placebo ou tapentadol LP après la deuxième randomisation) en considérant une différence de 20 à 25 % de répondeurs¹⁶ entre les

¹⁴ Aucune précision n'est apportée sur la définition du critère de satisfaction vis-à-vis du traitement antalgique.

¹⁵ Échelle numérique allant de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur aussi insupportable que ce qu'il est possible d'imaginer).

¹⁶ Poulain P, Denier W, Seremet M, Kober A, Sopata M. Analgesic efficacy and safety of transdermal buprenorphine 70 µg/h in patients with severe chronic cancer pain. A randomised, multicenter, placebo-controlled, double blind study. Palliative Medicine 2006; 20(3): Abstract number 285.

deux groupes (60 à 65 % pour le groupe tapentadol LP et 40 % pour le groupe placebo), un risque d'erreur alpha à 5 % et une puissance de 80 %.

Une régression logistique a été réalisée pour évaluer la réponse au traitement en fonction du traitement administré (tapentadol LP ou placebo), et ajustée sur les centres et le score d'intensité de la douleur en début de phase d'entretien. Une étude de la non-infériorité du tapentadol LP par rapport à la morphine LP (critère secondaire), avec une marge de 20 % et un test unilatéral ($\alpha=0,025$), était prévue uniquement pour la phase de titration.

Résultats

Exposition au traitement

Au total, 496 patients ont été inclus et randomisés dans l'un des deux groupes de traitement, pour suivre la phase de titration. Suite à cette phase de titration, les patients ont suivi la phase d'entretien dans les trois groupes de traitement définis après une deuxième randomisation des patients du groupe tapentadol LP en deux groupes (tapentadol LP et placebo) (tableau 1).

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été similaire dans les deux groupes de la phase de titration puis dans les trois groupes de la phase d'entretien. La plupart des arrêts étaient en lien avec des événements indésirables.

La durée médiane de traitement a été de 14 jours au cours de la phase de titration pour le tapentadol LP et la morphine LP, et de 28 jours au cours de la phase d'entretien pour les trois groupes. Les doses médianes journalières ont été de 279 mg de tapentadol LP et de 97 mg de morphine LP au cours de la phase de titration, et de 300 mg et 118 mg respectivement, au cours de la phase d'entretien.

Tableau 1. Populations d'analyse et arrêt de traitement

Patients inclus en phase de titration (n)	Tapentadol LP N=338		Morphine LP N=158
Patients ayant terminé la phase de titration, n (%)	279 (82,5)		129 (81,6)
Arrêt prématurés de traitement en phase d'entretien, n (%)	59 (17,5)		29 (18,4)
- événements indésirables, n (%)	22 (6,5)		12 (7,6)
Patients randomisés pour la phase d'entretien	Placebo N=112	Tapentadol LP N=106	Morphine LP N=109
Patients ayant terminé la phase d'entretien, n (%)	95 (84,8)	89 (84,0)	92 (85,3)
Arrêt prématurés de traitement en phase d'entretien, n (%)	17 (15,2)	17 (16,0)	16 (14,7)
- événements indésirables, n (%)	6 (5,4)	5 (4,7)	6 (5,5)

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients en début de phase d'entretien (n=327) étaient similaires à celles des patients présents en début de phase de titration (n=496). Elles étaient également similaires entre les groupes de traitement. Au début de la phase d'entretien (n=327), l'âge moyen était de 60,2 ans ($\pm 10,5$) allant de 26 à 91 ans, et 46,8 % des patients étaient de sexe féminin. Au total, 85 % des patients avaient déjà reçu un traitement par antalgiques opioïdes¹⁷ avant la phase de titration. L'intensité moyenne de la douleur a été de 6,1/10 ($\pm 1,5$) au début de la phase de titration, avec une intensité $\geq 7/10$ pour 36,4 % des patients. L'intensité moyenne a été de 3/10 ($\pm 1,3$) après la phase d'entretien. La douleur était de type neuropathique pour 64,7 % des patients, viscérale pour 49,2 %, et nociceptive pour 71,2 %.

¹⁷ Opioïdes reçus avant la phase de titration pour les 496 sujets inclus : tramadol (43 %), fentanyl (21 %) et morphine (20 %)

Les cancers les plus fréquemment rapportés ont été les tumeurs malignes du sein (16%), de la prostate (13 %) et des voies respiratoires et de la plèvre (10 %) ainsi que les cancers non à petites cellules des voies respiratoires (15%). La présence de métastases a été signalée chez 80% des patients et 18% des patients avaient reçu une chimiothérapie antérieure. Environ 15 à 22% des patients ont reçu une chimiothérapie concomitante durant l'étude.

Efficacité sur le critère de jugement principal

A la fin de la phase d'entretien, le pourcentage de répondeurs au traitement était plus élevé dans le groupe tapentadol LP avec 61,9 % de répondeurs (65/105), que dans le groupe placebo avec 49,5 % (55/111) de répondeurs (OR=2,0 ; IC 95 % [1,1;3,7] ; p=0,02).

Il est à noter que le pourcentage de répondeurs au traitement dans le groupe morphine LP était de 68,8 % (75/109). La majorité des non-répondeurs avaient eu recours à un apport quotidien de morphine LI supérieur à 20 mg (14 % des patients du groupe tapentadol LP, 25 % du groupe placebo et 13 % du groupe morphine LP) ou n'avaient pas atteint 28 jours de traitement (14% dans les groupes tapentadol LP et placebo, et 12% du groupe morphine LP).

L'analyse de sensibilité réalisée en considérant la consommation d'opioïdes de secours (faisant partie de la définition de « réponse au traitement ») selon le décompte des comprimés restants et non selon la déclaration des patients, n'a pas retrouvé de différence entre les groupes : 60 % des patients étaient répondeurs dans le groupe tapentadol LP versus 50,5 % dans le groupe placebo (OR=1,7 ; IC 95% : [1,0 ;3,1] ; p=0,07).

Efficacité sur les critères de jugement secondaires

A la fin de la phase de titration de deux semaines, le pourcentage de répondeurs¹⁸ au traitement a été de 76 % (174/229) dans le groupe tapentadol LP et de 83 % (83/100) dans le groupe morphine LP. Considérant une marge de 20 %, la non-infériorité du tapentadol LP par rapport à la morphine LP a été démontrée sur la période de titration, avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance de -15,5 (différence intergroupe : -7,0 ; IC 95 % : [-15,5 ; -1,4] ; p=0,01).

Au cours de la phase de titration, les patients du groupe tapentadol LP ont eu plus fréquemment recours à la morphine LI (71,9 % des patients du groupe avec une moyenne de 25,7 mg par jour) que les patients du groupe morphine LP (58 % avec une moyenne de 24,3 mg par jour) (p<0,01). Aucune différence significative entre les groupes n'a été observée pour la phase d'entretien : 71,4 % des patients sous tapentadol LP (dose moyenne : 21,6 mg/j), contre 72,1 % sous placebo (dose moyenne : 22,8 mg/j) et 61,5 % sous morphine LP (dose moyenne : 22,6 mg/j).

Aucune différence de score de douleur n'a été retrouvée entre le groupe tapentadol LP et le groupe placebo, entre le début de la phase d'entretien et la moyenne des évaluations hebdomadaires.

Aucune différence entre les groupes n'a été mise en évidence entre les groupes pour les phases de titration et d'entretien en termes de qualité de vie.

7.1.1.2 Etude JNS024-KAJ-C02

Méthodes

L'étude KAJ-C02 est une étude de non-infériorité randomisée, contrôlée, versus traitement actif, en double aveugle et multicentrique, qui s'est déroulée de 2010 à 2012 au Japon et en Corée.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tapentadol LP administré deux fois par jour pendant quatre semaines, comparativement à l'oxycodone LP, chez des patients avec une douleur chronique modérée à sévère d'origine cancéreuse.

Critères de sélection

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- être âgé de 20 ans ou plus,

¹⁸ Patients avec une douleur d'intensité <5/11 ou n'ayant pas eu recours à plus de deux doses quotidiennes d'antalgique de secours morphine LI 2 x 10 mg) les trois derniers jours de la période de titration.

- douleur chronique en rapport avec une tumeur maligne,
- intensité de douleur $\geq 4/10$ nécessitant un traitement par opioïdes, (insatisfaction vis-à-vis du traitement antalgique,
- ne pas avoir été traité par opioïdes dans les 28 jours précédents.

Parmi les critères de non inclusion :

- intervention chirurgicale en rapport avec le cancer prévue dans les 28 jours précédant l'inclusion ou et/ou chimiothérapie, troubles psychiatriques ou autres symptômes, avec douleur,
- toute pathologie augmentant la pression intracrânienne.

Traitements administrés

Après randomisation dans l'un des deux groupes de traitement (tapentadol LP ou oxycodone LP), les patients étaient traités au total pendant 28 jours, débutant par une phase de titration suivie d'une phase d'entretien.

En fonction de leur groupe d'appartenance, les patients recevaient une dose initiale deux fois par jour de 25 mg de tapentadol LP ou de 5 mg d'oxycodone LP. A partir du 3^{ème} jour, la dose pouvait être augmentée si nécessaire par paliers, après avoir reçu quatre fois la même dose de traitement. La dose maximale de tapentadol LP était de 200 mg deux fois par jour et celle d'oxycodone LP de 40 mg deux fois par jour. La morphine LI à 5mg était autorisée pendant toute la période de l'étude sans limitation de dose.

Les patients pouvaient entrer en phase d'entretien si l'intensité de leur douleur était inférieure ou égale à 3/10 et s'ils n'avaient pas eu recours à une antalgie supplémentaire plus de deux fois par jour sur trois jours. Des ajustements de dose étaient possibles, hormis les trois derniers jours de l'étude (J26 à J28).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation de l'intensité de la douleur auto-évaluée par le patient sur une échelle numérique de 11 points entre l'inclusion et les trois derniers jours de l'étude.

Parmi les critères de jugement secondaires pertinents :

- le pourcentage de répondeurs à la quatrième semaine : réduction de l'intensité de la douleur ≥ 30 et 50% entre l'inclusion et la fin de la phase d'entretien,
- le recours à la morphine LI.

Analyse statistique

La marge de non infériorité du tapentadol LP par rapport à l'oxycodone LP a été fixée à 1 point d'intensité de douleur avec un écart-type commun de 2,5/10 ; pour un risque alpha de 0,025 et une puissance à 90 %, le nombre de sujets nécessaire a ainsi été estimé à 133 par groupe.

La différence entre les deux groupes a été évaluée par une analyse de covariance (ANCOVA), ajustée sur le traitement, le pays, et l'intensité de la douleur à l'inclusion.

Résultats

Exposition au traitement

Au total, 343 patients ont été randomisés en deux groupes :

- dont 171 dans le groupe tapentadol LP, parmi lesquels 168 ont reçu le traitement et 113 ont complété les quatre semaines de traitement (67,7 %) ;
- et 172 dans le groupe oxycodone LP, parmi lesquels 123 ont complété les quatre semaines de traitement (71,5 %).

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été de 32,7 % dans le groupe tapentadol LP (n=55) et de 28,5 % dans le groupe oxycodone LP (n=49). La plupart des arrêts étaient en lien avec une progression de la maladie : 11 patients (7 %) versus 15 patients (9 %) respectivement ; ainsi qu'avec des événements indésirables : 12 patients (7 %) versus 14 patients (8%).

La durée médiane de traitement a été de 28 jours dans les deux groupes dont une durée médiane de titration de 7 jours. Les doses médianes journalières durant les trois derniers jours de la phase d'entretien ont été de 83,3 mg de tapentadol LP et de 16,7 mg d'oxycodone LP.

Caractéristiques des patients

Parmi les 340 patients (population en intention de traiter), 44,1 % étaient des femmes. L'âge moyen était de 65,2 ans ($\pm 11,3$) et 45,9 % des patients avaient moins de 65 ans. L'intensité de la douleur à l'inclusion était en moyenne de 5,4/10 ($\pm 1,4$) et 21,5 % des patients avaient une douleur sévère. Les cancers les plus fréquemment rapportés ont été les tumeurs gastro-intestinales (40 %) et des voies respiratoires et du médiastin (29 %). La présence de métastases a été signalée chez 93 % des patients.

Efficacité sur le critère de jugement principal

En considérant une marge de non-infériorité de 1 point d'intensité de douleur, la non-infériorité du tapentadol LP par rapport à l'oxycodone LP a été démontrée (Tableau 2).

Tableau 2. Variation de l'intensité de la douleur évaluée par le patient (population per-protocole)

Intensité de la douleur (score / 10)	Tapentadol LP N=126	Oxycodone LP N=139
A l'inclusion, <i>moyenne (écart-type)</i>	5,4 (1,5)	5,3 (1,4)
Différence (valeur [J26-J28] – valeur inclusion), <i>moy. (écart-type)</i>	-2,7 (2,2)	-2,6 (2,1)
Différence vs oxycodone LP, <i>moyenne (écart-type) *</i> [IC 95%], p-value	- 0,1 (0,2) [-0,5 ; 0,4], p=0,79	-

*ANCOVA ajustée sur valeur de base. Les résultats sont exprimés par les moyennes du moindre carré (LS mean).

Efficacité sur les critères de jugement secondaires

Le pourcentage de répondeurs entre les deux groupes de traitement était comparable avec :

- une amélioration d'au moins 30 % de l'intensité de la douleur pour 63,5 % des patients du sous tapentadol LP, versus 59 % sous oxycodone LP ;
- une amélioration d'au moins 50 % de l'intensité de la douleur pour 50 % versus 42,4 % des patients respectivement.

Le recours à la morphine LI a été retrouvé chez 74 % des patients, sans différence entre les deux groupes.

7.1.2 Efficacité dans les douleurs chroniques non cancéreuses neuropathiques

Deux études de phase III réalisées au Canada et aux Etats-Unis, contrôlées, randomisées, en double aveugle (sur la phase d'entretien), ont évalué l'efficacité du tapentadol LP versus placebo dans les douleurs chroniques de type neuropathique, d'origine non cancéreuse. Il s'agit de l'étude KF5503/36 réalisée entre 2007 et 2008 et de l'étude KF5503/56, réalisée entre 2009 et 2011.

Méthodes

L'objectif principal de ces deux études était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'entretien de 12 semaines par tapentadol LP comparativement au placebo, chez des patients souffrant d'une douleur chronique modérée à sévère due à une neuropathie périphérique diabétique.

Critères de sélection

Les critères d'inclusion étaient :

- hommes et femmes non enceintes et non allaitantes, âgés d'au moins 18 ans ;
- diabète de type 1 ou 2 contrôlé par règles hygiéno-diététiques ou médicaments (HbA1c $\leq 11\%$) depuis au moins trois mois ;
- neuropathie diabétique depuis au moins six mois ;
- intensité de la douleur évaluée par le patient $\geq 5/10$ à l'inclusion ;
- traitement analgésique depuis au moins trois mois (si opioïdes, dose équivalente de morphine orale ≤ 160 mg/j) et non satisfaits de leur traitement

Parmi les critères de non-inclusion :

- antécédent d'épilepsie ; traumatisme cérébral léger à modéré, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, tumeur cérébrale dans la dernière année passée; antécédent de traumatisme cérébral sévère dans les 15 ans précédents ;
- antécédent de cancer dans les deux dernières années, à l'exception d'un carcinome basocellulaire traité avec succès.

Traitements administrés

Le traitement comportait une phase de titration de trois semaines, suivie d'une phase d'entretien de 12 semaines après randomisation en deux groupes.

Durant la phase de titration, les patients recevaient du tapentadol LP à raison de 50 mg deux fois par jour pendant les trois premiers jours, puis 100 mg deux fois par jour (dose minimale requise pour la phase d'entretien), puis si besoin 50 mg supplémentaires deux fois par jour par paliers de trois jours (dose maximale de 500 mg/j).

En fin de titration, les patients qui avaient une réduction d'au moins un point d'intensité de la douleur étaient répartis en deux groupes pour la phase d'entretien en double aveugle :

- groupe tapentadol LP avec poursuite du traitement à la posologie optimale déterminée en fin de titration,
- groupe placebo avec sevrage en tapentadol LP les trois premiers jours.

Le paracétamol à la dose maximale de 2 g/j était autorisé pendant la phase de titration (hormis les quatre derniers jours). Le tapentadol LI était autorisé pendant la phase d'entretien (deux doses de 25 mg les quatre premiers jours puis une dose par jour).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation de l'intensité de la douleur auto-évaluée par le patient sur une échelle numérique de 11 points entre le début et la fin de la phase d'entretien (semaine 12).

Parmi les critères de jugement secondaires :

- le pourcentage de répondeurs à la douzième semaine : réduction de l'intensité de la douleur $\geq 30\%$ et $\geq 50\%$ entre le début de la phase de titration et la fin de la phase d'entretien,
- le recours à des doses de tapentadol LP supplémentaires au cours de la phase d'entretien (dans l'étude 56),
- la variation des scores des questionnaires de qualité de vie (EQ5D et SF-36).

Analyse statistique

Dans l'étude 56, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 150 par groupe (placebo ou tapentadol LP) en considérant une différence moyenne de 1 point d'intensité de la douleur à la fin de la phase d'entretien, avec un écart-type de 2,6, un risque d'erreur alpha de 5 % et une puissance de 90 %. Considérant ces mêmes paramètres avec un écart-type de 3 points, le nombre de sujets nécessaires dans l'étude 36 a été fixé à 190 par groupe.

La différence entre les deux groupes a été évaluée par une analyse de covariance (ANCOVA), ajustée sur le traitement, le site, la dose en fin de titration et l'intensité moyenne de la douleur au début de la phase d'entretien.

Résultats

Exposition au traitement

Au total, les interruptions de traitement, ont concerné (Tableau 3) :

- en phase de titration, entre 22 et 34 % des patients du groupe tapentadol LP et placebo respectivement principalement en lien avec des événements indésirables
- en phase d'entretien, entre 29 et 31 % des patients, plus fréquemment en raison d'événements indésirables (entre 8 et 15 %) dans le groupe tapentadol LP par rapport au groupe placebo.

Pendant la phase d'entretien, les doses moyennes journalières de tapentadol LP ont été de 418,6 mg dans l'étude 36 et de 371,9 mg dans l'étude 56 et les doses médianes ont été de 463,5 mg et de 397,8 mg respectivement.

Tableau 3. Populations d'analyse et arrêts de traitement

	Etude KF5503/36		Etude KF5503/56	
Patients inclus en phase de titration (n)	Tapentadol LP N=591		Tapentadol LP N=459	
Patients ayant terminé la phase de titration, n (%)	390 (66,3)		358 (78,0)	
Arrêt prématurés de traitement en phase d'entretien, n (%)	198 (33,7)		101 (22,0)	
- événements indésirables, n (%)	102 (17,3)		69 (15,0)	
Durée de traitement, moyenne (écart-type)	19,3 (±5,9)		19,8 (±5,7)	
Patients randomisés pour la phase d'entretien (ITT*)	Placebo N=193	Tapentadol LP N=196	Placebo N=152	Tapentadol LP N=166
Patients ayant terminé la phase d'entretien (per protocole), n (%)	134 (69,4)	137 (69,9)	107 (70,4)	120 (72,3)
Arrêt prématurés de traitement en phase d'entretien, n (%)	59 (30,6)	59 (30,1)	45 (29,6)	46 (28,9)
- événements indésirables, n (%)	15 (7,8)	29 (14,8)	13 (8,6)	23 (13,9)
- manque d'efficacité, n (%)	27 (14,0)	8 (4,1)	11 (7,2)	3 (1,8)
Durée de traitement, moyenne (écart-type)	66,9 (±30,1)	67,8 (±28,5)	68 (±30,1)	69,3 (±28,5)

*Population en intention de traiter

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients (âge, sexe, antécédent de prise d'opioïdes) en début de titration étaient similaires à celles en début de phase d'entretien ainsi qu'entre les groupes de traitement (Tableau 4).

Tableau 4. Caractéristiques des patients

Population per protocole	Etude KF5503/36 N=389	Etude KF5503/56 N=318
Age des patients, <i>moyenne (écart-type)</i>	60,2 (±10,6)	58,7 (±10)
Patients âgés de moins de 65 ans, n (%)	256 (65,8)	231 (72,6)
Femmes, n (%)	154 (39,6)	131 (41,2)
Patients naïfs d'opioïdes, n (%)	255 (65,6)	218 (68,6)
Douleur à l'inclusion :		
- Score d'intensité/10, <i>moy. (écart-type)</i>	7,4	7,3
- Douleur sévère ¹⁹ , n (%)	(309) 79,4	277 (87,1)
Douleur en début de phase d'entretien		
- Score d'intensité/10, <i>moy. (écart-type)</i>	3,5 (±1,9)	3,6 (±2,0)
- Douleur sévère, n (%)	46 (11,8)	47 (14,8)

¹⁹ Douleur sévère : score de douleur ≥ 6/10 sur l'échelle de douleur numérique à 11 points

Efficacité sur le critère de jugement principal

Entre le début et la fin de la phase d'entretien, la réduction de l'intensité moyenne de la douleur a été plus importante dans le groupe tapentadol LP par rapport au placebo (Tableau 5).

Tableau 5. Evolution du score de la douleur entre le début et la fin de la phase d'entretien (analyse en ITT)

Intensité moyenne de la douleur (score / 10)	Placebo	Tapentadol LP
Etude KF5503/36	N= 192	N= 193
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	3,4 (1,9)	3,6 (1,9)
Différence moyenne (maintenance – inclusion), moyenne (écart-type)	1,3 (2,4)	-0,1 (1,7)
Différence moyenne vs placebo* (SD), [IC 95%]	-	- 1,3 (0,2) [-1,7 ; -0,92] **
Etude KF5503/56	N= 152	N= 165
A l'inclusion, moyenne (écart-type)	3,5 (2,2)	3,7 (1,8)
Différence moyenne (maintenance – inclusion) (SD)	1,3 (2,4)	0,3 (2,0)
Différence moyenne vs placebo* (SD), [IC 95%] / p-value	-	- 1,0 (0,2) [-1,4 ; -0,5]**

*ANCOVA ajustée sur valeur de base. Les résultats sont exprimés par les moyennes du moindre carré (LS mean).

**p<0,05

Efficacité sur les critères de jugement secondaires

Le pourcentage de réponders a été différent entre les deux groupes de traitement avec :

- une amélioration d'au moins 30 % de l'intensité de la douleur pour 54 % (étude 36) à 55 % (étude 56) des patients du groupe tapentadol LP, et pour 42 à 45 % des patients du groupe placebo respectivement.
- une amélioration d'au moins 50 % de l'intensité de la douleur a été retrouvée pour 38 à 40 % des patients du groupe tapentadol LP et pour 28 à 29 % des patients du groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu recours à une antalgie supplémentaire pendant la phase d'entretien a été de 73,7 % dans le groupe placebo versus 64,5 % dans le groupe tapentadol LP (p=0,07). En termes de qualité de vie, la variation des scores entre le début et la fin de la phase d'entretien comparativement au placebo peut être considéré comme cliniquement peu pertinente.

7.1.3 Efficacité dans la douleur non cancéreuse en rhumatologie

Trois études de phase III contrôlées, randomisées, en double aveugle, réalisées de 2007 à 2008 ont évalué l'efficacité du tapentadol LP versus placebo dans le traitement des douleurs non cancéreuses en rhumatologie, liées à une gonarthrose pour les études KF5503/11 et KF5503/12, et à une lombalgie chronique pour l'étude KF5503/23.

Méthodes

Les méthodes des trois études sont décrites dans le tableau 6.

Tableau 6. Méthodes des études de phase III dans la douleur non cancéreuse en rhumatologie

Objectif principal	Evaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement de 15 semaines par PALEXIA LP (Tapentadol LP) comparativement au placebo, chez des patients souffrant d'une douleur chronique modérée à sévère en rapport avec une gonarthrose (études 11 et 12) ou une lombalgie chronique (étude 23).
Principaux critères de sélection des patients	Inclusion : <ul style="list-style-type: none">- hommes et femmes non enceintes et non allaitantes ; âgés d'au moins 40 ans ;- souffrant depuis au moins 3 mois :<ul style="list-style-type: none">▪ d'une gonarthrose avec capacité fonctionnelle de I à III et douleur du genou (études 11 et 12)▪ d'une lombalgie chronique d'étiologie non cancéreuse (étude 23)- intensité de la douleur évaluée par le patient \geq 5/10.- analgésiques depuis au moins 3 mois et non satisfaits de leur traitement ; les patients prétraités par opioïdes devaient être exposés à une dose équivalente à une dose de morphine orale \leq 160 mg/j.-

	<p>Non inclusion, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent d'épilepsie ; dans la dernière année passée, traumatisme cérébral léger à modéré ; accident vasculaire cérébral ; accident ischémique transitoire ; tumeur cérébrale ; antécédent de traumatisme cérébral sévère dans les 15 ans précédents ; - antécédent de cancer dans les 2 dernières années, à l'exception d'un carcinome basocellulaire traité avec succès dans les 2 ans ;
Durée et modalités de traitement	<p>Le traitement comportait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une phase de titration de 3 semaines: <ul style="list-style-type: none"> ▶ groupe tapentadol LP : 50 mg (dose initiale, 2 fois par jour) pendant les 3 premiers jours, puis 100 mg deux fois par jour les 4 jours suivants (dose minimale requise pour la phase d'entretien), puis si besoin par paliers de 3 jours, 150-200-250 mg 2 fois par jour (dose maximale de 500 mg/j) ; ▶ groupe oxycodone LP : 10 mg (dose initiale, 2 fois par jour) pendant les 3 premiers jours, puis 20 mg deux fois par jour les 4 jours suivants (dose minimale requise pour la phase d'entretien), puis si besoin par paliers de 3 jours, augmentation à 30-40-50 mg 2 fois par jour (dose maximale de 100 mg/j) ; ▶ groupe placebo. - une phase d'entretien de 12 semaines : pour entrer dans cette phase, les patients ne devaient pas utiliser de paracétamol et être sous dose stable du traitement à l'étude depuis 3 jours. En maintenance, seul un recours ponctuel (≤ 3 jours) au paracétamol (≤ 1 g/j) pour un motif autre que la douleur chronique motivant l'inclusion, était possible. <p>Le paracétamol à la dose maximale de 1 g/j était le traitement de recours autorisé en phase de titration.</p>
Critère principal	Variation de l'intensité de la douleur, auto-évaluée par le patient sur une échelle numérique à 11 points, entre la moyenne sur la période d'entretien de 12 semaines et la valeur initiale.
Critères secondaires pertinents	<ul style="list-style-type: none"> - Variation de l'intensité de la douleur moyenne entre la dernière semaine de la période d'entretien et la valeur initiale (critère principal de jugement requis par la FDA). - Pourcentage de répondeurs à la douzième semaine
Analyse statistique	Considérant une différence moyenne cliniquement pertinente entre les groupes de 0,7 points d'intensité de douleur et un écart-type de 2,7, le nombre de sujets nécessaires par groupe a été estimé à 314. La différence intergroupe (traitement actif versus placebo) a été évaluée par une analyse de covariance, ajustée sur le traitement, les centres et les scores initiaux de douleur.

Résultats

Exposition au traitement

Dans les trois études, les durées médianes du traitement ont été plus longues dans les groupes placebo et tapentadol LP (entre 102 et 105 jours) que dans les groupes oxycodone LP (de 26 à 62 jours), en lien avec un pourcentage plus élevé d'arrêts de traitement pour des problèmes de tolérance dans le groupe oxycodone LP au cours de la phase de titration (Tableau 7).

Tableau 7. Durée d'exposition au traitement et posologie moyenne administrée

Etudes	Placebo	Tapentadol LP	Oxycodone LP	Total
KF5503/11	N= 337	N= 344	N= 342	N= 1023
Arrêts prématurés : phase de titration	83 (24,6%)	80 (23,3%)	169 (49,4%)	332 (32,5%)
phase d'entretien	47 (13,9%)	67 (19,5%)	52 (15,2%)	166 (16,2%)
Dose quotidienne (mg/j) : phase de titration		244,6	40,9	
phase d'entretien		357,9	70,7	
KF5503/12	N= 337	N= 319	N= 331	N= 987
Arrêts prématurés : phase de titration	58 (17,2%)	77 (24,1%)	148 (44,7%)	283 (28,7%)
phase d'entretien	58 (17,2%)	56 (17,6%)	62 (18,7%)	176 (17,8%)
Dose quotidienne (mg/j) : phase de titration		221,4	37,2	
phase d'entretien		315,2	54,1	
KF5503/23	N= 319	N= 318	N= 328	N= 965
Arrêts prématurés : phase de titration	108 (33,9%)	83 (26,1%)	129 (39,3%)	320 (33,2%)
phase d'entretien	50 (15,7%)	63 (19,8%)	57 (17,4%)	170 (17,6%)
Dose quotidienne (mg/j) : phase de titration		250,9	44,6	
phase d'entretien		381,8	71,4	

Caractéristiques des patients

Les patients inclus étaient âgés d'au moins 40 ans (âge moyen environ 50 à 60 ans selon les études) et plus de la moitié d'entre eux étaient des femmes. L'intensité moyenne de la douleur de à l'inclusion a été de 7/10, avec plus de 80% des sujets classés comme « sévères » (intensité de la douleur initiale ≥ 6). Dans les études réalisées dans la gonarthrose (étude 11 et 12), la majorité (> 67%) des patients n'avait pas pris d'opioïdes dans les trois mois précédant la visite d'inclusion ; inversement, dans l'étude sur la lombalgie chronique (étude 23) plus de la moitié (environ 55%) des sujets en avaient pris.

Efficacité sur le critère de jugement principal

Une différence de variation de l'intensité moyenne de la douleur entre l'inclusion et la période d'entretien a été retrouvée en faveur des traitements actifs (tapentadol LP, oxycodone LP) versus placebo, dans les études 11 et 23 (gonarthrose et lombalgie chronique respectivement), mais pas dans l'étude 12 (cf Tableau 8).

Tableau 8. Variation de l'intensité de la douleur auto-évaluée par le patient entre la moyenne sur la période d'entretien de 12 semaines et la valeur basale

Intensité moyenne de la douleur (score / 10)	Placebo	Tapentadol LP	Oxycodone LP
Etude KF5503/11	N= 337	N= 344	N= 342
A l'inclusion (SD)	7,2 (1,3)	7,4 (1,3)	7,2 (1,3)
Différence moyenne (maintenance – inclusion) (SD)	-2,2 (2,4)	-2,9 (2,3)	-2,5 (2,3)
Différence moyenne vs placebo* (SD), [IC 95%]	-	- 0,7 (0,2) [-1,0 ; -0,3], p<0,001	- 0,3 (0,2) [-0,7 ; -0,0], p<0,05
Etude KF5503/12	N= 337	N= 319	N= 331
A l'inclusion (SD)	7,3 (1,1)	7,3 (1,1)	7,3 (1,1)
Différence moyenne (maintenance – inclusion) (SD)	-2,2 (2,1)	-2,5 (2,2)	-2,1 (2,2)
Différence moyenne vs placebo* (SD), [IC 95%] / p-value	-	- 0,2 (0,2) [-0,5 ; 0,1]	0,1 (0,2) [-0,2 ; 0,4]
Etude KF5503/23	N= 319	N= 318	N= 328
A l'inclusion (SD)	7,6 (1,3)	7,5 (1,3)	7,5 (1,2)
Différence moyenne (maintenance – inclusion) (SD)	-2,1 (2,2)	-2,8 (2,5)	-2,9 (2,4)
Différence moyenne vs placebo* (SD), [IC 95%] / p-value	-	- 0,7 (0,2) [-1,1 ; -0,3], p<0,05	- 0,8 (0,2) [-1,2 ; -0,5], p<0,05

*ANCOVA ajustée sur la valeur de base. Les résultats sont exprimés par les moyennes du moindre carré (LS mean).

Efficacité sur les critères secondaires

Une différence de la variation de l'intensité moyenne de la douleur entre l'inclusion et la dernière semaine d'entretien, qui était le critère de jugement principal aux Etats-Unis, a été retrouvée en faveur du tapentadol LP versus placebo dans l'étude 11 et des deux traitements actifs (tapentadol LP et morphine LP) dans l'étude 23, mais pas dans l'étude 12 (Tableau 9).

Tableau 9. Résultats sur la variation de l'intensité moyenne de la douleur entre l'inclusion et la dernière semaine d'entretien dans les études 11 et 23.

Etudes	Placebo	Tapentadol LP	Oxycodone LP
KF5503/11	N= 337	N= 344	N= 342
Différence vs placebo pour la semaine 12* (SD) [IC 95%], p vs placebo		- 0,7 (0,2) [-1,0 ; -0,3], p<0,001	- 0,3 (0,2) [-0,7 ; 0,0], p=NS
Pourcentage de répondeurs (semaine 12) :			
- Amélioration ≥ 30 %du score de douleur, n(%)	121 (35,9)	148 (43,0)	85 (24,9)**
- Amélioration ≥ 50 %du score de douleur, n(%)	82 (24,3)	110 (32,0)**	59 (17,3)**
Etude KF5503/12	N= 319	N= 318	N= 328
Différence vs placebo* (SD), [IC 95%], p vs placebo		- 0,3 (0,2) [-0,6 ; 0,1], p=0,15	0,2 (0,2) [-0,2 ; 0,5], p=0,28
Pourcentage de répondeurs (semaine 12) :			
- Amélioration ≥ 30 %du score de douleur, n(%)	138 (40,9)	131 (41,1)	86 (26,0)**
- Amélioration ≥ 50 %du score de douleur, n(%)	91 (27,0)	99 (31,0)	73 (22,1)

Etudes	Placebo	Tapentadol LP	Oxycodone LP
Etude KF5503/23	N= 319	N= 318	N= 328
Différence vs placebo* (SD), [IC 95%], p vs placebo		- 0,8 (0,2) [-1,2;-0,5], p<0,001	- 0,9 (0,2) [-1,24;-0,49], p<0,001
Pourcentage de répondeurs (semaine 12) :			
- Amélioration ≥30 %du score de douleur, n(%)	86 (27,1)	125 (39,7)**	99 (30,4)
- Amélioration ≥50 %du score de douleur, n(%)	60 (18,9)	85 (27,0)**	76 (23,3)

*ANCOVA ajustée sur la valeur de base. Les résultats sont exprimés par les moyennes du moindre carré (*LS mean*)

** p-value<0,05 versus placebo

7.1.4 Données en vie réelle

Le laboratoire a fourni les données d'une étude post-inscription prospective non interventionnelle et non comparative, réalisée en Allemagne entre 2010 et 2011.

Méthodes

L'objectif principal de cette étude était de décrire le profil de tolérance et l'efficacité de PALEXIA LP en vie réelle pendant trois mois chez des patients souffrant de douleur chronique sévère et non préalablement traités par PALEXIA.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été réalisé et les critères de jugement étaient multiples, avec notamment le pourcentage de patients :

- ayant atteint la douleur moyenne attendue en fin d'étude,
- ayant une réduction d'au moins 50 % de la douleur par rapport à l'inclusion.

Résultats

Au total, 3 222 patients (recrutés par leur médecin), ont reçu au moins une dose de tapentadol LP, dont 3 134 ont été inclus dans l'analyse per-protocole. L'âge médian était de 69 ans, et 82 % des patients souffraient de douleur du rachis inférieur, 9 % de douleurs d'origine cancéreuse. La majorité avait une douleur de type mixte, à la fois nociceptive et neuropathique (84%). Environ 42 % des patients étaient déjà traités par antalgiques de pallier III. Les motifs de prescription étaient principalement un effet antalgique insuffisant (91%), une qualité de vie insuffisante (70%) et un problème de tolérance (32%). La dose médiane quotidienne en fin d'étude était de 200 mg et la phase de titration durait plus d'une semaine pour 42 % des patients. La durée moyenne de traitement a été de 87,2 jours ($\pm 29,6$), et le pourcentage d'arrêt de 20,3 %, en lien avec une insatisfaction de l'effet antalgique principalement (7,5 %), et des événements indésirables (5,4%).

Effacité

L'intensité moyenne de douleur était de 7/10 à l'inclusion et de 3/10 lors de la dernière visite ($p < 0,01$). En considérant une intensité de douleur attendue de 2,8/10, 63 % des patients avaient atteint ce seuil lors de la dernière visite. La réduction d'intensité de douleur était d'au moins 50 % pour 69 % des patients.

Cette étude réalisée sur un échantillon important, apporte des informations complémentaires en termes d'utilisation de PALEXIA LP en vie réelle. Elle ne permet toutefois pas d'évaluer l'efficacité de PALEXIA LP par rapport aux opioïdes forts existants, et ces résultats sont de nature descriptive. De plus, ils paraissent peu transposables aux patients atteints de douleurs cancéreuses.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

7.2.1 Données des études cliniques

7.2.1.1 Données de tolérance dans les douleurs cancéreuses

Etude KF5503/15

Dans l'étude KF5503/15, 338 patients avec douleurs d'origine cancéreuse ont reçu au moins une dose de tapentadol LP au cours de la phase de titration (versus morphine LP (N=158)), puis 106 au cours de la phase d'entretien (versus placebo (N=112), et versus morphine LP (N=109)).

Pendant la phase de titration, moins de patients ont eu des événements indésirables dans le groupe tapentadol LP (50,0%) par rapport au groupe morphine LP (63,9 %), avec principalement : constipation (14,2% vs 17,7%), nausées (12,4 % vs 24,1%), vomissements (5,3% vs 15,8%), sécheresse buccale (1,2% vs 6,3%), vertiges (5,0% vs 6,3%), somnolence (4,1% vs 6,3%) et asthénie (3% vs 5,1%). Le pourcentage de patients avec événements indésirables graves a été de 7,4 % (n=25) dans le groupe tapentadol LP et de 3,8 % (n=6) dans le groupe morphine LP.

Durant la phase d'entretien, le pourcentage de patients avec événements indésirables a été globalement similaire dans les trois groupes de traitement avec 56,3 % dans le groupe placebo, 62,3 % dans le groupe tapentadol LP, et 62,4 % dans le groupe morphine LP (Tableau 10).

La majorité des événements indésirables était d'intensité faible ou modérée. Le pourcentage de patients avec événements indésirables graves a été de 8,9 % dans le groupe placebo (n=10), 11,3 % dans le groupe tapentadol LP (n=12) et 5,5% dans le groupe morphine LP (n=6)

Dans l'ensemble, les arrêts prématurés en raison d'une survenue d'événement indésirable ont été peu fréquents, aussi bien pendant la phase de titration (8,6% des sujets du groupe tapentadol LP et 7% des sujets du groupe morphine LP) que pendant la phase d'entretien (4,7% des patients du groupe tapentadol LP versus 4,5% pour le placebo et 6,4% pour la morphine LP).

Tableau 10. Incidence des EI survenus chez au moins 5% des patients dans chaque groupe de traitement, pendant la période d'entretien

	Placebo - N=112 n (%)	Tapentadol LP - N=106 n (%)	Morphine LP - N=109 n (%)
Nausées	17 (15,2)	16 (15,1)	11 (10,1)
Constipation	13 (11,6)	12 (11,3)	12 (11,0)
Vomissements	3 (2,7)	8 (7,5)	6 (5,5)
Asthénie	6 (5,4)	4 (3,8)	6 (5,5)
Tumeurs malignes	4 (3,6)	9 (8,5)	4 (3,7)
Somnolence	2 (1,8)	3 (2,8)	6 (5,5)
Diminution de l'appétit	6 (5,4)	8 (7,5)	6 (5,5)
Hyperhidrose	1 (0,9)	4 (3,8)	7 (6,4)

Etude JNS04ER-KAJ-C02

Au total, 168 patients avec une douleur cancéreuse ont reçu au moins une dose de tapentadol LP sur les 343 patients randomisés dans l'étude. Le pourcentage de patients avec événements indésirables était similaire dans les deux groupes (87,5 % dans le groupe tapentadol LP versus 90,1 % dans le groupe oxycodone LP), avec pour les plus fréquents : constipation (30,4 % versus 37,2%), nausées (28,6% versus 35,5%), vomissements (25% versus 23,8%), diarrhées (6,5% versus 11%), fièvre (6,5% versus 8,1%), malaise (3,6% versus 7%), somnolence (17,3% versus 20,9%), diminution de l'appétit (13,7 % versus 14%), délirium (6% versus 3,5%), insomnie (5,4% versus 6,4%) et anémie (2,4% versus 7%). L'intensité de la plupart de ces événements indésirables était faible ou modérée. Des événements indésirables graves ont été retrouvés chez 46 % des patients sous tapentadol LP et 40 % sous oxycodone LP, sans différence significative, et dont « progression de la maladie » pour 21 à 24 % respectivement. Le pourcentage d'arrêt de traitement en raison d'événements indésirables a été de 13 et 17 % respectivement.

7.2.1.2 Données de tolérance dans les douleurs neuropathiques chroniques diabétiques

Etude KF5503/36

Au total pour l'étude KF5503/36, 588 patients avec une neuropathie diabétique ont reçu au moins une dose de tapentadol LP pendant la phase ouverte de titration et 389 pendant la période d'entretien, en double aveugle, contre placebo.

Pendant la phase de titration, 70,9% des patients ont rapporté au moins un événement indésirable, principalement nausées (21,4%), vertiges (15,8%), somnolence (15,1%), constipation (10,7%), vomissements (8,0%), céphalées (7,8%), asthénie (7,0%) et prurit (6,6%). La majorité de ces événements a été d'intensité légère à modérée (89,4%) et 20,1% des sujets ont arrêté le traitement en raison d'une survenue d'événement indésirable. Huit patients ont présenté un événement indésirable grave.

Durant la phase d'entretien, le pourcentage des événements indésirables a été plus fréquent dans le groupe tapentadol LP que dans le groupe placebo (70,9 % versus 51,8 %). Les événements indésirables sont détaillés dans le tableau 10. La majorité de ces événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée (84 %) et près de la moitié était lié au traitement (47 % dans le groupe tapentadol LP). Les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'événement indésirable ont été de 11,2% versus 5,7%. L'incidence des événements indésirables graves a été de 5,1% (n=10) dont une idéation suicidaire dans le groupe tapentadol LP, versus 1,6% (n=3) dans le groupe placebo.

Etude KF5503/56

Dans l'étude KF5503/56, 459 patients avec une neuropathie diabétique ont reçu au moins une dose de tapentadol LP pendant la phase ouverte de titration et 318 pendant la période d'entretien, en double aveugle, contre placebo.

Le profil de tolérance était similaire à celui observé dans l'étude KF5503/36 avec 76% des patients ayant rapporté au moins un événement indésirable pendant la phase de titration et un pourcentage de patients avec événements indésirables plus important dans le groupe tapentadol LP que dans le groupe placebo (79,5 % versus 61,2 %). Onze patients (2,4 %) ont présenté un événement indésirable grave en phase de titration et 17 en phase d'entretien dont huit (4,8%) avec une idéation suicidaire dans le groupe tapentadol LP, et neuf (5,9 %) dans le groupe placebo.

Les événements indésirables sont détaillés dans le tableau 11.

Tableau 11. Incidence des EI survenus chez au moins 5% des patients dans chaque groupe de traitement, pendant la période d'entretien

	Etude KF5503/36		Etude KF5503/56	
	Placebo N=193 n (%)	Tapentadol LP N=196 n (%)	Placebo N=152 n (%)	Tapentadol LP N=166 n (%)
Nausées	12 (6,2)	27 (13,8)	15 (9,9)	35 (21,1)
Diarrhée	8 (4,1)	16 (8,2)	10 (6,6)	11 (6,6)
Vomissements	2 (1,0)	13 (6,6)	7 (4,6)	21 (12,7)
Constipation	2 (1,0)	12 (6,1)	0	9 (5,4)
Vertiges	3 (1,)	15 (7,7)	3 (2,0)	12 (7,2)
Maux de tête	10 (5,2)	10 (5,1)	8 (5,3)	4 (2,4)
Somnolence	0	7 (3,6)	1 (0,7)	10 (6,0)
Anxiété	8 (4,1)	18 (9,2)	8 (5,3)	8 (4,8)
Insomnie	7 (3,6)	10 (5,1)	4 (2,6)	9 (5,4)
Agitation	8 (4,1)	11 (5,6)	*	*
Myalgie	14 (7,3)	13 (6,6)	*	*

* <5 %

7.2.1.3 Données de tolérance dans les douleurs non cancéreuses en rhumatologie

Analyse groupée des études KF5503/11, KF5503/12 et KF5503/23

Au cours des études cliniques de phase III réalisées dans les douleurs non cancéreuses en rhumatologie (gonarthrose et lombalgie chronique), un total de 2974 patients (placebo : n=993, tapentadol LP : n=980 et oxycodone LP : n=1001) étaient évaluables pour la tolérance.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 5\%$) sont présentés dans le tableau 12. Le pourcentage de patients ayant eu une constipation, des nausées ou des vomissements était significativement moins fréquent dans le groupe tapentadol LP par rapport au groupe oxycodone LP ($p < 0,01$). La majorité de ces événements indésirables a été d'intensité légère à modérée. Les interruptions de traitement en raison d'événements indésirables ont été d'environ 18% dans le groupe tapentadol versus 6% dans le groupe placebo et 39% dans le groupe oxycodone LP. Ces interruptions sont survenues essentiellement pendant la phase de titration de trois semaines. En phase d'entretien de 12 semaines, les interruptions de traitement pour événement indésirable ont été moins fréquentes ($< 12\%$) et similaires dans les différents groupes de traitements actifs.

Tableau 12. Incidence des EI survenus chez au moins 5% des patients dans chaque groupe de traitement, population tolérance (données groupées des études KF5503/11, KF5503/12 et KF5503/23)

	Placebo N=993 n (%)	Tapentadol LP N=980 n (%)	Oxycodone LP N=1001 n (%)
Affections gastro-intestinales	264 (26,6)	420 (42,9)	657 (65,6)
Nausées	73 (7,4)	203 (20,7)	362 (36,2)
Constipation	69 (6,9)	166 (16,9)	330 (33,0)
Vomissements	29 (2,9)	80 (8,2)	210 (21,0)
Sécheresse buccale	22 (2,2)	67 (6,8)	40 (4,0)
Diarrhée	58 (5,8)	51 (5,2)	51 (5,1)
Affections du système nerveux	223 (22,5)	394 (40,2)	463 (46,3)
Vertiges	63 (6,3)	169 (17,2)	210 (21,0)
Maux de tête	131 (13,2)	146 (14,9)	132 (13,2)
Somnolence	35 (3,5)	114 (11,6)	168 (16,8)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	105 (10,6)	174 (17,8)	198 (19,8)
Asthénie	39 (3,9)	83 (8,5)	92 (9,2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	50 (5,0)	132 (13,5)	237 (23,7)
Hyperhidrose	9 (0,9)	52 (5,3)	60 (6,0)
Prurit	16 (1,6)	51 (5,2)	134 (13,4)

Etude comparative tapentadol LP versus oxycodone LP (Etude KF5503/24)²⁰

Il s'agit d'une étude de phase III contrôlée versus oxycodone LP, randomisée (4 :1), ouverte, dont l'objectif était d'évaluer le profil de tolérance du tapentadol LP (100 mg à 250 mg 2x/j) sur une exposition prolongée pouvant aller jusqu'à 1 an, chez des patients souffrant de douleur (score > 4 sur l'échelle de douleur à 11 points) depuis au moins 3 mois en rapport avec une lombalgie chronique, une gonarthrose ou une coxarthrose.

La population d'analyse de la tolérance a inclus 894 sujets dans le groupe tapentadol LP versus 223 dans le groupe oxycodone LP. Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été de 46,2% (413/894) dans le groupe tapentadol LP versus 35% (78/223) dans le groupe oxycodone LP ; le principal motif d'arrêt de traitement ayant été la survenue d'un événement indésirable.

²⁰ Wild JE et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. Pain Pract 2010;10(5):416-27

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans chaque groupe de traitement (tapentadol LP versus oxycodone LP) ont été :

- des affections gastro-intestinales : constipation (22,6% vs 38,6% ; $p<0,01$), nausées (18,1% vs 33,2% ; $p<0,01$), vomissements (7% vs 13,5%),
- des affections du système nerveux : somnolence (14,9% vs 11,2%), vertiges (14,8% vs 19,3%), maux de tête (13,3% vs 7,6%),
- asthénie (9,7% vs 10,3%)
- prurit (5,4% vs 10,3%).

La majorité de ces événements indésirables a été d'intensité légère à modérée. L'incidence des arrêts de traitement en raison d'événements indésirables a été de 22,1% dans le groupe tapentadol LP versus 36,8% dans le groupe oxycodone LP, en lien avec les événements indésirables suivants : nausées (3,4% vs 12,1%), vomissements (2,6% vs 6,7%), constipation (1,6% vs 7,2%), vertiges (3% vs 6,7%) et somnolence (3,4% vs 4%).

L'incidence des événements indésirables graves a été similaire dans les deux groupes (5,5% versus 4,0%).

Etude KF5503/18

Il s'agit d'une étude d'extension des études de développement KF5503/11, /23, /24, /19, en ouvert, non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer le profil de tolérance du tapentadol LP à long terme (phase de titration jusqu'à quatre semaines puis 48 semaines d'entretien) chez des patients atteints de douleurs chroniques modérées à sévères ayant complété les études précédemment citées. Au total, 1152 patients ont reçu au moins une dose de tapentadol LP et la durée médiane de traitement a été de 339 jours, avec un pourcentage d'arrêt de 39,5 %, le plus souvent en raison d'événements indésirables (13 %). Le profil de tolérance a été similaire aux études de phase III avec 78,6 % (n=907) de patients ayant eu un événement indésirable, dont 7,3 % (n=84) avec événement indésirable grave, parmi lesquels quatre patients avec idéation ou comportement suicidaire dont un suicide réalisé.

7.2.2 Synthèse de la tolérance selon le RCP

« Les effets indésirables du médicament rapportés chez les patients au cours des études contrôlées versus placebo ont été principalement d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) affectaient le système digestif (nausées, constipation) et le système nerveux central (vertiges, maux de tête et somnolence). »

Les effets indésirables identifiés, selon leur fréquence, étaient les suivants :

- Très fréquents ($\geq 10\%$) : Vertiges, somnolence, maux de tête, nausée, constipation ;
- Fréquents ($\geq 1\%$, $< 10\%$) : Diminution de l'appétit, anxiété, humeur dépressive, troubles du sommeil, nervosité, impatience, trouble de l'attention, tremblements, contractions musculaires involontaires, flush, dyspnée, vomissements, diarrhée, dyspepsie, prurit, hyperhidrose, rash, asthénie, fatigue, sensation de changement de température du corps, sécheresse des muqueuses, œdème ;
- Peu fréquent : ($\geq 1/1\ 000$, $< 1\%$) : Hypersensibilité à la substance active, perte de poids, état confusionnel, agitation, troubles de la perception, rêves anormaux, euphorie, diminution du niveau de conscience, troubles de la mémoire, trouble mental, syncope, sédation, trouble de l'équilibre, dysarthrie, hypoesthésie, paresthésie, troubles visuels, augmentation ou diminution de la fréquence cardiaque, palpitations, diminution de la pression sanguine, inconfort abdominal, urticaire, dysurie, pollakiurie, troubles sexuels, syndrome de sevrage, sensation d'étrangeté, irritabilité ;
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) : dépendance au médicament, pensées anormales, convulsion, présyncope, troubles de la coordination, dépression respiratoire, diminution de la vidange gastrique, sensation ébrieuse, sensation de relâchement.

« Les essais cliniques réalisés avec PALEXIA LP chez les patients exposés plus de 1 an ont montré peu de symptômes de sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement, et ces symptômes ont été généralement jugés légers lorsqu'ils apparaissaient. Néanmoins, les médecins doivent être vigilants en ce qui concerne ces symptômes de sevrage (voir rubrique 4.2 du RCP) et traiter les patients de façon appropriée lorsque ces symptômes apparaissent.

Le risque d'idées suicidaires et de tentatives de suicide est connu pour être plus élevé chez les patients souffrant de douleurs chroniques. De plus, les substances avec une forte influence sur le système monoaminergique ont été associées à une augmentation du risque de suicide chez les patients souffrant de dépression, surtout en début de traitement. Les données issues des rapports d'études cliniques et postcommercialisation n'ont pas démontré d'augmentation de ce risque avec le tapentadol ».

7.2.3 Evaluation du signal d'idéation ou de comportement suicidaire par l'EMA

Le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de l'Agence Européenne du Médicament a rendu un rapport le 6 février 2014, concernant des événements indésirables d'idéation ou de comportement suicidaire retrouvés au cours du développement clinique du tapentadol LP.

Après revue des cas individuels, celui-ci a conclu à l'absence de preuve d'un lien causal entre le tapentadol LP et le risque de suicide. Toutefois il précise que compte-tenu de son action inhibitrice sur la recapture de la noradrénaline, le tapentadol LP a un léger effet sur le taux de sérotonine qui n'exclut pas son association avec un risque suicidaire similaire à celui observé avec les antidépresseurs. Le suivi du risque d'idéation suicidaire doit faire partie du plan de gestion de risque.

7.2.4 Potentiel d'abus et de dépendance

Selon la Commission nationale des stupéfiants de l'ANSM)²¹

« D'après les données issues des tests expérimentaux d'évaluation de l'abus et de la dépendance chez l'animal et des études cliniques chez l'Homme, le tapentadol est un agoniste opioïde possédant un potentiel d'abus et de dépendance ainsi qu'un potentiel d'usage détourné à des fins psychoactives qui pourrait être majoré en raison de son faible effet émétique.

La forte solubilité dans l'eau de la poudre de chlorhydrate de tapentadol augmente le risque de détournement de la voie d'administration par voie parentérale, majorant ainsi les risques d'abus et d'intoxication ». Compte tenu de ces éléments, il est inscrit sur la liste des stupéfiants.

Se rapporter au RCP pour les contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, notamment en raison de son une activité à la fois opioïde et adrénergique.

²¹ Addendum au compte rendu de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 22 octobre 2009. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/791647d194e3863efd4dab03655391f5.pdf

07.3 Résumé & discussion

7.3.1 Douleurs chroniques d'origine cancéreuse

La demande d'inscription de PALEXIA LP dans les douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse repose sur les données de deux études de phase III, randomisées, contrôlées et multicentriques réalisées chez des patients souffrant d'une douleur chronique modérée à sévère d'origine cancéreuse. Le traitement comportait une phase de titration suivie d'une phase d'entretien.

Dans l'étude KF5503/15, 496 patients âgés de 60 ans en moyenne, en majorité déjà traités par opioïdes et avec un score de douleur d'au moins 5/10, ont été répartis en deux groupes, pour une phase de titration de deux semaines, selon une randomisation « 2 :1 » : tapentadol LP (n=338) et morphine LP (n=158). Environ 17 % des patients de chaque groupe n'ont pas complété la phase de titration, principalement en raison d'événements indésirables (7%). A l'issue de cette phase, les patients du groupe tapentadol LP avec un score de douleur inférieur à 5/10 et ayant reçu deux doses quotidiennes de morphine LI maximum les trois derniers jours, étaient de nouveau randomisés en deux groupes, tapentadol LP (n=106) et placebo (n=112), pour suivre la phase d'entretien de quatre semaines, ainsi que le faisaient les patients du groupe morphine LP (n=109) stabilisés, aboutissant à trois groupes de traitement.

L'intensité moyenne de la douleur au début de la phase de titration était de 6,3 et environ 40% des patients avaient un score de douleur $\geq 7/10$. Au début de la phase d'entretien, le score moyen d'intensité de la douleur n'était que de 3/10.

L'efficacité du tapentadol LP (100 mg à 250 mg x2/j) a été comparée au placebo pendant la phase d'entretien, sur le pourcentage de répondeurs au traitement à la fin de la phase d'entretien (score de douleur $<5/10$ et deux doses quotidiennes maximum de morphine LI, durant toute la phase d'entretien de 28 jours). Ce pourcentage était plus élevé dans le groupe tapentadol LP (62%) que dans le groupe placebo (50%) (OR=2 ; IC 95%[1,1 ;3,7] ; p=0,02) mais ce critère ne fait pas partie des critères de jugement recommandés dans les essais cliniques de douleur²². Cette comparaison présente des limites compte tenu du faible score d'intensité de douleur en début de phase d'entretien et de la présélection de patients déjà répondeurs pour la phase d'entretien (puisque une partie des patients non-répondeurs a été exclue préalablement au cours de la phase de titration), conduisant à une surestimation de la réponse au traitement. Le pourcentage de répondeurs a été de 69 % dans le groupe morphine LP (40 à 100 mgx2/j).

Cette étude ne permet pas de disposer de résultats de comparaison directe du tapentadol LP avec la morphine LP sur la totalité de l'étude. En effet cette comparaison n'était prévue que pour la phase de titration par une analyse de non-infériorité. Celle-ci a été démontrée avec une différence intergroupe en faveur de la morphine LP de -7,0 (IC 95 % [-15,5 ; -1,4] ; p=0,01), en considérant une borne inférieure proche de la limite de la non-infériorité fixée à 20 %, qui a elle-même été définie de façon large.

Il est à noter que pendant la phase d'entretien, les doses médianes journalières ont été de 300 mg de tapentadol LP contre 118 mg de morphine LP et que le recours à la morphine LI n'a pas été significativement différent entre le groupe tapentadol LP et les deux autres groupes allant de 60 à 72 % des patients. Aucune différence de variation du score moyen hebdomadaire de douleur n'a été retrouvée entre le groupe tapentadol LP et le groupe placebo.

L'étude KAJ-C02, a inclus 343 patients au Japon et en Corée âgés de 65 ans en moyenne, avec un score de douleur de 4/10 minimum, et randomisés en deux groupes : tapentadol LP (n=171) et oxycodone LP (n=172). La durée médiane de traitement a été de 28 jours, avec une durée médiane de titration de sept jours (non déterminée préalablement). Le pourcentage d'arrêt de traitement a été de 28 % dans le groupe oxycodone LP et de 33 % dans le groupe tapentadol LP ; et principalement lié à la progression de la maladie (9 et 7 % respectivement) et aux événements

²² Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. J Pain.2008;9:105-21.

indésirables (8 et 7 %). L'intensité moyenne de la douleur était de 5,4/10 à l'inclusion et seulement 21,5 % des patients avaient une douleur sévère. L'efficacité a été comparée entre le tapentadol LP et l'oxycodone LP sur la variation de l'intensité de la douleur entre l'inclusion et les trois derniers jours de l'étude (critère de jugement principal) par une analyse de non-infériorité (marge de 1 point de douleur). Il est à noter que les doses journalières médianes étaient de 83 mg de tapentadol LP et de 16,7 mg d'oxycodone LP les trois derniers jours. La non-infériorité du tapentadol LP a été démontrée avec une différence intergroupe de -0,1 (IC 95 % [-0,5 ; 0,4]), par rapport à des doses faibles d'oxycodone, équivalentes à un traitement de palier II.

Au total, la durée de ces études est courte (entretien ou durée totale de 28 jours) pour apprécier l'efficacité du tapentadol LP à long terme sur des douleurs chroniques. L'étude KF5503/15 ne permet pas de comparer l'efficacité du tapentadol LP versus morphine LP ou placebo sur la totalité du traitement, et l'étude KAJ-C02 qui a démontré la non-infériorité du tapentadol LP par rapport à l'oxycodone LP pose des problèmes de transposabilité des résultats en termes de doses journalières et d'intensité de douleur, notamment.

7.3.2 Douleurs chroniques neuropathiques d'origine non cancéreuse

Les données d'efficacité du tapentadol LP dans les douleurs chroniques sévères neuropathiques d'origine non cancéreuse reposent sur deux études de phase III, les études KF5503/36 et KF5503/56, qui ont inclus respectivement 591 et 459 patients avec neuropathie diabétique périphérique et souffrant de douleurs modérées à sévères. Ces patients étaient âgés de 60 ans en moyenne et naïfs d'opioïdes pour 66 à 68 % d'entre eux. Les patients ayant, en fin de titration de trois semaines, une réduction d'au moins 1 point du score de douleur, étaient inclus en phase d'entretien après randomisation en deux groupes : tapentadol LP versus placebo, en double aveugle, pendant 12 semaines.

L'intensité de la douleur était d'environ 7,3/10 à l'inclusion et 3,5/10 en début de phase d'entretien. L'efficacité du tapentadol LP (100 mg à 250 mg x2/j) a été comparée au placebo, sur la phase d'entretien via la variation du score de l'intensité de la douleur entre le début et la fin de la phase d'entretien. La différence moyenne intergroupe de cette variation a été significativement en faveur du tapentadol LP avec -1,3/10 (IC 95 % [-1,7 ; -0,9]) dans l'étude 36 et avec -1,0/10 (IC 95 % [-1,4 ; -0,5]) dans l'étude 56, versus placebo.

L'analyse a été réalisée sur la population en ITT, avec l'estimation des moindres carrés compte tenu du pourcentage d'arrêts (entre 22 et 30 % pendant la phase de titration et entre 29 et 31 % pendant la phase d'entretien), principalement dus aux événements indésirables.

D'un point de vue méthodologique, la comparaison de l'efficacité du tapentadol LP versus placebo après qu'une partie des non-répondeurs ait été exclue au cours de la phase de titration entraîne une surestimation de la réponse au traitement pendant la phase d'entretien et ne permet pas de comparer l'efficacité chez des patients naïfs de traitement. De plus, les opioïdes forts sont recommandés dans ce type de douleur après échec des traitements de première intention (anti-dépresseur tricyclique ou certains antiépileptiques) ; or le statut des patients inclus vis-à-vis de ce critère est inconnu.

La supériorité du tapentadol LP, démontrée dans cette étude à l'aide de la méthode des moindres carrés, apparaît faible.

7.3.3 Douleurs chroniques non neuropathiques et d'origine non cancéreuse

Les données d'efficacité du tapentadol LP dans les douleurs chroniques sévères non neuropathiques d'origine non cancéreuse reposent sur trois études de phase III, réalisées chez des patients avec une douleur chronique modérée à sévère, rhumatologique, liée à une gonarthrose dans les études KF5503/11 (n=1023) et KF5503/12 (n=987) et à une lombalgie chronique dans l'étude KF5503/23 (n=965). Les patients étaient randomisés en trois groupes : tapentadol LP (100 mg à 250 mg x2/j), placebo et oxycodone LP ((20 à 50 mg x2/j).

L'âge moyen des patients variait entre 50 et 60 ans et plus de 80% avait une douleur « sévère ». L'intensité moyenne de douleur à l'inclusion était entre 7,2 et 7,5/10. Plus de 67% des sujets des

études dans la gonarthrose, et environ 45% de ceux de l'étude dans la lombalgie chronique n'avaient pas pris d'opioïdes dans les trois mois précédant l'inclusion.

L'efficacité du tapentadol LP a été comparée au placebo via la variation de l'intensité de la douleur entre l'inclusion et la valeur moyenne sur la phase d'entretien de 12 semaines (après une phase de titration de trois semaines). Le placebo a également été comparé à l'oxycodone LP en guise d'analyse de sensibilité. La variation d'intensité de la douleur a été de -2 à -3/10 au cours de l'étude, et la supériorité du tapentadol LP ou de l'oxycodone LP a été démontrée dans les études KF5503/11 (gonarthrose) et KF5503/23 (lombalgie chronique) avec une différence moyenne de variation de -0,7 entre le tapentadol LP et le placebo et de -0,3 entre l'oxycodone LP et le placebo, mais pas dans l'étude KF5503/12 (gonarthrose).

En conclusion, deux études sur trois ont démontré la supériorité du tapentadol LP vis-à-vis du placebo.

7.3.4 Données de tolérance

Les principaux effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>10% des sujets) avec le tapentadol LP dans les études cliniques sont similaires à ceux des autres antalgiques opioïdes, en particulier des troubles digestifs (nausées, constipation) et des troubles neurologiques (vertiges, maux de tête, somnolence). La majorité des effets indésirables rapportés a été d'intensité légère à modérée. Globalement, le profil de tolérance a été comparable à celui de la morphine LP ou de l'oxycodone LP; mais avec une incidence moindre d'effets indésirables gastro-intestinaux (nausées et constipation) en particulier pendant la période de titration.

Un signal d'idéation suicidaire a fait l'objet d'une évaluation par l'EMA qui a conclu à l'absence de preuve d'un lien de causalité avec le tapentadol LP, sans toutefois pouvoir écarter une association de par son action inhibitrice sur la recapture de la noradrénaline et d'un léger effet sur le taux de sérotonine (risque similaire à celui des antidépresseurs).

Par ailleurs, le tapentadol possède un potentiel d'abus et de dépendance et est inscrit sur la liste des stupéfiants.

07.4 Programme d'études

Un plan de gestion de risque (PGR) est prévu afin de contrôler certains aspects liés à la sécurité d'emploi. Les risques suivis (version du 10 juillet 2013) sont :

- Risques importants : abus d'utilisation, détournement et dépendance, convulsions ;
- Risques potentiels : surdosage, utilisation chez l'enfant hors AMM, erreurs médicamenteuses, exposition accidentelle, détournement d'utilisation, syndrome sérotoninergique en cas d'utilisation avec des médicaments sérotoninergiques, idées et comportements suicidaires ;
- Information importante manquante : utilisation chez l'enfant.

Les actions proposées de gestion du risque comprennent, outre la pharmacovigilance de routine et la minimisation du risque dans le RCP, la mise en place d'une étude observationnelle d'utilisation en France (protocole en cours).

Dans le cadre de l'utilisation chez l'enfant, l'étude KF5503/66, planifiée, évaluera l'efficacité et la tolérance du tapentadol LP versus morphine LP chez des patients âgés de 6 ans à moins de 18 ans souffrant de douleur chronique nécessitant un traitement opioïde. Les autres essais cliniques chez l'enfant et le jeune adulte concernent le traitement des douleurs aiguës post-opératoires.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Traitement des douleurs sévères chroniques cancéreuses

La stratégie de prise en charge des douleurs sévères chroniques d'origine cancéreuse dépend du type de douleur.

En cas de douleur chronique sévère d'origine cancéreuse identifiée comme nociceptive, l'OMS recommande d'utiliser la morphine en première intention chez l'adulte²³. L'ANAES recommande de débiter par le sulfate de morphine per os à libération immédiate ou éventuellement à libération prolongée⁷. En cas d'insuffisance d'efficacité, un supplément d'antalgie par morphinique d'action rapide est recommandé (interdoses). L'échec de la morphine par voie orale conduit à la réévaluation du patient et à la recherche d'un mécanisme d'action neuropathique ou une composante émotionnelle ou cognitive importante.

Les Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support, plus récents, recommandent l'utilisation des opioïdes forts agonistes purs pour la prise en charge des douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse²⁴ : morphine, oxycodone et hydromorphone. Le fentanyl intervient dans le traitement des accès paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique.

En cas d'effets indésirables incontrôlables, il est recommandé soit d'envisager une rotation d'opioïdes, soit une modification de la voie d'administration.

Dans le cadre des douleurs cancéreuses de type neuropathique, la morphine est préconisée en troisième intention, en cas de contre-indication ou d'échec à l'une des classes thérapeutiques de première intention (tricycliques, lidocaïne, gabapentine) utilisées en monothérapie ou en association²⁴.

Le tapentadol LP fait partie des antalgiques opioïdes forts oraux, de palier III. Les études cliniques fournies, souffrant de biais et limites méthodologiques, ont démontré une supériorité par rapport au placebo cliniquement faible et une non-infériorité par rapport à l'oxycodone LP pour des doses faibles de ce comparateur, équivalentes à des doses d'antalgiques de paliers II (<20mg d'oxycodone par jour). Son profil de tolérance est similaire à celui des antalgiques opioïdes forts avec un potentiel d'abus et de dépendance (inscription sur la liste des stupéfiants). En raison de son activité noradrénergique, le tapentadol LP pourrait être associé à un risque d'idéation et de comportement suicidaire, lien de causalité n'ayant toutefois pas été prouvé par l'EMA.

De plus, l'augmentation progressive des doses du tapentadol LP est plus limitée que celle des agonistes opioïdes purs (dose maximale quotidienne de 500 mg de tapentadol) et notamment de la morphine, dont l'absence d'effet plafond (posologies élevées jusqu'à 2g/j chez l'adulte) et la disponibilité des formes à libération prolongée, sont utiles dans le traitement des douleurs chroniques cancéreuses rebelles, et en fin d'évolution hyperalgique et de pronostic fatal.

Il est à noter que le schéma de rotation des opioïdes doit être adapté à ces spécialités.

Ainsi, la Commission considère que les spécialités PALEXIA LP sont une alternative aux antalgiques opioïdes oraux de palier III disponibles (morphine, oxycodone et hydromorphone) dans les douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse, eu égard à leurs limites en termes de posologie, mais n'ont pas de place dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse rebelles.

²³ Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer : Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour.

²⁴ AFSOS. Prise en charge de la douleur chez l'adulte. Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support. Version validée du 3 Décembre 2010.

Traitement des douleurs sévères chroniques d'origine non cancéreuse

L'utilisation des opioïdes est limitée dans les douleurs chroniques d'origine non cancéreuse. Leur utilisation est controversée dans le cas des douleurs chroniques nociceptives, et le rapport bénéfice-risque d'un tel traitement doit être évalué avec précision²⁵. Dans le cas de douleurs de type neuropathique, ils sont indiqués en troisième intention, après échec ou contre-indication des antidépresseurs tricycliques ou antiépileptiques utilisés en monothérapie ou en association²⁶.

Le tapentadol LP a montré dans ces types de douleur, une supériorité cliniquement faible par rapport au placebo, dans des études souffrant parfois de biais méthodologiques.

Compte tenu d'une efficacité cliniquement peu pertinente, la Commission considère que les spécialités PALEXIA LP n'ont pas de place dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine non cancéreuse, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

²⁵ Mise au point AFSSAPS – Prise en charge des douleurs modérées à intenses – 2010/2011

²⁶ Martinez V et al. Société française d'étude et traitement de la douleur. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs 2010;11: 3-21.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les douleurs chroniques sévères de l'adulte (douleurs cancéreuses ou non cancéreuses) sont des affections qui entraînent une dégradation très marquée de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.
- ▶ Au vu des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible dans les douleurs cancéreuses et n'est pas établi dans les modèles de douleurs chroniques non cancéreuses (douleur rhumatologique, douleur neuropathique diabétique).
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les autres antalgiques opioïdes.
- ▶ Les spécialités PALEXIA LP sont une alternative aux antalgiques opioïdes oraux de palier III disponibles (morphine, oxycodone et hydromorphone) dans les douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse, eu égard à leurs limites en termes de posologie ; ces spécialités n'ont pas de place dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse rebelles, ni dans les douleurs chroniques sévères d'origine non cancéreuse.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu de leur fréquence et de leur répercussion psychosociale (fatigue, anxiété, dépression), les douleurs chroniques sévères de l'adulte représentent un poids sur la santé publique modéré à important.

L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques intenses est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002²⁷, Loi de santé publique²⁸, priorités du GTNDO²⁹, Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur³⁰).

Au vu des données disponibles, issues d'essais cliniques présentant de nombreuses limites méthodologiques, l'impact de PALEXIA LP sur la morbidité des patients est difficilement quantifiable (la pertinence clinique des résultats obtenus dans les essais est discutable). Il n'est pas attendu d'impact de PALEXIA LP sur la qualité de vie des patients, notamment dans les douleurs d'origine cancéreuse. De plus, on ne peut exclure un impact négatif du fait des effets indésirables des opioïdes forts (risque d'abus et de dépendance) et de l'activité noradrénergique du tapentadol.

La transposabilité des données présentées à la pratique courante est restreinte pour les douleurs d'origine cancéreuse du fait de l'utilisation de doses faibles d'oxycodone à des niveaux antalgiques de palier II et de la comparaison contre placebo chez des patients déjà répondeurs ; elle n'est pas garantie dans les douleurs d'origine non cancéreuse en raison de l'unique comparaison au placebo chez des patients parfois déjà répondeurs.

²⁷ Loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 reconnaissant le soulagement de la douleur comme un droit fondamental de toute personne

²⁸ Loi de Santé Publique 2004 Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : objectifs 31 et 32 [rapport_DREES_indicateurs - juillet 2005

²⁹ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS 2003) Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006 – 2010. Ministère de la santé et de la solidarité mars 2006

³⁰ Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006 – 2010. Ministère de la santé et de la solidarité mars 2006

En conséquence, PALEXIA LP apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, hormis pour les douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse pour lesquelles un impact sur la santé publique faible est attendu, il n'est pas attendu d'impact de PALEXIA LP dans les douleurs chroniques sévères chez l'adulte sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PALEXIA LP est :

- **faible dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine cancéreuse, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes, à l'exception des douleurs d'origine cancéreuse rebelles.**
- **insuffisant dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine non cancéreuse, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine cancéreuse, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes », à l'exception des douleurs d'origine cancéreuse rebelles, et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 15 %

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine non cancéreuse, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes » et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse

Compte tenu de la comparaison des spécialités PALEXIA LP au placebo ou à des doses faibles d'oxycodone LP, la Commission considère que les spécialités PALEXIA LP n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des douleurs chroniques sévères d'origine cancéreuse chez l'adulte, par rapport aux autres opioïdes disponibles.

En raison de son activité noradrénergique, le tapentadol LP pourrait être associé à un risque d'idéation et de comportement suicidaire, le lien de causalité n'ayant toutefois pas été prouvé selon l'EMA.

Douleurs chroniques sévères d'origine non cancéreuse

Sans objet.

09.3 Population cible

La population cible de PALEXIA LP est représentée par les patients adultes souffrant de douleurs sévères chroniques d'origine cancéreuse qui ne peuvent être traitées que par opioïdes forts.

Selon une projection réalisée par l'INVS³¹ (réalisée à partir des données de 2005), le nombre de nouveaux cas de cancers est estimé en 2010 à 203 000 chez l'homme et 154 500 chez la femme soit au total 357 500 cas.

Selon une enquête européenne d'utilisation (Enquête Européenne sur la Douleur d'origine cancéreuse - EPIC)³² réalisée en 2007 incluant 642 patients français ayant un cancer, 43% de ces patients souffrent de douleurs sévères à un moment de leur maladie.

La population cible est donc estimée à 153 725 patients.

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

³¹ INVS : Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010.

http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/rapport_projections_nationales_cancer_2010.pdf

³² Breivik H et al. Cancer related pain: a pan European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol.* 2009;20:1420-33.