

ONSOLIS^{MC} – Traitement de la douleur

JUIN 2012

Marque de commerce : Onsolis

Dénomination commune : Citrate de fentanyl

Fabricant : Meda Val

Forme : Pellicule à dissolution buccale

Teneurs : 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg et 1 200 mcg

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Onsolis^{MC} est une pellicule à dissolution buccale contenant du fentanyl, un agoniste des récepteurs μ -opioïdes. Cette nouvelle formulation de fentanyl à action rapide permet l'absorption du principe actif par voie transmuqueuse. La biodisponibilité absolue du fentanyl sous cette forme est estimée à environ 71 %. Onsolis^{MC} est indiqué « pour le soulagement des accès douloureux transitoires chez les adultes atteints d'un cancer qui reçoivent déjà et tolèrent une opiothérapie pour soulager la douleur de base persistante causée par ce cancer ». Plusieurs opioïdes à libération immédiate utilisés aux mêmes fins, dont l'hydromorphone et la morphine, sont inscrits sur les listes. Il s'agit d'une première évaluation d'Onsolis^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, l'étude de Rauck (2010) a été retenue pour apprécier la valeur thérapeutique d'Onsolis^{MC}. Il s'agit d'un essai clinique à double insu, réalisé par permutations multiples à répartition aléatoire entre Onsolis^{MC} et un placebo. Cette étude multicentrique a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Onsolis^{MC} chez 151 adultes présentant de 1 à 4 accès douloureux transitoires par jour associés au cancer malgré une opiothérapie continue à doses stables équivalant à 60 mg à 1 000 mg de morphine par jour par voie orale ou à 50 mcg à 300 mcg par heure de fentanyl par voie sous-cutanée.

Cet essai s'est déroulé en plusieurs étapes. Dans un premier temps, une dose efficace d'Onsolis^{MC} a été déterminée pour chacun des patients par titration. Les patients ayant obtenu un soulagement adéquat de la douleur à une dose fixe variant entre 200 mcg et 1 200 mcg pendant au moins deux épisodes douloureux lors de la phase d'ajustement posologique sont entrés dans la phase à double insu. Cette dernière s'est déroulée sur une période maximale de 14 jours, soit jusqu'à ce que 9 accès douloureux transitoires, survenant à au moins 4 heures d'intervalle, soient traités de façon aléatoire avec la dose prédéterminée d'Onsolis^{MC} ou le placebo selon un ratio de 2:1. La répartition aléatoire des doses ne permettait toutefois pas que deux épisodes douloureux consécutifs soient traités avec le placebo. Il est à noter que la thérapie de secours usuelle des patients était permise si le soulagement ressenti 30 minutes après l'administration du traitement était insuffisant.

Le principal paramètre d'évaluation est la différence d'intensité de la douleur, par rapport à la douleur de base, au cours des 30 premières minutes suivant l'administration de la dose. L'intensité de la douleur est mesurée à l'aide d'une échelle de 11 points, à 6 moments suivant la

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).

prise d'une dose administrée en double insu. Au total, 394 épisodes traités par Onsolis^{MC} et 197 épisodes traités par le placebo ont fait l'objet de l'analyse du paramètre d'évaluation principal. Les principaux résultats sont les suivants :

- la somme pondérée des différences d'intensité de la douleur à 30 minutes pour les épisodes de douleur transitoire traités par Onsolis^{MC} est plus élevée que pour ceux traités par le placebo puisque la moyenne des moindres carrés est de 47,9 pour le traitement actif comparativement à 38,1 pour le placebo ($p < 0,004$);
- la somme pondérée des différences d'intensité de la douleur pour les épisodes traités avec Onsolis^{MC} était supérieure à celle des épisodes traités avec le placebo à partir de la 15^e minute suivant l'administration de la dose ($p = 0,047$) et le demeurait jusqu'à l'évaluation finale, soit 60 minutes après l'administration de la dose ($p < 0,001$);
- un soulagement d'au moins 50 % du score de la douleur est également en faveur du traitement actif puisque 32,8 % des épisodes traités avec Onsolis^{MC} et 24,1 % de ceux traités avec le placebo atteignent cette cible 30 minutes après l'administration d'une dose ($p = 0,002$);
- l'usage d'une thérapie de secours a été moins fréquent lorsque les accès douloureux transitoires étaient traités avec Onsolis^{MC} qu'avec un placebo (30,0 % contre 44,64 %, $p = 0,002$);
- la satisfaction globale à l'égard du médicament est en faveur d'Onsolis^{MC}, puisque le score moyen, sur une échelle de 0 à 4, est de 2,0 pour Onsolis^{MC} comparativement à 1,5 pour le placebo ($p < 0,001$).

L'analyse de cette étude révèle certaines faiblesses méthodologiques :

- l'analgésie utilisée par les patients avant l'étude n'est pas suffisamment bien définie. D'une part, les doses d'opiacés auxquelles les patients étaient tolérants avant l'étude ne sont pas mentionnées. D'autre part, la durée d'action des opioïdes utilisés comme thérapie de secours est assez longue pour que leur effet s'ajoute potentiellement à celui d'Onsolis^{MC} administré pour soulager l'épisode douloureux suivant;
- la monographie d'Onsolis^{MC} révèle que le temps moyen pour atteindre la concentration maximale sérique (T_{max}) est d'environ 1 heure (un plateau est maintenu pendant 3 heures) et la demi-vie varie entre 7 et 14 heures. Il y a donc possibilité de chevauchement entre deux doses consécutives du médicament;
- la puissance statistique de l'essai n'a pas été précisée, il est donc difficile de s'assurer que le nombre de sujets à l'étude est adéquat et d'apprécier l'ampleur de l'efficacité.

L'une des caractéristiques cliniques importantes des accès douloureux transitoires est leur rapidité d'installation (généralement moins de 10 minutes) et leur brièveté (souvent moins d'une heure). L'effet de l'analgésique utilisé doit donc survenir rapidement pour neutraliser le pic douloureux. Toutefois, l'étude de Rauck ne parvient pas à démontrer l'ampleur de l'efficacité du fentanyl lorsqu'il est administré sous forme de pellicule à dissolution buccale. Bien que les auteurs dénotent une diminution significative de l'intensité de la douleur vers la 15^e minute suivant l'administration du médicament, l'effet réel ne semble se produire qu'à partir de la 30^e minute, ce qui correspond au début d'action des autres opioïdes à action rapide. Par ailleurs, la durée d'action d'Onsolis^{MC} est relativement longue et un effet analgésique additif possible de la thérapie de secours et d'Onsolis^{MC} sur la dose qui suit pourrait influencer la mesure de l'intensité de la douleur. De plus, l'étude ne mentionne pas à quelle proportion de la dose quotidienne des opiacés administrés sur une base régulière correspond la dose d'Onsolis^{MC} prescrite ni celle des thérapies de secours.

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).

De surcroît, pour diverses raisons seulement 54,3 % (82/151) des personnes admissibles ont participé à la phase à double insu et l'évaluation de l'efficacité, en intention de traiter, a été effectuée chez 80 personnes. Ce pourcentage d'abandons élevé amène certaines incertitudes et incite à la prudence dans l'interprétation des résultats, notamment car les personnes incluses dans la phase à double insu répondaient au traitement et, par conséquent, un biais de sélection en faveur d'Onsolis^{MC} est à suspecter.

Par ailleurs, l'effet du traitement sur la qualité de vie est un paramètre d'efficacité important pour les études concernant le soulagement de la douleur. Toutefois, il n'a pas fait l'objet d'une évaluation rigoureuse dans l'étude de Rauck. Ainsi, seule la satisfaction globale du patient à l'égard du traitement a été évaluée à l'aide du questionnaire PGEM (*Patient Global Evaluation of Medication*). Quoique les résultats soient significativement en faveur du fentanyl, leur pertinence clinique est incertaine (2,0 contre 1,5). De plus, ils sont insuffisants pour bien documenter les bienfaits potentiels d'Onsolis^{MC} sur la qualité de vie des patients.

En ce qui concerne l'innocuité, environ 43 % des patients ont éprouvé au moins un effet indésirable lié à l'absorption d'Onsolis^{MC}. Ce constat soulève des interrogations sur la tolérabilité à ce produit chez des patients qui toléraient les opioïdes au moment de commencer l'étude. De plus, il est difficile de dissocier les effets indésirables liés au médicament de ceux liés aux autres opioïdes consommés. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées, les vomissements et la somnolence, soit ceux que l'on constate généralement avec les analgésiques opioïdes. Il est à noter qu'aucun cas de détresse respiratoire n'a été observé.

Enfin, l'utilisation d'un placebo comme comparateur dans ce contexte vise seulement l'établissement d'un certain niveau d'efficacité. Par conséquent, l'INESSS déplore l'absence d'une étude réalisée avec un comparateur actif prescrit usuellement comme thérapie de secours. Un tel essai aurait permis de mieux apprécier l'efficacité d'Onsolis^{MC} par rapport aux opioïdes à courte action par voie orale, notamment au regard de l'ampleur de l'effet et de la rapidité d'action.

En conclusion, l'ensemble de la preuve ne repose que sur une étude contrôlée avec placebo qui ne parvient pas à démontrer l'ampleur de l'efficacité du fentanyl sous forme de pellicule à dissolution buccale, ni son effet sur la qualité de vie des personnes atteintes d'un cancer qui l'utilisent pour soulager les accès douloureux transitoires en étant sous traitement continu avec un opiacé. Par conséquent, l'INESSS ne peut reconnaître la valeur thérapeutique de cette nouvelle formulation de fentanyl.

RECOMMANDATION

L'INESSS recommande de ne pas inscrire Onsolis^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Rauck R, North J, Gever LN, et coll.** Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 2010;21 :1308-14.

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).

Note : Des 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).