



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 septembre 2012

**BREAKYL 200 microgrammes, film orodispersible**

**B/4 (CIP : 218 564-7)**

**B/10 (CIP : 498 121-3)**

**B/28 (CIP : 218 565-3)**

**BREAKYL 400 microgrammes, film orodispersible**

**B/4 (CIP : 218 567-6)**

**B/10 (CIP : 218 568-2)**

**B/28 (CIP : 218 569-9)**

**BREAKYL 600 microgrammes, film orodispersible**

**B/4 (CIP : 218 570-7)**

**B/10 (CIP : 218 571-3)**

**B/28 (CIP : 218 573-6)**

**BREAKYL 800 microgrammes, film orodispersible**

**B/4 (CIP : 218 574-2)**

**B/10 (CIP : 218 575-9)**

**B/28 (CIP : 218 576-5)**

**BREAKYL 1200 microgrammes, film orodispersible**

**B/4 (CIP : 218 577-1)**

**B/10 (CIP : 218 578-8)**

**B/28 (CIP : 218 579-4)**

**Laboratoires MEDA PHARMA**

fentanyl (citrate de)

Code ATC : N02AB03 (dérivés de la phénylpipéridine)

Stupéfiant.

Prescription limitée à 28 jours

Durée de délivrance limitée à 7 jours.

Date de l'AMM (Procédure décentralisée) : 01/07/2011

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Fentanyl (citrate de)

### 1.2. Indication

« BREAKYL est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond.

Les patients sous traitement de fond opioïde sont ceux prenant au moins 60 mg de morphine orale par jour, au moins 25 microgrammes de fentanyl transdermique par heure, au moins 30 mg d'oxycodone par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose équivalente d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine. »

### 1.3. Posologie

« Le traitement doit être instauré et suivi par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des traitements opioïdes chez les patients atteints de cancer. Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux opioïdes et de déterminer la dose « efficace », il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la phase de titration.

La dose efficace de BREAKYL pour le traitement d'accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse doit être déterminée par titration de dose, car elle ne peut pas être prédite à partir de la dose quotidienne du traitement de fond opioïde ou d'un autre médicament destiné au traitement de ces accès [...]. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2012)

N	:	Système nerveux
N02	:	Analgésiques
N02A	:	Opioïdes
N02AB	:	Dérivés de la phénylpipéridine
N02AB03	:	Fentanyl

## 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Spécialités strictement comparables (à base de fentanyl, par voie transmuqueuse) :

Spécialité	Indications	SMR	ASMR
<b>ABSTRAL</b> , comprimé sublingual 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg et 800 µg	« Traitement des ADP chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».	Important	ASMR V par rapport aux morphiniques d'action rapide (01/04/2009)
<b>ACTIQ</b> , comprimé avec applicateur buccal 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg et 1600 µg	« Traitement des ADP chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».	Important	ASMR III par rapport à la prise en charge habituelle des accès douloureux paroxystiques chez des patients souffrant de douleurs chroniques d'origine cancéreuse (11/02/2004)
<b>EFFENTORA</b> , comprimé gingival 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg et 800 µg	« Traitement des ADP chez des patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».	Important	ASMR V par rapport aux morphiniques d'action rapide (22/07/2009)
<b>INSTANYL</b> , 50 µg/dose, 100 µg/dose et 200 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale	« Traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».	important	ASMR V par rapport aux morphiniques d'action rapide (13/01/2010)
<b>PECFENT</b> 100 µg/dose, 400 µg/dose et 200 µg/dose, solution pour pulvérisation nasale	« Traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ».	important	ASMR V par rapport aux morphiniques d'action rapide (16/02/2011)

- Spécialités à base de fentanyl administrées par voie transdermique :

Spécialité	Indications	Niveaux des SMR
<b>DUROGESIC</b> , dispositif transdermique 12 µg/heure, 25 µg/heure, 50 µg/heure, 75 µg/heure, 100 µg/heure <b>Et ses GÉNÉRIQUES</b>	« Traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes ».	<b>Important</b> dans les douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables.
		<b>Insuffisant</b> dans les douleurs non cancéreuses.
<b>MATRIFEN</b> (médicament essentiellement similaire au DUROGESIC), dispositif transdermique 12 µg/heure, 25 µg/heure, 50 µg/heure, 75 µg/heure, 100 µg/heure	« Traitement transdermique des douleurs chroniques intenses, en relais des opioïdes forts, après que leur efficacité ait été établie ».	Idem DUROGESIC

## 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des antalgiques opioïdes (palier III de l'OMS).

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

##### Objectif de l'étude FEN-201 :

L'évaluation de l'efficacité clinique de BREAKYL repose sur une étude contrôlée randomisée en double aveugle *versus* placebo et avec cross-over multiples, qui a pour but de comparer l'intensité du soulagement douloureux induite par BREAKYL à celle liée à l'utilisation d'un placebo.

##### Critères d'inclusion :

Les patients éligibles devaient être atteints de cancer et souffrir de douleurs sévères, traitées par opiacés à des doses équivalentes à 60 à 1000 mg/jour de morphine per os, avec 1 à 4 accès douloureux paroxystiques par jour. Les patients ayant plus de 4 accès douloureux paroxystiques par jour ou une escalade douloureuse étaient non inclus, de même que les patients ayant une mucite modérée ou sévère.

##### Schéma d'étude :

Une période de pré-inclusion permettait aux patients de recevoir BREAKYL à doses croissantes jusqu'à atteindre la dose permettant un contrôle satisfaisant des accès douloureux paroxystiques (phase de titration).

Les patients étaient autorisés à utiliser leur traitement habituel des accès douloureux paroxystiques en « traitement de secours » 30 minutes après l'administration des doses de produit étudié en cas de réponse insuffisante, mais ne devaient pas consommer plus d'une dose du produit à l'étude pour le même accès.

Une évaluation de l'intensité de la douleur sur une échelle de 0 à 10 (« aucune douleur » à « pire douleur imaginable ») était effectuée par le patient avant la prise de la dose prévue et 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après.

Une évaluation du soulagement éprouvé était effectuée par le patient sur une échelle de 5 items (aucun soulagement, soulagement léger, soulagement modéré, soulagement intense, soulagement complet) 5, 10, 15, 30, 45 et 60 minutes après administration de la dose étudiée.

Une évaluation globale de l'efficacité de la dose était renseignée par le patient lors de la prise d'un traitement de secours ou 60 minutes après la prise de la dose étudiée. L'utilisation de médicament de secours était renseignée pour chaque dose administrée.

##### Critère de jugement :

Le critère principal d'efficacité était la somme pondérée des différences d'intensité douloureuse avant traitement/30 minutes après traitement (SDID). L'analyse statistique a utilisé un modèle mixte précédemment décrit pour ce type d'étude.

Le critère principal d'efficacité a été modifié dans un amendement au protocole, l'évaluation initialement prévue entre 0 et 60 minutes après administration de BREAKYL ou du placebo passant strictement à 30 minutes post-administration.

##### Résultats :

Parmi les patients, 151 ont effectué la période de pré-inclusion. Un patient a retiré son consentement avant la période de pré-inclusion et a été exclu de toutes les analyses.

Soixante-neuf patients ont été exclus durant la période de pré-inclusion. Quarante deux patients ayant complété la période de pré-inclusion ont été inclus dans la période d'évaluation en double aveugle, dont 81 ont reçu les traitements prévus parmi lesquels 80 ont fourni au moins une évaluation de la douleur à 30 minutes post-dose.

La population en ITT a compris tous les patients ayant reçu au moins une dose de produit étudié au cours de la période en double aveugle et ayant fourni au moins une évaluation de la douleur 30 minutes post-dose, soit 80 patients.

La population analysée pour la tolérance a compris tous les patients ayant reçu au moins une dose de BREAKYL à partir de la période de pré-inclusion, soit 151 patients.

Au sein de la population en ITT, l'âge moyen était de 57 ans [31 – 82] ; 55% des patients étaient des femmes.

Les principaux diagnostics de cancer étaient : cancer du sein, cancer du poumon, cancer colo-rectal, cancer gastro-œsophagien (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Description des patients inclus dans l'étude FEN-201

	Tolérance (n=151)	ITT (n=80)
Localisation du cancer [n (%)]		
Sein	35 (23,2)	19 (23,8)
Poumon	26 (17,2)	10 (12,5)
Côlon-rectum	16 (10,6)	10 (12,5)
Estomac-duodénum	11 (7,3)	6 (7,5)
Pancréas	9 (6)	5 (6,3)
Tête-cou	7 (4,6)	3 (3,8)
Prostate	5 (3,3)	2 (2,5)
Ovaire	5 (3,3)	4 (5)
Leucémie	4 (2,6)	1 (1,3)
Autres (dont cancer cervical, myélome, cancer du foie, mélanome, cancer de la vessie et autres ne concernant qu'un patient chacun)	33 (21,9)	20 (25)
Durée écoulée depuis le diagnostic initial (années)	n = 117	n = 65
Moyenne (DS)	3,24 (4,464)	3,66 (5,187)
Médiane	1,61	2,17
Minimum / maximum	0 / 30,3	0 / 30,3
Traitement du cancer au cours des 6 derniers mois [n (%)]		
Chimiothérapie	84 (55,6)	43 (53,8)
Radiations	38 (25,2)	15 (18,8)

L'intensité moyenne de la douleur avant administration des traitements était de 6,9 pour les deux traitements étudiés (DS : 1,80 pour accès traités par placebo et de 1,90 pour ceux traités par BREAKYL). L'intensité médiane était de 7 [0 – 10].

#### □ Critère principal d'efficacité : SDID 30

Les données sont rapportées sur la base des moyennes des moindres carrés.

Concernant la population en ITT, la SDID 30 (moyenne des moindres carrés) a été de 47,9 ± 3,87 pour BREAKYL et de 38,1 ± 4,30 pour le placebo. La différence a été de 9,74 en faveur de BREAKYL (IC 95% : [3,31 ; 16,18]) [cf. tableau 2].

Tableau 2 : résultats sur le SDID 30 (ITT)

	Placebo (n=77)	BREAKYL (n=79)
Nombre d'épisodes traités	197	394
Moyenne (ESM)	39 (2,95)	49,1 (2,4)
Ecart Type	41,38	47,55
Médiane	25	37,5
Minimum / Maximum	-30 / 170	-75 / 240
Moyenne des moindres carrés (ESM)	38,1 (4,3)	47,9 (3,87)
Différence (IC 95%)	9,74 (3,31 ; 16,18)	
p	0,004	

### **3.2. Tolérance**

Durant l'étude FEN-201, il y a eu 29 événements indésirables graves sur 151 patients (19 %). Les causes de décès recensées étaient pour l'étude FEN-201, sans lien établi avec le traitement : sepsis (1), pneumopathie aiguë (1), progression d'un cancer vaginal (1), aggravation d'une insuffisance hépatique secondaire à une pathologie cancéreuse (1). Il n'a été possible d'en déterminer l'imputabilité pour aucun d'entre eux. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : nausées (13,9 %), vomissements (12,6 %), somnolence (6,6 %) effets attendus des morphiniques.

### **3.3. Conclusion :**

Dans l'étude FEN-201, BREAKYL a procuré une efficacité supérieure à celle d'un placebo dans les accès douloureux paroxystiques chez des patients cancéreux ayant un traitement de fond antalgique, sur le critère principal d'évaluation : SDID<sup>1</sup> 30 : 47,9 pour le groupe traité par BREAKYL et 38,1 pour le groupe recevant le placebo (p=0,004). Les événements indésirables ont été les effets attendus des traitements morphiniques. Aucun n'a été imputable au traitement.

---

<sup>1</sup> Somme pondérée des différences d'intensité douloureuse avant traitement/30 minutes après traitement

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les douleurs intenses accompagnant les cancers entraînent une dégradation très marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Leur rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention chez les patients dont la douleur chronique est stabilisée sous opioïdes.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les accès douloureux paroxystiques des douleurs chroniques d'origine cancéreuse est modéré.

L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques d'origine cancéreuse constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO<sup>2</sup> sur la prise en charge de la douleur, Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006 - 2010).

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la douleur et la qualité de vie pour la spécialité BREAKYL.

La transposabilité des résultats des études en pratique réelle est acceptable.

Aucun élément ne permet de présumer que BREAKYL apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité BREAKYL.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

BREAKYL n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport aux morphiniques transmuqueux d'action rapide indiqués dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

---

<sup>2</sup> Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>3,4,5,6</sup>

Des douleurs intenses peuvent justifier d'emblée un antalgique de palier III de l'OMS (opioïde fort). La morphine est l'opioïde de palier III recommandé en première intention par l'OMS à utiliser pour traiter la douleur modérée ou sévère liée au cancer. L'OMS recommande également de privilégier la voie orale et d'administrer les antalgiques de manière préventive et pas uniquement au moment de la survenue de la douleur.

En cas d'impossibilité d'utiliser la morphine par voie orale, il est recommandé d'utiliser la voie sous-cutanée ou intraveineuse, si le malade dispose d'une chambre d'injection implantable ou d'un cathéter veineux. L'utilisation du fentanyl par voie transdermique (patch) ou transmuqueuse est également une alternative.

Malgré un traitement de fond par opioïdes bien équilibré (posologie stable), des accès douloureux transitoires spontanés peuvent survenir. Les patients sous traitement de fond opioïde sont définis comme ceux prenant au moins 60 mg par jour de morphine par voie orale, au moins 25 microgrammes par heure de fentanyl transdermique, au moins 30 mg par jour d'oxycodone, au moins 8 mg par jour d'hydromorphone par voie orale ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine (cf. libellé d'indication de l'AMM).

Ces accès douloureux peuvent être :

- des douleurs de fin de dose pour lesquelles les recommandations préconisent l'augmentation du dosage du traitement de fond, ou l'augmentation du nombre d'interdoses de morphiniques ;
- des accès douloureux paroxystiques qui surviennent très brutalement (le paroxysme de la douleur est atteint en moins de 3 minutes) et sont de courte durée (en moyenne inférieure à 30 minutes).

BREAKYL est un des traitements existant des accès aigus douloureux paroxystiques, chez les patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse déjà équilibrées par de la morphine orale ou tout autre opioïde du palier III de l'OMS.

Il constitue une alternative aux spécialités de fentanyl agissant par voie transmuqueuse buccale ou nasale.

### 4.3. Population-cible

Il s'agit de l'ensemble des patients recevant un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse et souffrant d'ADP.

La société Louis Harris mène depuis plusieurs années une enquête dans le domaine de la cancérologie. En France, on peut estimer qu'environ 400 000 personnes sont suivies pour un cancer dans l'ensemble des établissements privés et publics (Etude cancérologie 1999 – Harris Medical International).

D'après une étude prospective sur un échantillon de 605 patients atteints de cancer<sup>7</sup>, 57% (soit 228 000) ont des douleurs, dont 27% (soit 61 560) sont pris en charge par un traitement morphinique de fond.

Les données issues de cette étude ont été confirmées dans les mêmes proportions avec l'Enquête Européenne sur la Douleur Cancéreuse (EPIC) réalisée en 2007 sur 642 patients

<sup>3</sup> 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. Septembre 2002

<sup>4</sup> Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer - Standards, options et recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer. Septembre 2003

<sup>5</sup> Recommandations de l'ANAES - Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs Décembre 2002

<sup>6</sup> Association Européenne de Soins Palliatifs – La morphine et les autres opioïdes dans le traitement de la douleur due au cancer : Les recommandations de l'EAPC. *British Journal of Cancer* 2001; 84(5): 587-593.

<sup>7</sup> Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. *Multicentre study of cancer pain and its treatment in France*. *BMJ*. 1995; 22; 310 (6986): 1034-7.



ayant un cancer interrogés. Parmi eux, 62% ont déclarés présenter des douleurs. Et parmi les patients traités, seulement 27 % prenaient un opioïde fort pour contrôler leur douleur. Enfin, les accès douloureux paroxystiques concernent à peu près 65 % des patients traités par un traitement morphinique pour douleurs chroniques d'origine cancéreuses<sup>8</sup>. Sur ces bases, la population cible de BREAKYL en France peut être estimée à environ 40 000 patients par an.

#### **4.4. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.4.1 Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

4.4.2 Taux de remboursement : 65%.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.

---

<sup>8</sup> Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain. 1990; 41(3):273-81.