

NUCYNTA^{MC} CR – Douleur chronique

OCTOBRE 2011

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

Le tapentadol est un agent opioïde sous forme de comprimés à libération prolongée (Nucynta^{MC} CR) possédant un double mécanisme d'action. Il agit en tant qu'agoniste central du récepteur μ et inhibe le recaptage de la noradrénaline. Nucynta^{MC} 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 libération contrôlée, administrés par voie orale, sont inscrits sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de ce produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles d'Afilalo (2010) et de Buynak (2010) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Ce sont des études de courte durée (15 semaines, dont 3 semaines de titration et 12 semaines de maintien) comparant le tapentadol et l'oxycodone à un placebo pour le soulagement de la douleur modérée ou modérément grave. L'étude de Lange (2010) a aussi été considérée.

Deux études multicentriques à répartition aléatoire, en double insu, contrôlées par placebo et par l'oxycodone à libération prolongée (oxycodone-LP) ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du tapentadol chez des sujets souffrant de douleur chronique associée à l'arthrose du genou (Afilalo) et à la lombalgie (Buynak). Le paramètre principal d'efficacité est la variation moyenne de l'intensité de la douleur obtenue à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique (NRS) de 11 points consignée quotidiennement par le patient. La comparaison avec le placebo porte sur la mesure obtenue à la suite de la période de maintien de 12 semaines. La majorité des sujets rapportent une douleur modérément grave au moment de l'entrée dans ces études. Les co-analgésiques ne sont pas permis à l'exception de l'acétaminophène à une dose maximale autorisée de 1 000 mg par jour pour une durée d'au plus trois jours consécutifs.

La comparaison indirecte de l'efficacité et de l'innocuité du tapentadol par rapport à l'oxycodone-LP est réalisée dans une analyse regroupée (Lange). Cette dernière ne constitue pas une méta-analyse puisque la méthodologie propre à ce devis n'a pas été appliquée. Les sujets des deux études précitées ainsi que ceux d'un essai non publié (PAI-3009/KF-12) portant sur la douleur liée à l'arthrose du genou y sont inclus. Cette étude possède le même devis que les deux précédentes. Pour l'ensemble des études, les principaux constats sont les suivants :

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).

- la différence dans le soulagement de la douleur par rapport au placebo sur l'échelle d'évaluation numérique NRS, à la semaine 12, est modeste, variant de -0,7 à -0,8 pour le groupe sous tapentadol et de -0,3 à -0,9 pour ceux recevant l'oxycodone-LP. Le seuil de différence cliniquement reconnu pour cette échelle est de deux points et n'est pas atteint;
- [REDACTED];
- pour le groupe recevant l'oxycodone-LP, le résultat sur le soulagement de la douleur ne se distingue pas de celui du groupe recevant le placebo (Afilalo). Les abandons sont de l'ordre de 65 % dans le groupe recevant l'oxycodone-LP, dont 43 % sont liés aux effets indésirables. Le biais d'attrition est jugé important dans cette étude;
- les doses médianes d'oxycodone-LP sont élevées dans ces études, ce qui peut en partie expliquer les nombreux abandons.

Ainsi, l'ampleur de l'effet analgésique du tapentadol est modeste : il se distingue à peine de l'effet du placebo selon les pointages à l'échelle NRS dans les études d'Afilalo et de Buynak [REDACTED]. Dans ces études, le résultat différentiel entre les deux traitements actifs et le placebo n'atteint pas le seuil de deux points généralement reconnu pour l'échelle NRS. En ce qui concerne les paramètres secondaires d'évaluation de la réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 30 % et 50 %, les pourcentages de répondants sous tapentadol traduisent un faible avantage statistiquement significatif comparativement au placebo, soit un écart de 13 % et de 8 %, respectivement (Buynak). Toutefois, la différence quant au pourcentage de répondants ayant une baisse de la douleur d'au moins 30 % n'est pas statistiquement significative dans l'étude d'Afilalo [REDACTED]. Encore ici, l'ampleur du bénéfice clinique sur l'efficacité analgésique est jugée insuffisante. De plus, l'INESSS déplore qu'il n'y ait pas d'étude qui compare dans un devis d'équivalence ou de supériorité le tapentadol à un autre opiacé.

Ainsi, l'ensemble des résultats impliquant le tapentadol démontre que l'effet analgésique se distingue peu de celui du placebo. Les abandons sont très nombreux, ce qui amène une incertitude dans l'interprétation des résultats, notamment sur la comparaison indirecte avec l'oxycodone-LP (Lange). Quant à la validité externe des essais soumis, l'INESSS souligne que l'étude portant sur le soulagement de la lombalgie est davantage représentative que celles sur la douleur liée à l'arthrose du genou, traitée occasionnellement avec des opiacés.

En conclusion, l'ampleur de l'effet du tapentadol sur la diminution de la douleur est modeste sur le plan clinique par rapport au placebo. Par conséquent, l'ensemble des résultats ne permet pas à l'INESSS de reconnaître la valeur thérapeutique du tapentadol.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Nucynta^{MC} 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

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).

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.
- **Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et coll.** Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. Adv Ther 2010; 27(6):381-99.
- **Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et coll.** Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001; 94(2):149-58.

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).