

Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Service de l'évaluation et de la surveillance du risque
et de l'information sur le médicament
Département Stupéfiants et Psychotropes
Unité Addictovigilance

ADDENDUM
au compte rendu de la Commission nationale
des stupéfiants et des psychotropes du 21 février 2008

ÉVALUATION DU POTENTIEL D'ABUS ET DE DÉPENDANCE
D'INSTANYL® (fentanyl), SPRAY NASAL

A noter qu'il est possible que certaines données ont évolué entre le moment de la rédaction du compte-rendu et l'octroi de l'AMM d'Instanyl® par la Commission européenne le 20 juillet 2009

Monsieur Krakowski présente un conflit d'intérêts majeur pour ce dossier et, en conséquence a quitté la salle lors de l'examen de ce point et a été suppléé par Madame Colin.

En janvier 2008, les laboratoires Nycomed ont déposé auprès de l'EMA, une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la spécialité INSTANYL® (citrate de fentanyl), spray nasal selon une procédure centralisée (France rapporteur/ Allemagne co-rapporteur).

L'évaluation du dossier a été confiée aux CEIP de Caen et de Nancy.

1. Présentation du dossier

Indications thérapeutiques

INSTANYL® est indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez des patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïdes pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Présentation

INSTANYL® se présente sous la forme d'un spray nasal contenant une solution isotonique et tamponnée de citrate de fentanyl.

Trois concentrations sont proposées :

- 0,5 mg/ml de fentanyl (0,785 mg/ml citrate de fentanyl)
- 1 mg/ml de fentanyl (1,570 mg/ml citrate de fentanyl)
- 2 mg/ml de fentanyl (3,140 mg/ml citrate de fentanyl)

Développement galénique et conditionnement

INSTANYL® est conditionné dans des flacons en verre brun de type I de 10 ml, muni d'une pompe doseuse, d'un embout nasal délivrant des bouffées de 100 µl et d'un bouchon de protection.

La formulation est celle d'une solution isotonique, tamponnée à pH 6,5, choisie pour minimiser l'irritation nasale et assurer la stabilité du principe actif.

Le nombre de doses délivrées est de 8, 20 ou 40 doses. Les volumes de remplissage sont respectivement de 3,3 ml/ 4,5 ml et 6,5 ml.

Le flacon ne disposant pas d'un bouchon de sécurité, est placé dans un deuxième contenant résistant à une ouverture par un enfant.

La couleur de l'emballage diffère selon la concentration et le nombre de doses.

La conception de la pompe permet de protéger de la contamination microbienne et ne rend pas nécessaire l'addition de conservateur.

Le tableau ci-dessous présente le contenu en fentanyl par flacon en fonction de la concentration et du nombre de doses :

	0,5 mg/ml	1 mg/ml	2 mg/ml
8 doses (3,3 ml) Limites de remplissage de la solution : 2,8 ml-3,8 ml	Teneur en fentanyl 1,4 mg – 1,9 mg	Teneur en fentanyl 2,8 mg – 3,8 mg	Teneur en fentanyl 5,6 mg – 7,6 mg
20 doses (4,5 ml) Limites de remplissage de la solution : 4,1 ml-5,1 ml	2,05 mg – 2,55 mg	4,1 mg – 5,1 mg	8,2 mg- 10,2 mg
40 doses (6,5 ml) Limites de remplissage de la solution : 6,1 ml-7,1 ml	3,05 mg – 3,55 mg	6,1 mg – 7,1 mg	12,2 mg – 14,2 mg

Amorçage

La dose est correcte après la troisième ou quatrième pulvérisation. Si l'appareillage n'est pas utilisé pendant sept jours, un nouvel amorçage est nécessaire.

Le laboratoire ne fournit pas d'informations sur le devenir des premières doses.

Remarque : un flacon sur dix est cassé lors du test de chute de un mètre.

Pharmacocinétique

Le fentanyl est hautement lipophile. Par voie nasale, la biodisponibilité est d'environ 89%. L'absorption est très rapide. Des doses de 50 à 200 µg par voie nasale donnent des concentrations de 0,35 à 1,2 ng/ml.

L'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps est sensiblement identique à celle obtenue après administration intraveineuse de fentanyl.

Posologie et mode d'administration

Afin de réduire au minimum les risques d'effets indésirables liés aux opioïdes et de déterminer la dose la plus efficace adaptée à un patient, il est indispensable que les patients soient étroitement surveillés par des professionnels de santé durant la période de titration.

Titration

Avant de déterminer la posologie chez un patient, il est nécessaire de s'assurer que ses douleurs chroniques sont contrôlées par un traitement opioïde de fond et qu'il ne présente pas plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour.

Dose test

Avant que l'étape de titration ne soit initiée, le patient doit recevoir une dose test de 100 µg (1 pulvérisation de 50 µg dans chaque narine). Cette administration doit se faire au cabinet d'un médecin. Le patient doit être surveillé pendant un minimum d'une heure.

Si le patient ne développe pas de dépression respiratoire ou d'autres effets indésirables tels qu'une somnolence intolérable, des vertiges ou des nausées, l'étape de titration se déroule au domicile du patient.

Si le patient manifeste des effets indésirables suite à l'administration de la dose test, la dose initiale de titration (une pulvérisation de 50 µg dans chaque narine) doit être administrée chez le médecin. Elle ne peut être administrée qu'au minimum 24 heures après la dose test.

Titration

La dose initiale doit être de 50 µg avec augmentation de la posologie, si nécessaire, conformément à la gamme de dosages disponibles (50 µg, 100 µg et 200 µg).

En cas d'absence d'analgésie après la première administration, il faut administrer une seconde pulvérisation du même dosage dans l'autre narine après un délai minimum de dix minutes. Pas plus de deux pulvérisations ne peuvent être utilisées pour traiter un accès douloureux.

Les patients seront suivis attentivement jusqu'à l'établissement d'une dose efficace.

Dose efficace

La dose efficace est établie quand le traitement de trois des quatre accès douloureux paroxystiques est réalisé par une ou deux pulvérisations de la même dose avec des effets indésirables acceptables. Si deux traitements successifs avec une dose donnée ne sont pas efficaces, le patient devra administrer la dose supérieure. Lorsque dans deux des quatre accès paroxystiques, l'effet antalgique est obtenu après une seconde pulvérisation, le médecin doit envisager d'augmenter la posologie.

Traitement d'entretien

Les patients doivent utiliser la dose efficace établie lors de la titration.

Si l'effet antalgique est insuffisant, une deuxième pulvérisation peut être effectuée, dans l'autre narine, au moins dix minutes après. Pas plus de quatre accès douloureux paroxystiques ne doivent être traités par jour.

Réajustement de la dose

Si les patients présentent plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour pendant plus de quatre jours consécutifs, il peut être nécessaire de réévaluer la posologie du traitement opioïde de fond. Si celle-ci est augmentée, la dose utilisée pour traiter les accès douloureux paroxystiques doit également être réajustée.

Tout réajustement de la posologie du traitement analgésique doit impérativement être surveillé par un médecin.

Arrêt du traitement

Chez des patients poursuivant leur traitement analgésique opioïde de fond, le traitement peut généralement être immédiatement arrêté lorsqu'il n'est plus nécessaire.

En revanche, en cas de suspension de la totalité du traitement opioïde, le protocole d'arrêt progressif des opioïdes doit tenir compte de la posologie pour éviter l'apparition des symptômes d'un sevrage brutal.

Efficacité clinique : résumé des données fournies par le laboratoire Nycomed

La démonstration de l'efficacité clinique repose sur trois études :

1. *Etude FT-017 : étude randomisée en double aveugle chez 178 patients cancéreux recevant un traitement opiacé de fond, visant à évaluer l'efficacité de trois doses (50 µg/100µg/200µg) versus placebo*

L'effet maximal ressenti est apparu entre 30 et 60 minutes. L'efficacité d'Instanyl® a été trouvée supérieure au placebo à 10 et 60 minutes. Un tiers des 977 ADP traités n'a nécessité, ni une deuxième administration, ni un médicament de secours (versus 22% sur 322 ADP traités avec du placebo)

- *Etude FT-018 : étude d'efficacité réalisée sur 135 patients qui ont participé à l'étude FT-017, comprenant trois phases dont une phase de suivi à long terme*

Parmi les 752 ADP traités avec Instanyl®, 36% des épisodes douloureux n'ont pas nécessité la prise d'une deuxième bouffée, ni la prise d'un médicament supplémentaire (versus 14% des 246 ADP traités avec le placebo). La proportion d'ADP qui a nécessité une deuxième bouffée ou un médicament supplémentaire ne diffère pas significativement en fonction de la dose administrée. L'intervalle de temps pour mettre en œuvre un médicament supplémentaire est en moyenne de 20 à 40 minutes.

- *Etude FT-001 : étude randomisée en double aveugle chez 24 patients souffrant d'une douleur post-opératoire, visant à évaluer l'efficacité de 4 doses (75µg/100µg/150µg/200µg) de fentanyl (fentanyl intranasal versus placebo IV et fentanyl IV versus placebo intranasal)*

Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les voies intranasale et intraveineuse dans le soulagement de la douleur durant une période de 4 heures. La durée moyenne de l'effet est respectivement de 56 et 59 minutes en intranasal et en intraveineux.

Le temps de début de soulagement a été de 7 minutes en intranasal et de 2 minutes en intraveineux. Dans les deux cas, l'intensité du soulagement a été proportionnelle à la dose.

2. Conclusions des rapporteurs

Instanyl® semble être un médicament très adapté au traitement des ADP chez les patients cancéreux déjà traités par un opioïde comme de traitement de fond.

Cependant, compte tenu des risques toxiques, d'abus, d'usage détourné, les rapporteurs estiment que le conditionnement proposé n'est pas sécurisé, ni pour le patient, ni pour son entourage :

1. La quantité de fentanyl contenue dans les flacons, quelle que soit la concentration de fentanyl et le nombre de doses par flacons, correspond à une quantité potentiellement mortelle. Le développement d'un spray monodose pourrait être envisagé avec la possibilité d'adapter des ampoules unitaires munies d'un embout nasal sur le dispositif.
2. Etant donné que le nombre d'ADP journalier traité ne doit pas être supérieur à 4 et que la dose létale du fentanyl chez un sujet naïf est voisine de 1 à 2 milligrammes, les rapporteurs demandent au laboratoire de ne commercialiser que les sprays de faible volume correspondant à 8 doses.
3. Le dispositif ne doit également permettre la délivrance de bouffées qu'à des intervalles de temps définis et ainsi se bloquer si le patient essaye de s'administrer plus de deux bouffées d'affilée.
4. Compte tenu du risque d'intoxication accidentelle chez l'Enfant, un système de verrouillage sur le flacon devrait être mis en place. Par ailleurs, il est demandé au laboratoire des informations complémentaires sur la résistance de l'emballage.
5. Compte tenu de la quantité potentiellement mortelle de fentanyl présente dans les flacons, et du fait de l'utilisation d'INSTANYL® en ambulatoire, le circuit de récupération des sprays usagés doit être sécurisé, avec l'obligation de les récupérer dans un container spécifique par les pharmacies.

De plus, le Résumé des Caractéristiques du Produit doit être modifié.

- La quantité de fentanyl contenue dans les sprays doit être mentionnée,
- Dans la rubrique « Contre-indications », il est important d'ajouter les patients qui présentent des conduites addictives,
- La recherche d'antécédents d'addiction doit figurer dans la rubrique « Mise en garde et précautions d'emploi »,
- Dans la rubrique « Conduite et utilisation de machine », il est nécessaire de préciser le délai après lequel le patient peut conduire un véhicule ou manœuvrer une machine. Un délai de 4 heures est proposé.

Dans le cadre du Plan de Gestion des Risques, le plan de pharmacovigilance repose essentiellement sur la pharmacovigilance réglementaire avec la transmission des cas graves et l'élaboration des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSURs). Il semble nécessaire que des mesures de minimisation soient proposées par le Laboratoire, telles que l'élaboration d'un matériel d'éducation destiné aux patients et aux professionnels de santé afin de les sensibiliser aux différents risques évoqués ci-dessus.

Commentaires de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes

Les services de l'Afssaps informent les membres que ce dossier a été confié également à un expert galéniste en vue de son examen par le Groupe de travail « Recommandations galéniques et prévention du détournement des médicaments ».

Les conclusions de cet expert rejoignent celles de la CNSP.

En plus de celles-ci, l'expert galéniste précise que :

- **Le laboratoire ne fournit pas d'information relative à l'inviolabilité du dispositif d'administration (flacon + pompe).**
- **La pompe et le dispositif de pulvérisation ne sont pas suffisamment décrits. Un échantillon doit être demandé au Laboratoire.**
- **La quantité de solution dans le flacon est supérieure à celle correspondant au nombre de doses indiqué sur l'étiquetage.**
- **La préparation est isotonique et de pH 6 : elle peut aisément être injectée par voie intraveineuse.**

- Pour administrer une dose correcte, un amorçage de la pompe est nécessaire. Deux ou trois pulvérisations sont nécessaires.

La Commission comprend l'intérêt et le besoin thérapeutique lié à cette nouvelle forme galénique.

Cependant, elle tient à rappeler que le fentanyl est 80 à 100 fois plus puissant que la morphine.

La Commission met en exergue le risque de l'utilisation d'Instanyl® dans le cadre de la soumission chimique.

Le risque de dérive de l'utilisation d'Instanyl® en dehors des recommandations de l'AMM est également souligné. Il est important de sensibiliser les professionnels de santé sur les risques encourus en cas de mauvaise utilisation et de les mettre en garde sur les risques de pharmacodépendance et d'abus chez les patients non cancéreux.

Avis de la CNSP

A l'unanimité des membres présents, les membres de la CNSP considèrent que le conditionnement proposé n'est absolument pas sécurisé, ni pour le patient, ni pour son entourage.

En conséquence, la Commission propose l'application des mesures suivantes :

- La modification du conditionnement (contenant et contenu) afin de rendre inviolable les flacons et de limiter la quantité totale et résiduelle de fentanyl.
- La modification de l'information en ajoutant dans la rubrique « Mise en garde et précautions d'emploi », les risques d'utilisation d'Instanyl® en dehors des recommandations de l'AMM en raison de sa rapidité d'action et de sa grande facilité d'emploi.
- La sécurisation, au niveau européen, du circuit de récupération des sprays usagés et non usagés en rendant obligatoire leur retour systématique à la pharmacie d'officine dans un container spécifique.
- Le renforcement du PGR d'Instanyl® via l'élaboration d'un matériel d'éducation visant à sensibiliser les professionnels de santé sur les risques liés à cette nouvelle forme galénique, notamment en cas d'utilisation hors AMM d'INSTANYL® (en particulier dans le traitement des douleurs non cancéreuses) ou d'utilisation détournée (en particulier à des fins criminelles).

La CNSP a souhaité également qu'une réflexion générale pour rendre insoluble les solutions résiduelles après usage, par l'ajout d'un agent chimique, soit engagée.

Un échantillon du dispositif et de l'emballage « child-proof » est demandé afin de tester l'invulnérabilité du dispositif et la résistance de l'emballage externe.