

# NUCYNTA<sup>MC</sup> CR – Douleur chronique

JUIN 2012

**Marque de commerce :** Nucynta CR

**Dénomination commune :** Tapentadol

**Fabricant :** Janss. Inc

**Forme :** Comprimé longue action

**Teneurs :** 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 250 mg

## Avis de refus – Valeur thérapeutique

---

### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Nucynta<sup>MC</sup> CR est un agent opioïde sous forme de comprimés de tapentadol à libération contrôlée (LC) possédant un double mécanisme d'action. Il agit en tant qu'agoniste central du récepteur  $\mu$  et inhibe le recaptage de la noradrénaline. Nucynta<sup>MC</sup> CR est indiqué « pour le soulagement de la douleur d'intensité modérée à modérément sévère chez les adultes nécessitant un traitement continu pendant quelques jours ou plus longtemps ». De nombreux opioïdes à longue action, administrés par voie orale, sont inscrits sur les listes de médicaments. Il s'agit de la deuxième évaluation de ce produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

### BREF HISTORIQUE

Octobre 2011 Avis de refus – Valeur thérapeutique

### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de l'évaluation précédente, les publications d'Afilalo (2010) et de Buynak (2010) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, ainsi qu'une étude non publiée (PAI-3009). Ce sont des études d'une durée de 15 semaines, dont 3 semaines de titration et 12 semaines de maintien. Elles comparent le tapentadol LC et l'oxycodone à libération prolongée (oxycodone LP) à un placebo pour le soulagement de la douleur modérée ou modérément grave. Ces études se déroulent dans un contexte de douleur associée à l'arthrose du genou ou à la lombalgie. Selon l'INESSS, les résultats de celles-ci démontrent que l'ampleur de l'effet du tapentadol LC sur la diminution de la douleur est modeste sur le plan clinique par rapport au placebo. Par ailleurs, ces études sont entachées par de nombreux abandons de traitement qui affectent la validité des résultats. Même si plusieurs autres paramètres d'évaluation secondaires sont disponibles, ainsi que des données supplémentaires provenant d'analyses ultérieures, ces résultats ne sont pas retenus en raison de la perte au suivi importante qui mine la confiance quant aux résultats observés.

Dans les présents travaux, une revue systématique sur les opioïdes puissants dans le traitement de la douleur chronique est évaluée (Riemsma 2011). Celle-ci regroupe les résultats de plusieurs études sur le tapentadol (formes à libération immédiate (LI) ou prolongée (LP)) afin de déterminer l'efficacité de ce médicament dans le traitement de la douleur par rapport à d'autres opioïdes. Les résultats sont présentés selon l'intensité de la douleur (modérément grave ou grave). Au total, 42 études sont incluses et elles concernent autant les douleurs nociceptives ou neuropathiques que celles d'origine cancéreuse. Parmi les 42 études incluses

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

se trouvent des affiches et des études non publiées. Les résultats des études sont regroupés afin d'obtenir, d'une part une analyse qui permet une comparaison directe des traitements actifs entre eux lorsque ceux-ci sont comparés à un placebo dans un même essai clinique et, d'autre part une comparaison indirecte des opioïdes entre eux. L'analyse qui permet de comparer les résultats concernant le tapentadol aux autres opioïdes, à l'exception de l'oxycodone, est ainsi indirecte. Cette méta-analyse comporte les résultats d'intérêt suivants :

- les sujets recevant le tapentadol obtiennent un meilleur soulagement de la douleur modérée à grave que ceux recevant l'oxycodone, avec un risque relatif (RR) de 0,72 pour un soulagement d'au moins 30 % (IC95 % : 0,59 à 0,88) et de 0,74 pour un soulagement d'au moins 50 % (IC95 % : 0,59 à 0,94), selon l'analyse permettant la comparaison directe;
- les sujets recevant le tapentadol présentent une plus faible incidence d'arrêt de traitement lié aux effets indésirables que ceux recevant l'oxycodone (RR de 0,58; IC95 % : 0,47 à 0,71), également selon l'analyse permettant la comparaison directe. Les principaux effets indésirables rapportés sont la constipation, les nausées et les vomissements;
- par comparaison indirecte, les sujets recevant l'oxycodone, le fentanyl ou la morphine abandonnent moins fréquemment le traitement en raison d'un manque d'efficacité que ceux recevant le tapentadol;
- par comparaison indirecte, les données sur la qualité de vie et la qualité du sommeil démontrent que l'effet du tapentadol est comparable à celui de l'hydromorphone, de la morphine et de l'oxycodone;
- par comparaison indirecte, la fréquence des effets indésirables jugés sérieux est semblable pour le tapentadol, l'hydromorphone, le fentanyl, l'oxycodone et la morphine.

Ainsi, la publication de Riemsma rapporte un avantage statistiquement significatif quant au soulagement de la douleur pour le tapentadol par rapport à l'oxycodone, à la suite de l'analyse permettant la comparaison directe entre ces deux opioïdes. Toutefois, cette comparaison est principalement basée sur les résultats d'études déjà appréciées par l'INESSS, lors de l'évaluation précédente. Ces études n'ont pas permis de démontrer un avantage clinique suffisant comparativement au placebo quant au soulagement de la douleur, puisque l'efficacité du tapentadol y est jugée modeste. De plus, dans ces études, les nombreux abandons précoces et non balancés entre les groupes amènent un biais important qui limite la validité des résultats et des conclusions. Les abandons dans le groupe recevant le placebo varient de 36 % à 53 % tandis qu'ils varient de 44 % à 48 % et de 60 % à 65 % dans les groupes recevant le tapentadol et l'oxycodone LP, respectivement.

Par ailleurs, cette publication présente certaines lacunes. Bien que les études incluses dans la revue systématique soient recensées adéquatement, les données brutes des études publiées et non publiées sur le tapentadol et l'oxycodone sont fournies par le commanditaire alors qu'elles proviennent uniquement de la documentation scientifique pour les autres opioïdes. Il est également noté que certains résultats proviennent d'études non publiées. Ces données issues d'affiches et d'études non publiées n'ont pas reçu une révision préalable des pairs. De plus, les résultats de Riemsma portant sur les paramètres de soulagement de la douleur y sont regroupés, sans détail sur la pondération des différentes études. Considérant que les durées des études incluses sont parfois différentes et qu'elles comportent des populations atteintes de douleurs chroniques d'origines multiples, une évaluation explicite de l'hétérogénéité des résultats à l'aide d'une méthode reconnue est jugée nécessaire. En outre, plusieurs études à la base de la revue systématique sont jugées de qualité méthodologique faible de l'avis des

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

auteurs de cette revue. Ainsi, les résultats de cette méta-analyse sont difficilement appréciables et, malgré la différence d'efficacité statistiquement significative rapportée par rapport à l'oxycodone, ceux-ci reposent sur des études démontrant un effet modeste du tapentadol sur le plan clinique.

En conclusion, les nouvelles données soumises, particulièrement la méta-analyse de Riemsma, ne permettent pas de reconnaître l'efficacité comparative du tapentadol par rapport aux autres opioïdes. Celle-ci comporte des limites méthodologiques importantes. En outre, l'ampleur de l'effet du tapentadol LC sur la diminution de la douleur repose sur les études déjà appréciées par l'INESSS lors de l'évaluation précédente. Ces études démontrent que l'effet analgésique se distingue peu de celui du placebo et les abandons nombreux amènent une incertitude dans l'interprétation des résultats. Ainsi, l'ensemble des résultats ne permet donc pas à l'INESSS de reconnaître la valeur thérapeutique du tapentadol LC.

#### RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande à nouveau de ne pas inscrire Nucynta<sup>MC</sup> CR sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et coll.** Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010; 30(8):489-505.
- **Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, et coll.** Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(11):1787-804.
- **Riemsma R, Forbes C, Harker J, et coll.** Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 2011; 27:1907-30.
- **Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, et coll.** Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010; 10:416-27.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).