



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 14 SEPTEMBRE 2022

*sufentanil*  
DZUVEO 30 µg, comprimé sublingual

Première évaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs, en soins post-opératoires ou en service d'urgence

#### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des douleurs aiguës modérées à sévères

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge actuelle des douleurs aiguës modérées à sévères repose sur une approche multimodale de l'analgésie qui consiste à associer des molécules et des techniques ayant des mécanismes d'action différents et complémentaires, afin d'améliorer l'analgésie et de réduire les risques d'effets indésirables, notamment en réduisant la consommation d'opioïdes.

#### Place du médicament

DZUVEO doit être administré par un professionnel de santé dans un environnement sous surveillance médicale. Cet environnement doit disposer de l'équipement nécessaire et d'un personnel formé pour identifier et gérer une dépression respiratoire morphinique. Ce médicament ne doit pas être utilisé durant plus de 48 heures.

DZUVEO est à réserver au traitement des douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs, en soins post-opératoires ou en service d'urgence, chez des patients pouvant bénéficier d'une surveillance rapprochée.

<b>Motif de l'examen</b>	Inscription
<b>Indication concernée</b>	Indiqué chez l'adulte dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs, en soins post-opératoires ou en service d'urgence</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de l'efficacité versus placebo du sufentanil 30 µg, comprimé sublingual dans la douleur aiguë modérée à sévère post-opératoire,</li> </ul> <p>mais eu égard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- à l'absence d'étude contrôlée versus comparateur(s) actif(s),</li> <li>- aux incertitudes sur la transposabilité à la pratique clinique des résultats des études,</li> <li>- au besoin médical couvert par les traitements antalgiques disponibles,</li> <li>- au profil de tolérance des opioïdes forts,</li> <li>- et la volonté de privilégier une analgésie contrôlée par le patient dans de nombreuses situations cliniques,</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que <b>DZUVEO 30 µg, comprimé sublingual n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs aiguës modérées à sévères.</b></p>
<b>ISP</b>	DZUVEO n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	La prise en charge actuelle des douleurs aiguës repose sur une approche multimodale de l'analgésie. DZUVEO est à réserver au traitement des douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs, en soins post-opératoires ou en service d'urgence, chez des patients pouvant bénéficier d'une surveillance rapprochée.
<b>Population cible</b>	La population qui bénéficierait d'un traitement antalgique opioïde fort en milieu hospitalier peut être estimée à environ 200 000 patients, dans 50% des cas pour des douleurs aiguës. Compte tenu de l'existence des différents protocoles chirurgicaux, des différentes situations rencontrées en médecine d'urgence, la population des patients susceptibles de bénéficier de DZUVEO 30 µg, comprimé sublingual est plus restreinte et reste à déterminer.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de DZUVEO (sufentanil) 30 µg, comprimé sublingual conditionné dans un applicateur unidose à usage unique, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères de l'adulte. DZUVEO a obtenu l'AMM dans l'indication le 26 juin 2018 (procédure centralisée).

Cette spécialité est un médicament hybride de la spécialité de référence SUFENTA FORTE 0,05 mg/ml, solution injectable enregistrée aux Pays-Bas le 22 juin 1982 (procédure nationale)<sup>1</sup>. Ces deux spécialités diffèrent par leur indication, leur forme pharmaceutique et leur voie d'administration.

En France, ZALVISO (sufentanil) 15 µg, comprimé sublingual<sup>2</sup> en cartouches de 40 unités (B/1, B/10, B/20), est inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans le traitement des « douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères » de l'adulte depuis le 28 avril 2016. Dans son avis du 17 février 2016<sup>3</sup>, la Commission avait octroyé à ZALVISO 15 µg, comprimé sublingual un service médical rendu important dans cette indication. La spécialité a été déclarée en arrêt de commercialisation le 12 mai 2021.

## 02 INDICATIONS

---

**« Dzuveo est indiqué chez l'adulte dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères ».**

## 03 POSOLOGIE

---

« Dzuveo doit uniquement être administré par un professionnel de santé dans un environnement sous surveillance médicale. Cet environnement doit disposer de l'équipement nécessaire et d'un personnel formé pour identifier et gérer une hypoventilation, ainsi que pour administrer un supplément d'oxygène et des antagonistes des opioïdes comme la naloxone. Dzuveo doit être prescrit et administré uniquement par des professionnels de la santé expérimentés dans la prise en charge des traitements par opioïdes, en particulier la gestion des effets indésirables des opioïdes tels que la dépression respiratoire (voir rubrique 4.4 du RCP).

### Posologie

Dzuveo est fourni dans un applicateur jetable à dose unique et doit être administré par un professionnel de santé selon les besoins du patient, mais pas plus d'une fois par heure, soit une dose maximale de 720 microgrammes par jour. Dzuveo doit être réadministré plus fréquemment aux patients dont la douleur est plus forte une heure après le début du traitement par sufentanil qu'aux patients dont la douleur a diminué une heure après.

Dzuveo ne doit pas être utilisé pendant une durée de plus de 48 heures.

### *Patients âgés*

Aucun ajustement particulier de dose n'est nécessaire chez les patients âgés. Toutefois, les patients âgés doivent être étroitement surveillés afin de déceler d'éventuels effets indésirables liés au sufentanil (voir rubrique 5.2 du RCP).

---

<sup>1</sup> Les indications de la spécialité chez l'adulte sont les suivantes : "intravenous pain management for surgical procedures under general anaesthesia ; post-operative epidural pain management (including caesarean section) ; epidural analgesia combined with bupivacaine during contractions and delivery."

<sup>2</sup> ZALVISO 15 µg, comprimé sublingual doit être auto-administrés par le patient. Le dispositif d'administration est conçu pour délivrer un seul comprimé sublingual à la demande du patient, avec un intervalle minimum de 20 minutes entre les doses (intervalle de verrouillage) et pendant une période maximale de 72 heures.

<sup>3</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14756\\_ZALVISO\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT14756.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14756_ZALVISO_PIC_INS_Avis2_CT14756.pdf)

### *Insuffisance hépatique ou rénale*

Le sufentanil doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère ou une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.4 du RCP).

### *Population pédiatrique*

La tolérance et l'efficacité du sufentanil chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Pour usage par voie sublinguale uniquement.

Dzuevo doit uniquement être administré par un professionnel de santé à l'aide d'un applicateur jetable à dose unique (voir rubrique 6.6 du RCP). L'applicateur sert à aider le professionnel de la santé à placer le comprimé sous la langue, lorsque le patient le demande, selon ses besoins, en respectant un minimum d'une heure entre chaque dose.

Le comprimé sublingual administré doit se dissoudre sous la langue, et ne doit pas être mâché ni avalé. En cas d'ingestion la biodisponibilité orale de Dzuevo n'est que de 9 %, correspondant alors à une dose subthérapeutique. Il est recommandé aux patients de ne pas manger ou boire et de parler le moins possible au cours des 10 minutes suivant chaque administration d'un comprimé sublingual contenant 30 microgrammes de sufentanil. En cas de sécheresse importante de la bouche, le patient peut sucer un glaçon. Certains excipients insolubles du comprimé peuvent rester dans la bouche après la dissolution complète ; cela est normal et ne signifie pas que le patient n'a pas absorbé suffisamment de sufentanil.

## ► **Propriétés pharmacodynamiques/pharmacocinétiques**

### Mécanisme d'action

Le sufentanil est un opioïde de synthèse possédant les propriétés pharmacologiques d'un agoniste complet des récepteurs  $\mu$ . Le sufentanil est un analgésique morphinomimétique très puissant (7 à 10 fois plus puissant que le fentanyl chez l'homme). La forte lipophilie du sufentanil permet de l'administrer par voie sublinguale et d'obtenir une survenue rapide de l'effet analgésique.

### Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne après administration sublinguale unique de sufentanil en comprimés était de 53 % comparé à une perfusion intraveineuse d'une minute de la même dose. Les concentrations maximales de sufentanil sont atteintes approximativement 60 minutes après une dose unique ; cette durée est raccourcie à environ 40 minutes après des doses répétées toutes les heures. Lorsque Dzuevo a été administré toutes les heures, les concentrations plasmatiques de l'état d'équilibre étaient atteintes après 7 doses.

### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

La durée clinique de l'analgésie qui suit l'administration de Dzuevo est largement déterminée par le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique en sufentanil passe de la C<sub>max</sub> à 50 % de la C<sub>max</sub> après arrêt des doses (demi-vie contextuelle ou CST<sub>1/2</sub>) plutôt que par la demi-vie d'élimination terminale. Après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples toutes les heures pendant 12 heures, la CST<sub>1/2</sub> médiane restait de 2,3 heures (CST<sub>1/2</sub> de 0,1 heure après sufenta iv).

## 04 BESOIN MEDICAL

La douleur aiguë est adaptative en ce sens qu'elle a une fonction d'alerte et de sauvegarde de l'intégrité de l'organisme. Elle est de courte durée (généralement quelques semaines au maximum) et diminue avec la guérison de la blessure ou de la maladie sous-jacente. Le traitement rapide et efficace des douleurs aiguës, notamment post-opératoires et traumatiques, a un impact immédiat sur le confort du patient et réduit les morbidités périopératoires et péritraumatiques. Ce traitement est également un facteur de prévention du développement de la douleur chronique.<sup>4</sup>

La classification OMS des antalgiques par paliers, élaborée dans le cadre de la prise en charge de la douleur d'origine cancéreuse, repose sur l'intensité de la douleur et l'efficacité présumée du médicament.<sup>5</sup> L'Association internationale pour l'étude de la douleur a proposé en 2010<sup>6</sup> une classification des antalgiques en fonction de leur mécanisme d'action. Adaptée en France par Bertin en 2012<sup>7</sup>, cette classification distingue :

- les antalgiques antinociceptifs (douleurs nociceptives)
  - non-opioïdes (paracétamol, AINS)
  - opioïdes (morphine, oxycodone, hydromorphone, fentanyl)
  - cannabinoïdes
- les anti-hyperalgésiques (douleurs neuropathiques centrales ou autres situations hyperalgiques)
  - antagonistes des récepteurs NMDA-acide N-méthyl D-aspartique (kétamine)
  - antiépileptiques gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline, lamotrigine)
  - néfopam
- les modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs (douleurs neuropathiques)
  - antidépresseurs tricycliques
  - inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
- les modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique (douleurs neuropathiques périphériques)
  - anesthésiques locaux (lidocaïne, capsaïcine)
  - carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate
- les antalgiques à effets mixtes : antalgique antinociceptif et modulateur des contrôles inhibiteurs ou excitateurs descendants (douleurs nociceptives et neuropathiques)
  - tramadol
  - tapentadol

Le retrait des associations paracétamol/dextropropoxyphène<sup>8</sup> (décision de la Commission européenne du 14 juin 2010) a conduit en 2011<sup>9</sup> à revoir les recommandations de prise en charge des douleurs aiguës nociceptives non cancéreuses de l'adulte : paracétamol à dose optimale pour les douleurs légères à modérées<sup>10</sup>, AINS en cure courte (en l'absence de contre-indication) ou opioïde faible pour les douleurs modérées à intenses, opioïde faible ou opioïde fort pour les douleurs intenses, selon l'urgence à obtenir un soulagement et le contexte clinique.

Selon les recommandations de la HAS de mars 2022 sur le bon usage des médicaments antalgiques opioïdes dans la douleur aiguë d'origine non cancéreuse, chez les patients ambulatoires naïfs

<sup>4</sup> SFETD. Livre blanc de la douleur 2017. Etat des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen. [https://www.sfetd-douleur.org/wpcontent/uploads/2019/09/livre\\_blanc-2017-10-24.pdf](https://www.sfetd-douleur.org/wpcontent/uploads/2019/09/livre_blanc-2017-10-24.pdf)

<sup>5</sup> Traitement de la douleur cancéreuse. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la Santé; 1987 et 1997

<sup>6</sup> Lussier D et al. Toward a rational taxonomy of analgesic treatments. IASP 2010 :27-40.

<sup>7</sup> Bertin P. Nouvelle classification des antalgiques, au service d'une optimisation de la prise en charge thérapeutique de la douleur. Douleurs 2012; 13(S1):A31. D'après D. Lussier et P. Beaulieu (IASP Press, Pharmacology of Pain, 2010).

<sup>8</sup> Le DXP, principalement prescrit dans le traitement de la douleur en rhumatologie, des douleurs dentaires, des douleurs post-chirurgicales, post-traumatiques et des algodystrophies figurait parmi les antalgiques disponibles les plus prescrits. Cette prescription correspondait à une douleur aiguë avec une durée de traitement inférieure à 5 jours dans la majorité des cas. Selon la spécialité médicale, 10 à 31% des praticiens prescrivait le DXP sur une durée supérieure à 5 jours.

<sup>9</sup> AFSSAPS/SFETD/SFR. Mise au point - Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses.

[https://archiveansm.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf](https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf)

<sup>10</sup> L'intensité de la douleur est évaluée par le patient sur une échelle d'auto-évaluation validée [échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique (EN) ou échelle verbale simple (EVS)]. La douleur est dite modérée lorsqu'elle est cotée  $\geq 4$  sur une échelle de 0 à 10 (cm),  $\geq 40$  sur une échelle de 0 à 100 (mm) ou  $\geq 2$  sur l'échelle verbale simple de 0 à 4.

d'opioïdes, les médicaments antalgiques opioïdes sont indiqués pour le traitement des douleurs aiguës sévères.<sup>11</sup>

Dans l'analgésie en structure d'urgence<sup>12</sup> chez le patient en ventilation spontanée, les techniques d'anesthésie locale et/ou loco régionale doivent être utilisées lorsqu'elles sont indiquées et réalisables. Pour l'analgésie par voie générale, il faut traiter les douleurs faibles à modérées par des antalgiques de palier I ou II, utilisés seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques ; l'utilisation du MEOPA en traumatologie légère et pour les douleurs induites par les soins est recommandée ; le recours aux morphiniques intraveineux en titration, seuls ou dans le cadre d'une analgésie multimodale est préconisé d'emblée pour les douleurs aiguës intenses (EVA  $\geq$  60 mm ou EN  $\geq$  6). Il est recommandé d'initier le relais analgésique après la titration morphinique avant la récurrence douloureuse. Il est proposé un protocole de relais basé sur l'estimation du potentiel évolutif douloureux de la pathologie et sur l'efficacité des antalgiques utilisés. Si un relais morphinique est envisagé, les experts proposent de privilégier l'administration contrôlée par le patient de morphine.

Une revue systématique des recommandations<sup>13</sup> sur la prescription d'opiacés dans la douleur aiguë d'origine non cancéreuse chez l'adulte hospitalisé préconise de limiter l'utilisation des opioïdes aux patients souffrant de douleurs intenses, aux patients souffrant de douleurs modérées n'ayant pas répondu au traitement par des non opioïdes ou lorsque le traitement par des non opioïdes est contre-indiqué ou prévu comme étant inefficace. Il est préconisé d'utiliser la dose d'opioïde efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible et d'utiliser des formulations à libération immédiate en évitant de commencer à utiliser des formulations à longue durée d'action ou à libération prolongée pour le traitement de la douleur aiguë. Il est recommandé d'utiliser la voie d'administration orale dans la mesure du possible. Pour la douleur post-opératoire, les sociétés savantes préconisent l'utilisation d'une analgésie multimodale, associée à une épargne des médicaments antalgiques opioïdes en favorisant les médicaments antalgiques non opioïdes et les techniques d'anesthésie loco régionales ou les mesures non médicamenteuses.

Améliorer le confort de tous ces patients est une évidence éthique indiscutable et le moyen de faciliter leur prise en charge diagnostique et thérapeutique.

**Le besoin médical est actuellement couvert par les antalgiques et anesthésiques disponibles.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Le principe actif de DZUVEO est le sufentanil, analgésique morphinomimétique très puissant. La puissance antalgique du sufentanil est 7 à 10 fois plus élevée que celle du fentanyl et 500 à 1000 fois plus élevée que celle de la morphine (par voie orale). La liste des comparateurs de DZUVEO a été établie dans le champ de l'indication de l'AMM « douleurs aiguës modérées à sévères de l'adulte » (cf. paragraphe 5.1.1), mais les comparateurs cliniquement pertinents de la spécialité sont les antalgiques de palier III utilisés dans les douleurs aiguës intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau inférieur (cf. paragraphe 5.1.2).

<sup>11</sup> Bon usage des opioïdes HAS 10 mars 2022. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/argu\\_opioides.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/argu_opioides.pdf)

<sup>12</sup> SFAR-SFMU 2010. Recommandations formalisées d'experts. Sédation et analgésie en structure d'urgence Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, *et al.* Sédation et analgésie en structure d'urgence. (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). Ann Fr Anesth Reanim 2010;29:934-949.

<sup>13</sup> Society of Hospital Medicine, Herzig SJ, Mosher HJ, Calcaterra SL, Jena AB, Nuckols TK. Improving the safety of opioid use for acute noncancer pain in hospitalized adults: a consensus statement from the Society of Hospital Medicine. J Hosp Med 2018;13(4):263-71.

## 05.1 Médicaments

### 5.1.1 Antalgiques utilisés dans l'indication de DZUVEO 30 µg, comprimé sublingual « douleurs aiguës modérées à sévères »

#### ▶ Les antalgiques non opioïdes antalgiques (palier I) : paracétamol, AINS

#### ▶ Les antalgiques opioïdes faibles associés ou non (palier II)

Ces antalgiques sont indiqués dans les douleurs modérées à sévères (voir intenses) ou ne répondant pas à un antalgique non opioïde seul :

- Opioïde seul : tramadol
- Associations fixes comportant un opioïde faible :
  - ✓ codéine ou tramadol / AINS
  - ✓ codéine ou tramadol / paracétamol / ± caféine
  - ✓ opium / paracétamol / ± caféine
  - ✓ codéine / aspirine / ± paracétamol ou caféine

### 5.1.2 Antalgiques utilisés dans les douleurs aiguës intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau inférieur

Les opioïdes de palier III sont utilisés dans les douleurs aiguës intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau inférieur. Ces médicaments ont également une AMM dans les douleurs chroniques ; les niveaux de SMR figurant dans le tableau 2 correspondent à l'indication de ces produits dans les douleurs aiguës.

#### Antalgiques de palier III utilisés dans les douleurs aiguës intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau inférieur

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR / ASMR Douleurs d'origine cancéreuse
<b>Morphine</b>			
<b>ACTISKENAN gélule</b> (sulfate de morphine) <i>Bristol-Myers Squibb</i> Adulte et l'enfant de plus de 6 mois	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	03/06/2015 RI Réévaluation mars 2014	Important dans la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathique persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques.

<b>SEVREDOL comprimé</b> (sulfate de morphine) <i>Mundipharma</i> Adulte et enfant de plus de 6 ans		07/09/2016 RI Réévaluation mars 2014	Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires), et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathique.
<b>ORAMORPH solution buvable</b> (sulfate de morphine) <i>L. Molteni &amp; C. dei F.lli Alitti SpA</i> Adulte et enfant de plus de 6 mois		01/12/2010 RI Réévaluation mars 2014	Important
<b>MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER injectable</b> (sulfate de morphine) <i>Chaix et Du Marais</i> Adulte et enfant	1 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. 50 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.	06/04/2016 RI Réévaluation mars 2014	Important
<b>MORPHINE AGUETTANT injectable</b> (chlorhydrate de morphine) <i>Aguettant</i> Adulte et enfant	0,1, 1, 10, 20 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible 40 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.	07/09/2016 RI Réévaluation mars 2014	Important
<b>MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER injectable</b> (chlorhydrate de morphine) <i>Chaix et Du Marais</i>	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	06/04/2016 RI Réévaluation mars 2014	Important
<b>MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN injectable</b> (chlorhydrate de morphine) <i>Renaudin</i> Adulte et enfant	1, 10, 20 mg/ml : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. 40 mg/ml : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.	13/06/2018 RI Réévaluation mars 2014	Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires), et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathique.
<b>MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER injectable</b> (chlorhydrate de morphine) <i>Cooper</i> Adulte et enfant	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	20/04/2016 RI Réévaluation mars 2014	Important

Oxycodone			
<b>OXYNORM sol. inj., gélule, sol. buv.</b> <b>OXYNORMORO cp</b> (oxycodone) <i>Mundipharma</i> <b>et génériques</b> Adulte	Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.	RI 30/05/2018	Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires), et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathique. (cf. réévaluation dans les autres situations)
Fentanyl			
<b>Groupe générique du FENTANYL</b> <b>solution Injectable (IV et péridurale)</b> (fentanyl) <i>Reaudin, Mylan, Teva, Zentiva, Sandoz, Panpharma, Dakota Pharma, Janssen</i> Adulte  <b>Non utilisé en France</b>	Le fentanyl est un analgésique central réservé à l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée. Il est utilisé dans les protocoles de neuroleptanalgie, d'anesthésie générale balancée et d'anesthésie analgésique à doses élevées.  Le fentanyl peut également être utilisé : en analgésie post-opératoire exclusivement chez les patients soumis à une surveillance médicale intensive (unité de soins intensifs, salle de réveil) ; par voie péridurale, soit de façon isolée, soit en association aux anesthésiques locaux.	30/08/2000	Important
		05/09/2001	Important

RI : Renouvellement d'inscription

## ▮ Autres comparateurs

- **Mélange équimoléculaire oxygène-prot oxyde d'azote (MEOPA)**
- **Anesthésiques par voie iv ou inhalée :**
  - ✓ Kétamine, solution injectable est un anesthésique utilisé en périopératoire pour diminuer la douleur et la consommation d'opioïdes post-opératoires. Son utilisation s'effectue aussi, hors AMM, dans la prise en charge des douleurs aux urgences et des douleurs neuropathiques chroniques rebelles.<sup>14</sup>
  - ✓ ESKETAMINE IDD, solution injectable pour perfusion - *International Drug Development* - non inscrit  
 Avis d'inscription remboursement collectivités du 21 juillet 2021 - SMR important dans :
    - Induction et maintien de l'anesthésie générale, comme seul anesthésique ou en association avec des hypnotiques
    - Anesthésie et soulagement de la douleur (analgésie) en médecine d'urgence
    - Contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle (intubation).

<sup>14</sup> Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) - Comité douleur - ALR. Mise au point sur l'utilisation de la KETAMINE. 8 oct 2018. <https://sfar.org/mise-au-point-sur-lutilisation-de-la-ketamine/>

- ✓ PENTHROX 3 mL, liquide pour inhalation par vapeur (méthoxyflurane) - *Centre spécialités pharmaceutiques* - Soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients. Avis d'inscription 30/11/2016 (SMR modéré)
- **néfopam** - ACUPAN 20 mg/2 ml, solution injectable - *Biocodex* - indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires. Avis de renouvellement 09/11/2016 (SMR important).

#### ► Ne sont pas considérés comme des comparateurs

- ZALVISO 15 µg (sufentanil), comprimé sublingual (cartouche de 40 cps) - *Grünenthal* - indiqué chez l'adulte dans le traitement des douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères. Avis d'Inscription 17/02/2016 (SMR Important, ASMR V) - Inscrit collectivités le 28/04/2016 - Arrêt de commercialisation déclarée le 12/05/2021.
- ACTIQ, ABSTRAL, RECIVIT, EFFENTORA, comprimés, BREAKYL, film orodispersible, INSTANYL, PECFENT sol. pour pulvérisation nasale (fentanyl) - indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse - Renouvellement d'inscription 2015 (SMR important).
- SUFENTA 10 µg /2 ml, 250 µg /5 ml, 50 µg /10ml, solution injectable (I.V. ou péridurale) et génériques (sufentanil) - *Janssen cilag* - Inscription collectivités 07/06/1992 (SMR important) - Analgésique central réservé à l'anesthésie-réanimation, le sufentanil peut être utilisé dans les indications suivantes :
  - en tant qu'analgésique d'appoint au cours de l'entretien d'une anesthésie générale balancée de moyenne ou longue durée en association à un hypnotique et (ou) un agent anesthésique volatil et un agent myorelaxant ;
  - en tant qu'agent anesthésique principal pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie analgésique, avec 100 % d'oxygène, au cours d'interventions chirurgicales majeures telle que la chirurgie cardio-vasculaire ;
  - en administration péridurale, en dose unique ou répétée ou en perfusion, seul ou en association avec un anesthésique local pour l'analgésie chirurgicale, obstétricale ou post-opératoire ;
  - en sédation prolongée en unité de soins intensifs ou en réanimation, de patients ventilés.
- PALEXIA 4 mg/ml, 20 mg/ml, solution buvable (tapentadol), *Grünenthal* - indiqué dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes. Inscrit collectivités le 01/04/2020 (SMR important chez l'enfant, faible chez l'adulte) - Non commercialisé en France
- Analgésiques opioïdes (agonistes-antagonistes des récepteurs morphiniques) indiqués dans les douleurs intenses et/ou rebelles :
  - ✓ TEMGESIC, cp sublingual, sol. inj (buprénorphine) - *Indivior* - Douleurs intenses, en particulier douleurs post-opératoires, douleurs néoplasiques
  - ✓ NALBUPHINE RENAUDIN, NALBUPHINE SERB, solution injectable (nalbuphine) - Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Mesures antalgiques non médicamenteuses : moyens physiques (immobilisation, thérapie thermique...) ; approche psychologique

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de DZUVEO 30 µg (sufentanil), comprimé sublingual, sont les antalgiques opioïdes forts (cf. tableau), utilisés dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau inférieur.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

### ► AMM aux Etats-Unis

Le produit dispose d'une AMM et est commercialisé aux Etats-Unis (novembre 2018) sous le nom de DSUVIA. Le libellé d'indication de DSUVIA est restreint par rapport au libellé d'AMM européen : *"DSUVIA is indicated for use in adults in a certified medically supervised healthcare setting, such as hospitals, surgical centers, and emergency departments, for the management of acute pain severe enough to require an opioid analgesic and for which alternative treatments are inadequate"*.

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la spécialité n'est ni commercialisée, ni en cours d'examen pour un remboursement en Europe.

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

La demande d'inscription de DZUVEO 30 µg, comprimé sublingual dans l'indication repose essentiellement sur :

- les données de l'étude de pharmacocinétique SAP101 ayant étudié : Sufenta (50 µg/mL) administré en IV sur 1 minute, sufentanil 30 µg comprimé sublingual (dose unique), sufentanil 15 µg comprimé sublingual (2 doses administrées à 20 minutes d'intervalle), sufentanil 30 µg (12 doses consécutives administrées à 1 heure d'intervalle). La bioéquivalence a été démontrée entre une dose unique de sufentanil 30 µg et 2 doses consécutives de sufentanil 15 µg (administrées à 20 minutes d'intervalle).
- les données d'efficacité et de tolérance issues de deux études de supériorité versus placebo randomisées, double-aveugle, réalisées dans la prise en charge de la douleur aiguë post-opératoire :
  - ✓ une étude de phase II (SAP202, Singla<sup>15</sup>) réalisée chez 101 patients traités par sufentanil 20 µg, sufentanil 30 µg ou placebo, comprimés sublinguaux ;
  - ✓ une étude de phase III (SAP301, Minkowitz<sup>16</sup>), réalisée chez 163 patients traités par sufentanil 30 µg ou placebo, comprimés sublinguaux.

Le laboratoire a également fourni les données de deux études non comparatives :

---

<sup>15</sup> Singla NK, Muse DD, Evashenk MA, Palmer PP. A dose-finding study of sufentanil sublingual microtablets for the management of postoperative bunionectomy pain. *Trauma Acute Care Surg* 2014;77:S198-S203.

<sup>16</sup> Minkowitz HS, Leiman D, Melson T, Singla N, DiDonato KP, Palmer PP. Sufentanil Sublingual Tablet 30 mcg for the Management of Pain Following Abdominal Surgery: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase-3 Study. *Pain Pract.* 2017;17(7):848-858.

- SAP303 (Hutchins<sup>17</sup>), réalisée chez 140 patients (9 centres aux Etats-Unis) âgés d'au moins 40 ans qui devaient subir une intervention chirurgicale sous anesthésie générale ou anesthésie rachidienne ne comprenant pas d'opioïdes intrathécaux en peropératoire ;
- SAP302 (Miner<sup>18</sup>) réalisée chez 76 patients (3 centres aux Etats-Unis) adultes se présentant aux urgences avec une douleur modérée à sévère liée à un traumatisme ou une blessure.

Ces études de suivi en ouvert ne sont que brièvement décrites dans le présent avis en raison des biais inhérents à leur méthodologie (effets d'observation et de régression à la moyenne, effet placebo).

L'étude IAP309 (Melson<sup>19</sup>) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de ZALVISO 15 µg (sufentanil), comprimé sublingual versus morphine ACP IV dans la prise en charge de la douleur post-opératoire est succinctement décrite dans le présent avis.

Les publications de trois études observationnelles d'utilisation de DZUVEO 30 µg réalisées aux Etats-Unis entre 2020 et 2021 sont résumées dans le chapitre 07.4 Données d'utilisation.

## 07.1 Efficacité

### 7.1.1 Etude SAP202

<b>Référence</b>	<b>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of the Sufentanil NanoTab® for the Management of Acute Pain Following Bunionectomy Alone or with Hammertoe Repair. Rapport 27 Mai 2016</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT01710345
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité versus placebo de doses répétées de DZUVEO (sufentanil) 20 µg et 30 µg, comprimés sublinguaux dans la prise en charge de la douleur aiguë post-opératoire
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase 2, de supériorité versus placebo, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, groupes parallèles, stratifiée sur l'âge [18-64 ans et 65-80 ans]
<b>Date et durée de l'étude</b>	Dates de recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus - dernier patient inclus) : 19/10/2012 - 15/02/2013 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : non renseignée Etude conduite dans 2 centres aux États-Unis
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age : 18-80 ans</li> <li>- Patient programmé pour une bunionectomie primaire, unilatérale du premier métatarsien seule ou associée à une correction d'orteil en marteau du même côté, avec sédation IV et analgésie locale par bloc de Mayo</li> <li>- Patient classé ASA I à III<sup>20</sup></li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<p>Parmi les critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement par un opioïde à une dose &gt; 15 mg/j de morphine (ou équivalent) pendant plus de 30 jours consécutifs au cours des 3 mois précédant la chirurgie</li> <li>- Test de dépistage anti-drogue positif en l'absence de prescription</li> <li>- Antécédent de dépendance aux opioïdes dans les 2 ans précédant l'étude</li> <li>- Consommation de produits illicites dans les 5 ans précédant l'étude</li> <li>- Surconsommation de médicaments prescrits ou d'alcool dans l'année précédant l'étude</li> <li>- Allergie aux opioïdes</li> <li>- Apnée du sommeil</li> </ul>

<sup>17</sup> Hutchins JL, Leiman D, Minkowitz HS, Jove M, DiDonato KP, Palmer PP. An Open-Label Study of Sufentanil Sublingual Tablet 30 Mcg in Patients with Postoperative Pain. Pain Med. 2018;19(10):2058-2068.

<sup>18</sup> Miner JR, Rafique Z, Minkowitz HS, DiDonato KP, Palmer PP. Sufentanil sublingual tablet 30mcg for moderate-to-severe acute pain in the ED. Am J Emerg Med. 2018;36(6):954-961.

<sup>19</sup> Melson TI, Boyer DL, Minkowitz HS, Turan A, Chiang YK, Evashenk MA, Palmer PP. Sufentanil sublingual tablet system vs intravenous patient-controlled analgesia with morphine for postoperative pain control: a randomized, active-comparator trial. Pain Pract. 2014;14(8):679-688.

<sup>20</sup> Classification de l'état de santé des patients en six catégories proposée par l'American Society of Anesthesiologists (ASA) - Score allant de 1 à 6 : Classe 1 (patient en bonne santé). Classe 5 (patient moribond dont l'espérance de vie est inférieure à 24 heures sans intervention), Classe 6 (patient en état de mort cérébrale, candidat potentiel au don d'organes).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femme enceinte</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient non éveillé, ne respirant pas spontanément, ou avec une fréquence respiratoire &lt; 8 bpm ou &gt; 24 bpm</li> <li>- Saturation artérielle en oxygène ne pouvant être maintenue à au moins 95%, avec ou sans supplémentation en oxygène</li> <li>- Patient ne pouvant répondre aux questions ou suivre les consignes</li> <li>- Patient ayant des vomissements et ne répondant pas au traitement standard</li> <li>- Déviation au protocole chirurgical ou anesthésique</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Période de pré-inclusion : 30 jours avant intervention chirurgicale</li> <li>- Inclusion du patient en post-opératoire</li> <li>- Période de traitement et d'évaluation : 0 à 12 heures</li> </ul> <p>Les patients étaient sédatisés avec du propofol IV et/ou du midazolam. De la lidocaïne IV pouvait être administrée avant le propofol IV. Du fentanyl IV pouvait être administré en plus du sédatif pendant la procédure. Un bloc de Mayo du premier métatarsien avait été effectué avec de la lidocaïne à 2% sans épinéphrine. Aucun médicament anti-inflammatoire (ex. kétorolac, ibuprofène, célécoxib, stéroïdes) ne pouvait être administré en préopératoire, en peropératoire ou en post-opératoire pendant la période d'étude de 12 heures.</p> <p><u>Soins post-opératoires</u>  Les patients devaient être éveillés et respirer spontanément, avec une fréquence respiratoire de 8 à 24 bpm, une SpO2 d'au moins 95% avec ou sans oxygène supplémentaire, et être capable de répondre à des questions et de suivre des ordres avant de pouvoir être randomisé dans l'étude.  Des opioïdes (morphine ou hydromorphone en IV) pouvaient être administrés chez le patient rapportant des scores de douleur ≥ 4 avant la mise à disposition du médicament en pharmacie.  Pendant la période d'étude de 12 heures, les patients devaient s'abstenir de déambuler. Aucune déambulation n'était autorisée dans les 30 minutes précédant un point prévu d'évaluation de la douleur.</p> <p>Les patients présentant une analgésie inadéquate ont été encouragés à rester dans l'étude sans utiliser de médicament de secours [Vicodin (5 mg d'hydrocodone/500 mg d'acétaminophène)] pendant au moins 60 minutes après la première dose du médicament à l'étude. Les patients n'étaient pas autorisés à utiliser un médicament de secours dans les 10 minutes qui suivaient une dose du médicament à l'étude, et il devait y avoir un délai d'au moins 4 heures entre les doses du médicament de secours. Un patient qui avait reçu un médicament de secours devait recevoir une dose de médicament à l'étude 10 minutes avant de recevoir des doses supplémentaires de médicament de secours.</p> <p>En post-opératoire, les signes vitaux, l'intensité et le soulagement de la douleur (rapportés par le patient) étaient collectés juste avant la première dose du traitement, 15, 30, 45 et 60 minutes suivant cette première dose et toutes les heures pendant une période de 12 heures ou jusqu'à l'arrêt prématuré de l'étude. Ces scores étaient obtenus juste avant l'administration d'une dose du médicament de secours.</p> <p>Après l'administration de la première dose du médicament à l'étude, un premier chronomètre enregistrait l'heure à laquelle le patient ressentait le début d'un soulagement perceptible de la douleur ; un second chronomètre enregistrait l'heure à laquelle un soulagement significatif était signalé par le patient. Le patient était éventuellement réveillé pour obtenir les scores.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:2:1, sans justification) pour recevoir du sufentanil ou du placebo :</p> <p><u>Groupe Sufentanil NanoTab 20 µg</u>  - Sufentanil 20 µg, voie sublinguale (<i>hors AMM</i>)</p> <p><u>Groupe Sufentanil NanoTab 30 µg</u>  - Sufentanil 30 µg, voie sublinguale</p> <p><u>Groupe Placebo NanoTab</u></p>

	<p>Les patients devaient avoir signalé un score de douleur <math>\geq 4</math> sur une échelle d'évaluation numérique allant de 0 à 10 points juste avant la première dose du médicament à l'étude.</p> <p>L'administration du traitement était réalisée à la demande du patient. Un intervalle minimum de 60 minutes était requis avant toute ré-administration d'une dose de traitement au cours des 12 heures suivantes.</p> <p><u>Arrêts de traitement :</u></p> <p>Les patients présentant l'un des signes vitaux anormaux suivants n'ont pas eu accès au médicament à l'étude ou aux opioïdes de secours jusqu'à l'amélioration des signes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maintien d'un niveau de saturation en oxygène de 95 % ou plus avec ou sans utilisation d'oxygène supplémentaire impossible</li> <li>- fréquence respiratoire inférieure à 8 bpm</li> <li>- sédation excessive.</li> </ul> <p><u>Traitements concomitants:</u></p> <p>Les patients devaient continuer à prendre leurs médicaments non analgésiques habituels pendant toute la durée de l'étude. L'administration d'anti-inflammatoires n'était pas autorisée en préopératoire, en peropératoire et en post-opératoire. L'utilisation de stéroïdes inhalés avant l'intubation ou pour traiter une inflammation pulmonaire était autorisée. L'utilisation d'autres médicaments périopératoires d'épargne opioïdes, tels que la gabapentine ou la prégabaline, n'était pas autorisée.</p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>SPID<sup>21</sup>12</b> (Somme des différences des scores d'intensité de la douleur par rapport aux scores de base sur 12 heures, pondérée par les intervalles de temps entre les points d'évaluation). L'intensité de la douleur était évaluée par le patient (auto-questionnaire) à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique allant de 0 (aucune douleur) à 10 (la pire douleur imaginable).</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><u>Parmi les critères de jugement secondaires (non hiérarchisés) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SPID1</li> <li>- TOTPAR12 (somme des scores de soulagement<sup>22</sup> sur 12 heures)</li> <li>- SPID12 et TOTPAR12 modifiés (excluant toute mesure collectée après la première dose de traitement de secours).</li> <li>- Intensité de la douleur à chaque évaluation</li> <li>- Soulagement de la douleur à chaque évaluation</li> <li>- Pourcentage de patients ayant arrêté le traitement à l'étude pour analgésie insuffisante</li> <li>- Pourcentage de patients nécessitant un traitement de secours</li> <li>- Délai de première utilisation du traitement de secours</li> <li>- Nombre total de doses de traitement à l'étude et de traitement de secours utilisées sur les 12 heures de l'étude</li> <li>- Durée moyenne de l'intervalle entre les doses sur 12 heures</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 0,8 entre un des groupes sufentanil et le groupe placebo, avec une puissance de 80% et un risque alpha de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 110 (40/40/20), en supposant un taux de patients non-évaluables de 10%. Afin d'éviter la correction du risque alpha pour comparaisons multiples, une analyse hiérarchique des groupes sufentanil a été réalisée [1) sufentanil NanoTab 30 µg vs placebo ; 2) sufentanil NanoTab 20 µg vs placebo]. Les valeurs attendues dans le groupe contrôle et dans le groupe traité ne sont pas renseignées.</p>
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>Le critère de jugement principal d'efficacité et les critères secondaires (variables continues) ont été analysés en ITT à l'aide du modèle ANCOVA à droites parallèles incluant les facteurs traitement et centre, et l'intensité de la douleur de base comme covariable. Un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié sur le facteur sexe et un test Z ont été utilisés pour l'analyse des données catégorielles ordinales et l'analyse des données dichotomiques. Une analyse de survie a été utilisée pour analyser les délais d'apparition du soulagement.</p>

<sup>21</sup> **PID<sub>i</sub>** (*pain intensity difference*) :  $PI_0 - PI_i$  ; **SPID** (*sum of pain intensity difference*) :  $\sum_i (T_i - T_{i-1})PID_i$  où  $(T_i - T_{i-1})$  est la différence de temps (en heures) entre deux mesures de PID. Le **SPID<sub>n</sub>** correspond à la mesure du SPID sur l'intervalle de temps de n heures (où n est souvent égal à 12, 24, 48 ou 72).

<sup>22</sup> mesuré à l'aide d'une échelle verbale à 5 point : 0 = nul, 1 = faible, 2 = modéré, 3 = important, 4 = complet

Les critères secondaires ont été analysés sans gestion du risque alpha.

#### Populations d'analyse

- Population en intention de traiter (ITT) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement
- Population des patients en ITT ayant complété la période de traitement de 12 heures.
- Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement

#### Utilisation d'un traitement de secours :

Pour les patients utilisant un opioïde de secours, les derniers scores d'intensité et de soulagement de la douleur obtenus avant la prise du médicament de secours ont été reportés sur une période de quatre heures.

#### Données manquantes :

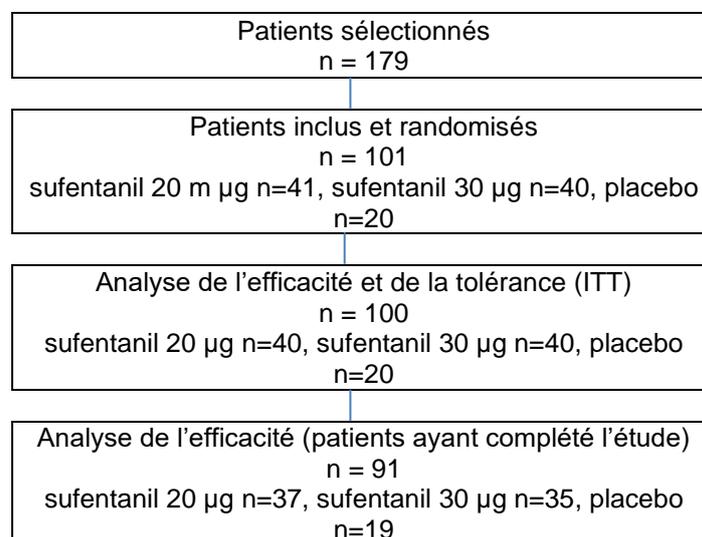
- La méthode d'interpolation linéaire a été utilisée pour imputer les données manquantes entre deux valeurs observées.
- En cas d'arrêts de traitement précoces (pour une raison autre qu'un EI), la méthode de la dernière observation reportée (LOCF) a été utilisée pour imputer tous les points de données manquants. Pour les patients ayant arrêté prématurément le traitement à l'étude pour cause d'EI, la méthode de la pire observation reportée (WOCF) a été utilisée.

Principaux amendements au protocole : 6 amendements ont été effectués avant l'inclusion du premier patient dans l'étude.

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

La Figure 1 décrit les différentes populations analysées.



**Figure 1. Flow chart de l'étude**

Parmi les 179 patients sélectionnés dans l'étude, 101 patients ont été randomisés : sufentanil 20 µg (n=41), sufentanil 30 µg (n=40), placebo (n=20). Seuls 4 patients avaient plus de 64 ans.

Arrêts de traitement avant 12 heures : sufentanil 20 µg [n=3, manque d'efficacité (2), erreur de dose (1)], sufentanil 30 µg [n=5, manque d'efficacité (3), EI (2)], placebo [n=1, manque d'efficacité].

### Violations majeures au protocole :

- sufentanil 20 µg (n=3) : données manquantes évaluation et/ou soulagement de la douleur (au point d'évaluation 7h) n=1 ; traitement non reçu n=1 ; erreur de traitement n=1
- sufentanil 30 µg (n=5) : données manquantes intensité et/ou soulagement de la douleur n=2 (1 à l'arrêt, 1 avant traitement de secours) ; médicament de secours n=2 (2,5h après une 1<sup>ère</sup> dose de traitement de secours, 44 min après une 1<sup>ère</sup> dose du traitement) ; erreur de traitement n=2 (SpO2 < 95% non suivis après arrêt du traitement) ; donnée d'efficacité n=1 (2 min après traitement de secours)

Traitements concomitants dans les groupes sufentanil 20 µg, sufentanil 30 µg et placebo : oxygène 55%, 62,5% et 35% des patients ; VICODIN (hydrocodone/paracétamol) 97,5%, 72,5% et 100% ; prométhazine 2,5%, 17,5% et 0% ; ondansétron (5HT3 antagoniste) 27,5%, 45% et 0% ; hydrochlorothiazide 0%, 10% et 0%.

La durée du traitement a été d'au moins 4 heures chez 97,5% des patients dans le groupe sufentanil 20 µg, 95% dans les groupes sufentanil 30 µg et placebo, d'au moins 8 heures respectivement chez 72,5%, 72,5% et 70% des patients, d'au moins 9 heures respectivement chez 57,5%, 55%, 60% des patients.

### ▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude sont décrites Tableau 1.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude**

	Sufentanil 20 µg (N = 40)	Sufentanil 30 µg (N = 40)	placebo (N = 20)
<b>Age</b>			
Moyenne (ET)	42,5 (12,6)	43,0 (12,5)	41,7 (13,6)
Médiane (min-max)	41,5 (18-76)	44,0 (18-74)	40,5 (21-72)
<b>Sexe</b>			
Homme	21 (52,5%)	20 (50%)	10 (50%)
Femme	19 (47,5%)	20 (50%)	10 (50%)
<b>Classification ASA</b>			
I	28 (70%)	28 (70%)	14 (70%)
II	11 (27,5%)	12 (30%)	6 (30%)
III	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>			
Moyenne (ET)	28,4 (6,2)	28,5 (7,3)	26,9 (4,2)
Médiane (min - max)	26,9 (20,4 - 47,1)	26,9 (17,7 - 53,5)	27,4 (19,6 - 33,5)

### ▮ Critère de jugement principal (évalué par le patient), ITT

Les résultats de l'analyse en intention de traiter (patients ayant reçu au moins une dose de traitement) à 12 semaines de traitement sont présentés Tableau 2.

**Tableau 2. SPID12 - analyse en ITT**

	Sufentanil 20 µg (N = 40)	Sufentanil 30 µg (N = 40)	placebo (N = 20)
<b>Intensité douleur de base</b>			
Moyenne (SD)	6,45 (1,28)	6,48 (1,45)	6,00 (1,12)
Médiane (min - max)	6 (4 - 9)	6 (4 - 10)	6 (4 - 8)
LSM (SE) [IC 95%]	6,44 (0,21) [6,03 ; 6,86]	6,48 (0,21) [6,07 ; 6,90]	5,98 (0,30) [5,40 ; 6,57]
<b>SPID 12</b>			
Moyenne (SD)	-5,26 (17,72)	7,29 (18,00)	-9,64 (18,45)
Médiane (min - max)	-6,32 (-43,70 - 40,16)	9,67 (-43,25 - 51,50)	-8,08 (-39,87 - 24,67)
LSM (SE) [IC 95%]	-5,65 (2,55) [-10,72 ; -0,58]	6,53 (2,56) [1,46 ; 11,61]	-7,12 (3,64) [-14,35 ; 0,11]
Diff vs placebo [IC 95%]	1,47 (4,45) [-7,37 ; 10,31]	13,66 (4,47) [4,79 ; 22,52]	NA
p	0,742	0,003	-

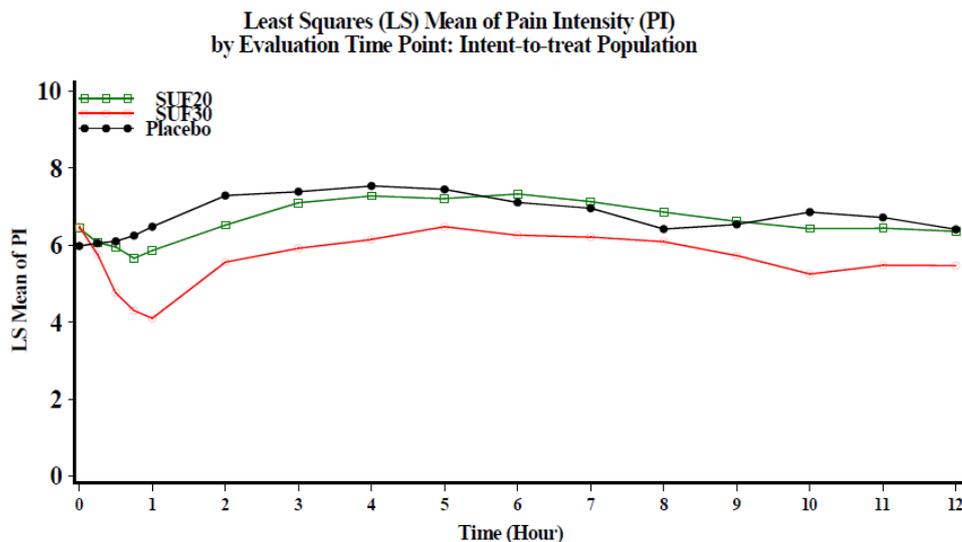
SD : écart-type ; SE : erreur type ; LSM : Moy. des Moindres Carrés

Les valeurs de base des scores d'intensité de la douleur (juste avant la première dose) étaient de 6,45 ( $\pm 1,28$ ) IC 95% [6,03 ; 6,86] dans le groupe sufentanil 20  $\mu\text{g}$ , 6,48 ( $\pm 1,45$ ) IC 95% [6,07 ; 6,90] dans le groupe sufentanil 30  $\mu\text{g}$  et 5,98 ( $\pm 0,30$ ) IC 95% [5,40 ; 6,57] dans le groupe placebo.

#### ► Critères de jugement secondaires (évalués par le patient ou le médecin), sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif.

Les scores d'intensité de la douleur mesurés aux points d'évaluation sur la période de 12 heures sont donnés ci-dessous :



A 15 minutes, 30 minutes et 1 heure, les scores moyens d'intensité de la douleur (allant de 0 à 10) ont été respectivement de 5,85 ( $\pm 1,75$ ), 4,85 ( $\pm 1,93$ ) et 4,18 ( $\pm 2,06$ ) dans le groupe sufentanil 30  $\mu\text{g}$  versus 5,75 ( $\pm 1,59$ ), 5,8 ( $\pm 1,82$ ) et 6,25 ( $\pm 1,92$ ) dans le groupe placebo. Les scores moyens de soulagement de la douleur (allant de 0 à 4) ont été respectivement de 0,58 ( $\pm 0,78$ ), 1,30 ( $\pm 0,94$ ) et de 1,68 ( $\pm 1,12$ ) dans le groupe sufentanil 30  $\mu\text{g}$  versus 0,35 ( $\pm 0,49$ ), 0,5 ( $\pm 0,76$ ) et 0,45 ( $\pm 0,69$ ) dans le groupe placebo.

La différence de moyenne des moindres carrés (sufentanil 30  $\mu\text{g}$  vs placebo) de SPID1 a été de 1,49 ( $\pm 0,40$ ) IC 95% [0,71 ; 2,28]. La différence de moyenne des moindres carrés (sufentanil 30  $\mu\text{g}$  vs placebo) de TOTPAR12 a été de 4,93 ( $\pm 1,69$ ) IC 95% [1,58 ; 8,28].

Une administration d'un traitement de secours a été réalisée chez 97,5% des patients dans le groupe sufentanil 20  $\mu\text{g}$ , 70% dans le groupe sufentanil 30  $\mu\text{g}$  et 100% dans le groupe placebo.

L'utilisation des traitements de secours au cours de l'étude est décrite Tableau 3.

**Tableau 3. Nombre de doses administrées chez les patients**

Nb Dose(s) / Nb patients (%)	Sufentanil 20 $\mu\text{g}$ N=40	Sufentanil 30 $\mu\text{g}$ N=40	placebo N=20
0	1 (2,5)	12 (30)	0 (0)
1	17 (42,5)	16 (40)	4 (20)
2	10 (25)	10 (25)	10 (50)
3	12 (30)	2 (5)	6 (30)

Les nombres médians de doses ont été respectivement de 2 (0-3), 1 (0-3) et 2 (1-3) dans les 3 groupes de traitement. Les délais médians de la première prise de traitement de secours ont été respectivement dans les 3 groupes de traitement de : 185 minutes (IC95% [144 ; 245]), 319 minutes (IC95% [251 ; 422]) et 128 minutes (IC95% [102 ; 191]).

## 7.1.2 Etude SAP301

<b>Référence</b>	<b>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of the Sufentanil Sublingual Tablet 30 mcg for the Treatment of Post-Operative Pain in Patients after Abdominal Surgery. Rapport d'étude du 7 mars 2016</b>
<b>Clinicaltrials.gov</b>	N° d'enregistrement : NCT02356588
<b>Objectif principal de l'étude</b>	Démontrer la supériorité versus placebo de doses répétées de DZUVEO (sufentanil) 30 µg, comprimés sublinguaux dans la prise en charge de la douleur aiguë post-opératoire
<b>Type de l'étude</b>	Étude de phase 3, de supériorité versus placebo, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, groupes parallèles, stratifiée sur le sexe
<b>Date et durée de l'étude</b>	Dates de recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus - dernier patient inclus) : 10/03/2015 - 23/06/2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : non renseignée Etude conduite dans 4 centres aux Etats-Unis
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age : 18-80 ans</li> <li>- Patient programmé pour l'une des interventions suivantes sous anesthésie générale ou rachidienne ne comprenant pas d'opioïdes intrathécaux pendant l'opération : abdominoplastie, hernioplastie inguinale ouverte (technique de Lichenstein avec filet) ou chirurgie abdominale laparoscopique.</li> <li>- Patient classé ASA I à III</li> <li>- Patient supposé avoir des douleurs modérées à sévères post-opératoire pendant au moins 24 heures</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	[cf. SAP202]
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</b>	[cf. SAP202]
<b>Schéma de l'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Période de pré-inclusion : 30 jours avant intervention chirurgicale</li> <li>- Inclusion du patient en post-opératoire</li> <li>- Période de traitement et d'évaluation : 0 à 48 heures</li> </ul> <p>Le patient pouvait bénéficier d'une anesthésie générale ou d'une anesthésie rachidienne n'incluant pas d'opioïdes intrathécaux pendant l'opération. L'analgésie peropératoire a été assurée par le fentanyl, la morphine ou l'hydromorphone par voie intraveineuse, selon le jugement de l'anesthésiste.</p> <p><u>Soins post-opératoires</u> [cf. SAP202]</p> <p>Le médicament de secours utilisé était de la morphine dosée à 1 mg IV.</p> <p>En post-opératoire, les signes vitaux, l'intensité et le soulagement de la douleur (rapportés par le patient) étaient collectés juste avant la première dose du traitement, 15, 30, 45 et 60 minutes suivant cette première dose, toutes les heures jusqu'à 12 heures et toutes les 2 heures entre 12 et 24 heures ou jusqu'à l'arrêt prématuré de l'étude. Ces scores étaient obtenus juste avant l'administration d'une dose du médicament de secours.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1, sans justification) pour recevoir du sufentanil ou du placebo :</p> <p><u>Groupe Sufentanil NanoTab 30 µg</u> - Sufentanil 30 µg, voie sublinguale</p> <p><u>Groupe Placebo NanoTab</u></p> <p>[cf. SAP202]</p> <p><u>Arrêts de traitement</u> [cf. SAP202]</p> <p><u>Traitements concomitants</u> : Les patients pouvaient continuer à prendre leurs médicaments non analgésiques habituels pendant toute la durée de l'étude.</p>

	L'utilisation peropératoire et post-opératoire d'anti-inflammatoires ou de stabilisateurs de membrane (par ex. dexaméthasone IV ou gabapentine orale) n'était pas autorisée tout au long de l'étude.
<b>Critère de jugement principal</b>	<b>SPID<sup>23</sup>12</b> (Somme des différences des scores d'intensité de la douleur par rapport aux scores de base sur 12 heures, pondérée par les intervalles de temps entre les points d'évaluation). L'intensité de la douleur était évaluée par le patient (auto-questionnaire) à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique allant de 0 (aucune douleur) à 10 (la pire douleur imaginable).
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<u>Parmi les critères de jugement secondaires (non hiérarchisés) :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SPID1, SPID24, SPID48</li> <li>- TOTPAR12<sup>24</sup>, TOTPAR24, TOTPAR48</li> <li>- Intensité de la douleur à chaque évaluation</li> <li>- Soulagement de la douleur à chaque évaluation</li> <li>- Pourcentage de patients ayant arrêté l'étude pour analgésie insuffisante</li> <li>- Pourcentage de patients nécessitant un traitement de secours</li> <li>- Délai de première utilisation du traitement de secours</li> <li>- Nombre totale de doses de traitement à l'étude et de traitement de secours utilisées sur les 48 heures de l'étude</li> <li>- Durée moyenne de l'intervalle entre les doses à 12, 24 et 48 heures</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 0,55 entre le groupe sufentanil et le groupe placebo, avec une puissance de 90% et un risque alpha de 0,05, le nombre de sujets nécessaire a été évalué à 180 (120/60). Les valeurs attendues dans le groupe contrôle et dans le groupe traité ne sont pas renseignées. En supposant un taux de patients non-évaluables de 10%, ce nombre a été évalué à 159 (106/53).
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<u>Analyse des critères de jugement</u> [cf. SAP202] <u>Populations d'analyses</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population en intention de traiter (ITT) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement</li> <li>- Population des patients en ITT, ayant complété la période de traitement de 24 heures.</li> <li>- Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement</li> </ul> <u>Utilisation d'un traitement de secours :</u> Pour les patients utilisant un opioïde de secours, le dernier score d'intensité et du soulagement de la douleur obtenu avant la prise du médicament de secours a été reporté sur une période d'une heure. <u>Données manquantes :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La méthode d'interpolation linéaire a été utilisée pour imputer les données manquantes entre deux valeurs de l'intensité et le soulagement de la douleur.</li> <li>- En cas d'arrêts de traitement précoces, une version modifiée de la méthode de Brown<sup>25</sup> (recommandée par la FDA) a été utilisée pour imputer les données manquantes.</li> </ul> <u>Principaux amendements au protocole</u> Parmi les 3 amendements effectués avant l'inclusion du premier patient dans l'étude :

<sup>23</sup> **PID<sub>i</sub>** (*pain intensity difference*) :  $PI_0 - PI_i$  ; **SPID** (*sum of pain intensity difference*) :  $\sum_i (T_i - T_{i-1})PID_i$  où  $(T_i - T_{i-1})$  est la différence de temps (en heures) entre deux mesures de PID. Le **SPID<sub>n</sub>** correspond à la mesure du SPID sur l'intervalle de temps de n heures (où n est souvent égal à 12, 24, 48 ou 72).

<sup>24</sup> mesuré à l'aide d'une échelle verbale à 5 point : 0 = nul, 1 = faible, 2 = modéré, 3 = important, 4 = complet.

<sup>25</sup> Brown MB. A test for the difference between two treatments in a continuous measure of outcome when there are dropouts. *Control Clin Trials*. 1992;13:213-225.

Cette méthode impute les données manquantes en attribuant une valeur percentile appropriée de la distribution du groupe placebo pour chaque point temporel, comme suit :

- Le percentile est  $(100 + X)/2$ , où X est le pourcentage d'abandons dans le groupe placebo au point temporel donné.
- La distribution du groupe placebo au point temporel donné contient les valeurs d'intensité de la douleur observées et les pires valeurs d'intensité de la douleur (valeur maximale d'intensité de la douleur observée entre le début et la fin du traitement) pour les patients ayant arrêté avant le point temporel.

Amendement 2 (26/09/2014)

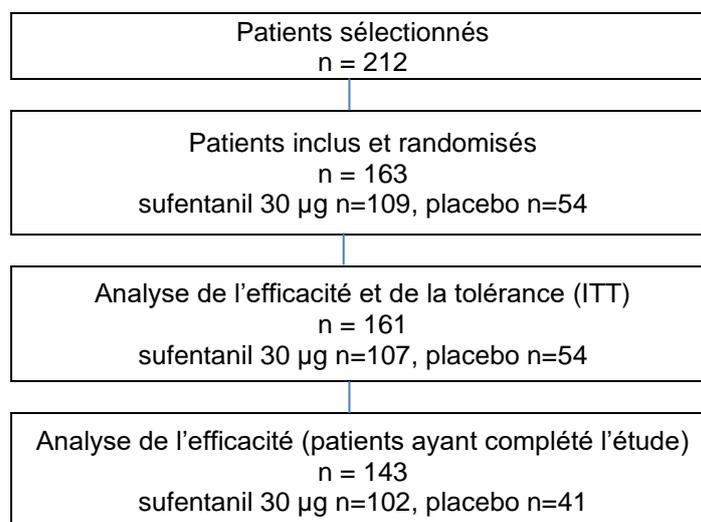
- Suppression du critère d'exclusion exigeant que les patients fassent état d'un score douleur < 5 à un moment donné de leur séjour en USPA.
- Traitement des données manquantes (remplacement des méthodes LOCF et WOCF par une version modifiée de la méthode de Brown, recommandée par la FDA)
- Ajout du fentanyl comme opioïde pouvant être utilisé avant le début de la période d'étude de 48 heures.

Amendement 3 (20/01/2015) - Modification de la dose du médicament de secours (de 2 mg à 1 mg IV de morphine)

## Résultats :

### Effectifs

La Figure 1 décrit les différentes populations analysées.



**Figure 1. Flow chart de l'étude**

Parmi les 212 patients sélectionnés dans l'étude, 163 patients ont été randomisés : sufentanil 30 µg (n=109), placebo (n=54). Deux patients du groupe sufentanil 30 µg n'ont pas reçu le traitement.

Arrêts de traitement avant 24 heures (n=18) : sufentanil 30 µg [n=5 (4,7%), manque d'efficacité (4), choix du patient (1)] ; placebo [n=13 (24,1%), manque d'efficacité (10), EI (2), déviation protocole (1)]. Seuls 53 patients ont été inclus dans la période des 36 heures de traitement : manque d'efficacité n=2 (1,2%), rétablissement n=21 (13,0%), sorties d'étude n=67 (41,6%).

### Violations majeures au protocole

- sufentanil 30 µg : patients randomisés n'ayant pas reçu le traitement (n=2) ; données manquantes (intensité et/ou soulagement de la douleur) entre 24 et 36h (n=7), entre 36 et 48h (n=1), avant la 1<sup>ère</sup> dose (n=7) ; données manquantes évaluation globale patient, avant arrêt prématuré (n=6), avant traitement de secours (n=1) ; données manquantes évaluation globale médecin à 24h, 48h et/ou à l'arrêt prématuré du traitement (n=13) ; points d'évaluation douleur et/ou soulagement de la douleur manquants (n= 16) ; données manquantes SpO2 de base (n=3)
- placebo : données manquantes évaluation de la douleur et/ou soulagement de la douleur (entre 24 et 36h (n=1), entre 36 et 48h (n=1), avant la 1<sup>ère</sup> dose (n=1) ; avant traitement de secours (n=5) ; données manquantes évaluation globale patient avant arrêt prématuré de traitement (n=5) ; évaluation globale médecin à 24h, 48h et/ou à l'arrêt prématuré du traitement (n=10) ; points d'évaluation douleur et/ou soulagement de la douleur manquants (n= 7)

Parmi les traitements concomitants dans les groupes sufentanil 30 µg et placebo : oxygène 57% vs 53,7% ; morphine ou sulfate de morphine 27,1% vs 64,8% ; ondansétron (5HT3 antagoniste) 43,9% vs 37%.

La durée du traitement a été d'au moins 4 heures chez 89,7% des patients dans le groupe sufentanil 30 µg et de 87% des patients dans le groupe placebo ; d'au moins 8 heures respectivement chez 85,1% et 72,2% des patients ; d'au moins 12 heures chez 82,2% et 59,3% des patients ; d'au moins 24 heures chez 23,4% et 16,7% des patients.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude sont décrites Tableau 4.

**Tableau 4. Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude**

	Sufentanil 30 µg (N = 107)	placebo (N = 54)
<b>Age</b>		
Moyenne (SD)	41,2 (10,6)	40,4 (12,1)
Min-max	18 - 69	20 - 68
<b>Sexe</b>		
Homme	34 (31,8%)	18 (33,3%)
Femme	73 (68,2%)	36 (66,7%)
<b>Classification ASA</b>		
I	66 (61,1%)	37 (68,5%)
II	40 (37,0%)	13 (24,1%)
III	2 (1,9%)	4 (7,4%)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>		
Moyenne (SD)	27,5 (4,8)	27,6 (4,9)
Min - max	18,0 - 42,0	15,8 - 39,2
<b>Type de chirurgie</b>		
Abdominoplastie	52 (48,6%)	28 (51,9%)
Hernioplastie	23 (21,5%)	10 (18,5%)
Chirurgie abdominale par laparoscopie	32 (29,9%)	16 (29,6%)

#### ► Critère de jugement principal (évalué par le patient), ITT

Les résultats de l'analyse en intention de traiter (patients ayant reçu au moins une dose de traitement) à 12 semaines de traitement sont présentés Tableau 5.

**Tableau 5. SPID12 - analyse en ITT**

	Sufentanil 30 µg (N = 107)	placebo (N = 54)
<b>Intensité douleur de base</b>		
Moyenne (SD)	5,79 (1,75)	5,59 (1,56)
Médiane (min - max)	5 (3 - 10)	5 (4 - 9)
LSM (SE) [IC 95%]	5,61 (0,13) [5,36, 5,87]	5,48 (0,18) [5,13 ; 5,84]
<b>SPID 12</b>		
Moyenne (SD)	25,93 (20,25)	11,88 (19,47)
Médiane (min - max)	22,69 (-42,15 - 71,87)	14,10 (-34,96 - 64,37)
LSM (SE) [IC 95%]	25,84 (1,71) [22,46 ; 29,22]	13,14 (2,35) [8,50 ; 17,79]
Diiff vs placebo [IC 95%]	12,70 (2,80) [7,16 ; 18,23]	NA
p	< 0,001	-

SD : écart-type ; SE : erreur type ; LSM : Moy. des Moindres Carrés

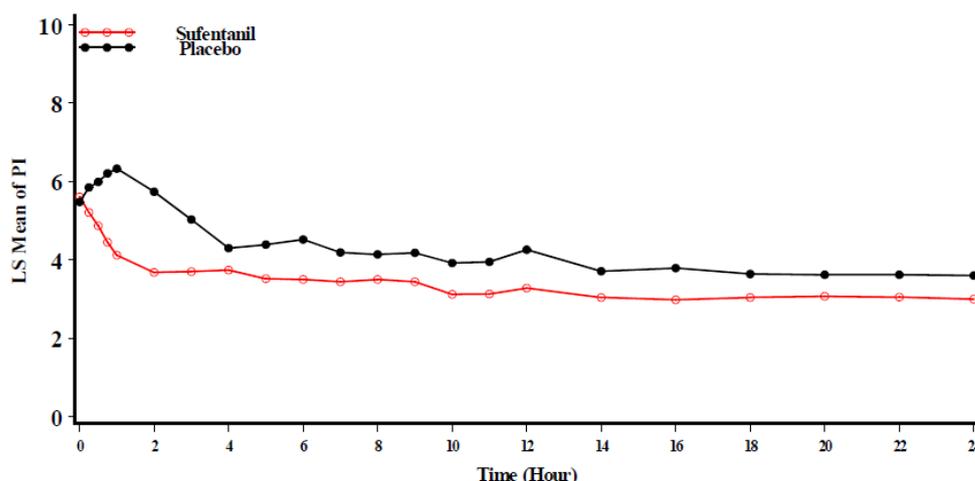
Les scores d'intensité de la douleur de base (juste avant la première dose) étaient inférieurs à 6 : 5,61 (±0,13), IC 95% [5,36 ; 5,87] dans le groupe sufentanil ; 5,48 (±0,18), IC 95% [5,13 ; 5,84] dans le groupe placebo.

#### ► Critères de jugement secondaires (évalués par le patient ou le médecin), sans gestion de la multiplicité des tests

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif.

Les scores d'intensité de douleur mesurés aux points d'évaluation sur la période de 24 heures sont donnés ci-dessous :

Least Squares (LS) Mean of Pain Intensity (PI) by Evaluation Time Point  
Over the 24-Hour Study Period: Intent-to-treat Population



A 15 minutes, 30 minutes et 1 heure, les scores moyens d'intensité de la douleur (allant de 0 à 10) étaient respectivement de 5,34 ( $\pm 2,01$ ), 5,00 ( $\pm 2,16$ ) et 4,23 ( $\pm 2,32$ ) dans le groupe sufentanil 30  $\mu\text{g}$  versus 5,78 ( $\pm 2,19$ ), 5,93 ( $\pm 2,26$ ) et 6,28 ( $\pm 2,36$ ) dans le groupe placebo. Les scores moyens de soulagement de la douleur (allant de 0 à 5) étaient respectivement de 0,71 ( $\pm 0,78$ ), 1,03 ( $\pm 0,91$ ) et de 1,42 ( $\pm 1,05$ ) versus 0,50 ( $\pm 0,64$ ), 0,57 ( $\pm 0,79$ ) et 0,57 ( $\pm 0,79$ ) dans le groupe placebo.

Les différences de moyennes des moindres carrés (sufentanil vs placebo) de SPID1 et de SPID24 ont été de 1,46 ( $\pm 0,25$ ), IC95% [0,97 ; 1,95] et de 20,68 ( $\pm 5,65$ ), IC95% [9,51 ; 31,85].

Les différences de moyennes des moindres carrés (sufentanil vs placebo) de TOTPAR12 et de TOTPAR24 ont été de 5,83 ( $\pm 1,42$ ), IC95% [3,03 ; 8,63] et de 10,36 ( $\pm 2,97$ ), IC95% [4,50 ; 16,22].

L'utilisation des traitements de secours au cours de l'étude est décrite Tableaux 6 et 7. Le délai médian de la première prise de traitement de secours a été de 149 minutes IC95% [80 ; 473] (non applicable pour le groupe sufentanil).

Les pourcentages de patients nécessitant un traitement de secours pour analgésie insuffisante sur 12 heures ont été de 22,4% (24/107) dans le groupe sufentanil 30  $\mu\text{g}$  et de 64,8% (35/54) dans le groupe placebo (cf. Tableau 6). Les nombres médians de doses ont été respectivement de 0 (0-7) et 1 (0-8) dans les 2 groupes de traitement.

**Tableau 6. Répartition des patients selon le nombre de doses de morphine administrées sur 12 heures**

Dose(s) / N patients (%)	Sufentanil 30 $\mu\text{g}$ N=107	placebo N=54
0	83 (77,6%)	19 (35,2%)
1 - 2	21 (19,6%)	24 (44,4%)
3 - 4	1 (0,9%)	6 (11,1%)
> 4	2 (1,9%)	5 (9,3%)

Les nombres de patients nécessitant un traitement de secours pour analgésie insuffisante sur 24 heures ont été de 27,1% (29/107) dans le groupe sufentanil 30  $\mu\text{g}$  et de 64,8% (35/54) dans le groupe placebo (cf. Tableau 7). Les nombres médians de doses ont été respectivement de 0 (0-11) et 1 (1-14) dans les 2 groupes de traitement.

**Tableau 7. Répartition des patients selon le nombre de doses de morphine administrées sur 24 heures**

Dose(s) / N patients (%)	Sufentanil 30 $\mu\text{g}$ N=107	placebo N=54
0	78 (72,9%)	19 (35,2%)
1 - 2	24 (22,4%)	18 (33,3%)
3 - 4	2 (1,9%)	8 (14,8%)
> 4	3 (2,8%)	9 (16,7%)

### 7.1.3 Etudes non comparatives (SAP302, SAP303)

#### ► Etude SAP302 (Miner, 2018)

L'étude SAP302 (octobre 2015 - juin 2016) multicentrique a été réalisée en ouvert dans 3 centres aux Etats-Unis chez des patients âgés de 18 ans et plus se présentant aux urgences avec une douleur modérée à sévère ( $\geq 4$  sur l'échelle d'évaluation numérique de l'intensité de la douleur) liée à l'évidence, lors de l'examen clinique, à un traumatisme ou une blessure. Les patients ont reçu une dose unique de sufentanil 30  $\mu\text{g}$ , comprimé sublingual (cohorte à dose unique) ou, à la demande, des doses supplémentaires à intervalle d'au moins 60 minutes dans la limite de 3 doses (cohorte à doses multiples). L'efficacité a été évaluée sur les scores d'intensité et de soulagement de la douleur rapportés par les patients (NRS à 11 points ; échelle de soulagement à 5 points) pendant une période de 2 heures. Au total, 76 patients ont été inclus dans les cohortes : dose unique ( $n = 40$ ) ; doses multiples ( $n = 36$ ) ; 39,5% des patients étaient classés ASA II ou III ; 38,9 % avaient un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$ . L'âge moyen était de 41,7 ans ( $\pm 15,1$  ans) et l'intensité moyenne de la douleur initiale était de 8,08 ( $\pm 0,20$ ). A 30 minutes et 1 heure, les scores moyens d'intensité de la douleur étaient respectivement de 6,23 ( $\pm 0,30$ ) et de 5,20 ( $\pm 0,36$ ). Le SPID1 moyen a été de 2,11 ( $\pm 0,24$ ), IC95% [1,63 ; 2,59]. Le TOTPAR1 a été de 1,37 ( $\pm 0,12$ ). Les pourcentages de patients recevant un traitement de secours pour analgésie insuffisante ont été de 32,5% (cohorte dose unique) et de 8,3% (cohorte doses multiples). Les délais médians d'administration ont été respectivement de 73,0 minutes (47-106) et de 62,0 minutes (60-99). Quatre patients (2,9%) ont arrêté prématurément le médicament à l'étude en raison d'une analgésie inadéquate ; 16 patients (21,1%) ont rapporté au moins un événement indésirable, considéré comme possiblement ou probablement lié au médicament à l'étude chez 11 patients (14,5%). Les EI les plus fréquents ont été des nausées (9,2%), de la somnolence (5,3%) et des vomissements (3,9%). Un patient a eu un EI grave à type d'angine de poitrine considéré comme possiblement lié au traitement par l'investigateur.

#### ► Etude SAP303 (Hutchins, 2018)

L'étude SAP303 (mars 2016 - août 2016) est une étude multicentrique, mono-bras, réalisée en ouvert dans 9 centres aux Etats-Unis chez des patients adultes âgés de plus de 40 ans ayant subi une intervention chirurgicale sous anesthésie générale ou anesthésie rachidienne n'incluant pas d'opioïdes intrathécaux. Les patients ayant un score d'intensité de la douleur post-opératoire  $\geq 4$  sur une échelle d'évaluation numérique (NRS) de 11 points ont été autorisés à participer à l'étude et à recevoir à la demande sufentanil 30  $\mu\text{g}$ , comprimé sublingual avec un intervalle minimum de ré-administration de 60 minutes pendant la période d'étude de 12 heures. L'efficacité a été évaluée sur les scores d'intensité et de soulagement de la douleur rapportés par les patients (NRS à 11 points ; échelle de soulagement à 5 points). Parmi les 140 patients inclus, 69% étaient classés ASA II ou III, 44% avaient un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 30$  et 29% avaient une insuffisance hépatique et/ou rénale. L'âge moyen était de 54,7 ans ( $\pm 9,9$  ans) et l'intensité moyenne de la douleur initiale était de 6,2 ( $\pm 0,16$ ). Les chirurgies les plus fréquentes étaient abdominales (59%) et orthopédiques (20%). A 30 minutes et 1 heure, les scores moyens d'intensité de la douleur étaient respectivement de 5,58 ( $\pm 0,22$ ) et de 4,52 ( $\pm 0,24$ ). Le SPID12 moyen a été de 36,0 ( $\pm 2,22$ ), IC95% [31,65 ; 40,43] ; le SPID1 moyen a été de 0,87 ( $\pm 0,16$ ). Les TOTPAR12 et TOTPAR1 ont été respectivement de 26,95 ( $\pm 0,82$ ) et 1,14 ( $\pm 0,08$ ). Le pourcentage de patients recevant un traitement de secours pour analgésie insuffisante a été de 14,3%. Le délai moyen d'administration a été de 36,5 minutes (12-650). Quatre patients (3%) ont arrêté prématurément le médicament à l'étude en raison d'une analgésie inadéquate ; 52 patients (37,1%) ont rapporté au moins un événement indésirable, considéré comme possiblement ou probablement lié au médicament à l'étude chez 45 patients (32%). Les EI les plus fréquents ont été des nausées (27,1%) et des céphalées (5,7%). Un patient a eu un EI grave (AVC) considéré comme non lié au traitement.

### 7.1.4 Etude comparative ZALVISO 15 $\mu\text{g}$ versus PCA morphine (IAP309)

L'étude de Melson réalisée en 2012 dans 26 centres aux Etats-Unis est une étude de non-infériorité, randomisée, ouverte ayant évalué l'efficacité de ZALVISO 15  $\mu\text{g}$  (sufentanil), comprimé sublingual

versus morphine ACP IV dans la prise en charge de la douleur aiguë post-opératoire après chirurgie abdominale ouverte ou orthopédique majeure (arthroplastie du genou ou de la hanche), sur une période de 48 à 72 heures.

A noter que les patients devaient présenter un score de douleur < 5 points avant l'administration du médicament à l'étude et avaient quitté ou étaient prêts à quitter la salle de réveil. Des doses additionnelles pouvaient être administrées par le patient à intervalle d'au moins 20 min. Un traitement opioïde de secours (morphine IV, bolus de 2 mg) était autorisé dans les 30 minutes suivant la première dose et à tout autre moment au cours de l'étude en cas d'analgésie insuffisante. Le critère principal d'efficacité était une évaluation globale par le patient du traitement au cours d'une période de 48 heures mesurée sur une échelle à 4 points (1 = médiocre, 2 = raisonnable, 3 = bon et 4 = excellent). L'analyse en ITT de l'étude a montré un pourcentage de « succès » (patient ayant un score de réponse 3 ou 4) de 78,5% dans le groupe ZALVISO (n = 177) et de 65,6% dans le groupe morphine ACP IV (n = 180). Les nombres moyens de doses de traitement de secours (morphine IV, bolus de 2 mg) ont été respectivement de  $1,3 \pm 2,4$  (0 - 20) et de  $0,5 \pm 1,1$  (0 - 7) sur la période de 48 heures.

L'interprétation des résultats de cette étude est très délicate : l'essai a été réalisé en ouvert, le critère de jugement principal expose à un biais de réponse certain et l'analyse statistique de non-infériorité des données a porté sur la seule population en ITT. Par ailleurs, le dosage et le mode d'administration de la spécialité diffèrent de ceux de DZUVEO 30 µg, comprimé sublingual.

## 07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études déposées.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Etude 202

La durée du traitement a été d'au moins 10 heures chez 40% des patients dans le groupe sufentanil 20 µg, 40% des patients dans le groupe sufentanil 30 µg et 35% dans le groupe placebo.

Les fréquences des événements indésirables (EI) rapportés au cours de l'étude sont données Tableau 8.

**Tableau 8. Nombre de patients chez lesquels un EI a été rapporté au cours de l'étude**

N patients (%)	Sufentanil 20 µg N=40	Sufentanil 30 µg N=40	placebo N=20
Au moins un EI	23 (57,5)	32 (80)	3 (15)
Nombre d'EI	49	79	7
Au moins un EI relié au traitement	20 (50)	30 (75)	2 (10)
EI sévère	-	1 (2,5)	-
Au moins un EI grave (non fatal)	2* (5)	-	-
EI entraînant un arrêt de traitement	-	2** (5)	-

\* non relié au traitement par l'investigateur (complications infectieuses survenues après les 12 heures)

\*\* relié au traitement par l'investigateur pour un des 2 EI (diminution sévère du rythme respiratoire et sédation modéré)

Les classes d'organes le plus souvent impliquées étaient les suivantes : troubles gastro-intestinaux (37,5%, 62,5%, 5%) et troubles du système nerveux (17,5%, 40%, 10%). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : nausées (35%, 62,5%, 0%), vomissements (15%, 27,5% et 0%), étourdissements (12,5%, 20% et 5%), somnolence (5%, 22,5% et 0%), prurit (12,5%, 10%, 0%).

La fréquence des EI possiblement liés au traitement a été de 50% sous sufentanil 20 µg, 75% sous sufentanil 30 µg et 10% sous placebo ; les EI le plus souvent signalés ont été les suivants : nausées

(35%, 57,5%, 0%), vomissements (15%, 27,5% et 0%), étourdissements (7,5%, 20% et 5%), somnolence (5%, 20% et 0%), prurit (5%, 7,5%, 0%).

### 7.3.1.2 Etude 301

La durée du traitement a été d'au moins 20 heures chez 70,1% des patients dans le groupe sufentanil 30 µg et 44,4% des patients dans le groupe placebo ; d'au moins 24 heures respectivement chez 23,4% et 16,7% des patients.

Les fréquences des événements indésirables (EI) rapportés au cours de l'étude sont données Tableau 9.

**Tableau 9. Nombre de patients chez lesquels un EI a été rapporté au cours de l'étude**

N patients (%)	Sufentanil 30 µg N=107	placebo N=54
Au moins un EI	62 (57,9)	34 (63)
Nombre d'EI	107	56
Au moins un EI relié au traitement	49 (45,8)	21 (38,9)
EI sévère	5 (4,7)	1 (1,9)
Au moins un EI grave (non fatal)	0	2** (3,7)
EI entraînant un arrêt de traitement	1 (0,9)	2 (3,7)

\* diminution de la saturation en oxygène

\*\* reliés au traitement par l'investigateur (syncope, hémiparésie sévère)

Les classes d'organes le plus souvent impliquées étaient les suivantes : troubles gastro-intestinaux (37,4% vs 33,3%) et troubles du système nerveux (26,2% vs 22,2%). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : nausées (32,7% vs 29,6%), vomissements (7,5% vs 1,9%), flatulence (3,7% vs 7,4%), céphalées (19,6% vs 18,5%), étourdissements (5,6% vs 3,7%), somnolence (2,8% vs 3,7%), prurit (1,9% vs 3,7%) et hypotension (4,7% vs 3,7%).

La fréquence des EI possiblement liés au traitement a été de 45,8% sous sufentanil 30 µg versus 38,9% sous placebo. Les EI le plus souvent signalés ont été les suivants : nausées (29,0% vs 22,2%), céphalées (12,1% vs 11,1%), vomissements (5,6% vs 1,9%), étourdissements (5,6% vs 3,7%).

### 7.3.1.3 Analyse poolée des données des études SAP202 et SAP301

Les données de tolérance de 221 patients traités par sufentanil 30 µg ou placebo inclus dans les études SAP202 (n=60) et SAP301 (n=161) ont été analysées.<sup>26</sup> Le pourcentage de patients ayant rapportés au moins un EI a été de 53,1% dans le groupe sufentanil 30 µg et de 31,1% dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe sufentanil 30 µg ont été des nausées (40,8%), des maux de tête (14,3%), des vertiges (9,5%) et des vomissements (12,9%), somnolence (7,5%) ; les EI reliés au traitement les plus fréquents ont été des nausées (36,7%), des maux de tête (8,2%), des vertiges (9,5%), des vomissements (11,6%), et la somnolence (6,8%).

### 7.3.1.4 Analyse poolée des données des études SAP301, SAP302 et SAP 303<sup>27</sup>

Les données de tolérance de 323 patients inclus dans l'étude SAP301 (n=107) et les études non comparatives SAP303 (n=140) et SAP302 (n=76), traités par sufentanil 30 µg, ont été analysées. Ces patients étaient majoritairement âgés de moins de 65 ans (90%) et avaient un IMC < 30 (63%). La majorité des patients ont subi des interventions abdominales (60-73 %) ou une chirurgie orthopédique (11-19 %) ; le reste des patients était classé dans la catégorie « autres » (7-26 %).

<sup>26</sup> EMA - Assessment report DZUVEO, 26 avril 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dzuevo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/dzuevo-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>27</sup> Leiman D, Jové M, Rosen Spahn G, Palmer P. Patients and healthcare professional satisfaction ratings and safety profile of sufentanil sublingual tablets for treatment of acute pain: A pooled demographic analysis. Journal of Pain Research 2021; 14: 805-813

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI a été de 40,2%. Les EI les plus fréquents ont été des nausées (24,8%), des maux de tête (9,0%), des vertiges (5,6%) et des vomissements (3,7%). Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un EI possiblement ou probablement lié au traitement a été de 32,2%. Les EI les plus fréquents ont été des nausées (22,9%), des maux de tête (5,3%), des vertiges (4,0%) et des vomissements (3,1%).<sup>28</sup>

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de DZUVEO 30 µg (version 1.4, 23 avril 2018) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Dépression respiratoire - Hypersensibilité
<b>Risques importants potentiels</b>	- Abus ou détournement - Surdosage - Bradycardie - Hypotension - Iléus paralytique - Spasme du sphincter d'Oddi - Utilisation chez les patients avec une augmentation de la pression intracrânienne - Convulsion
<b>Informations manquantes</b>	- Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement - Utilisation chez le patient avec insuffisance hépatique - Utilisation chez le patient avec insuffisance rénale - Utilisation sur plus de 48 heures

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet

### 7.3.4 Données issues du RCP

Les effets indésirables identifiés au cours des études cliniques ou après la commercialisation d'autres médicaments contenant du sufentanil les plus fréquents sont cités ci-après :

- très fréquents (1/10) : nausées, vomissements
- fréquents (1/100, <1/10) : Anémie, leucocytose ; Hypersensibilité ; Troubles du métabolisme et de la nutrition (Hypocalcémie, Hypoalbuminémie, Hypokaliémie, Hyponatrémie) ; Insomnie, anxiété, état confusionnel ; Céphalée, sensation vertigineuse, somnolence, sédation ; Tachycardie, tachycardie sinusale ; Hypotension, hypertension ; Constipation, dyspepsie flatulences, bouche sèche ; Prurit ; Spasmes musculaires, contractions musculaires ; Rétention urinaire ; Diminution de la saturation en oxygène, augmentation de la température corporelle ; anémie post-opératoire.

## 07.4 Données d'utilisation

Trois études observationnelles sont brièvement décrites ci-dessous. Aucune mesure clinique de l'intensité ou du soulagement des douleurs n'a été renseignée dans ces études.

L'étude observationnelle rétrospective de **Cassavaugh**<sup>29</sup> monocentrique, réalisée aux Etats-Unis entre juin 2019 et mars 2020, avait pour objectif d'étudier l'effet de l'administration de sufentanil

<sup>28</sup> Miner JR et al. Pooled phase III safety analysis of sufentanil tablets for short-term treatment for moderate-to-severe acute pain. Pain management 2019; 9: 259-271.

<sup>29</sup> Cassavaugh K M, Hogan S, Senska JC, Cady MD. A medication use evaluation of sufentanil sublingual tablet 30mcg for the perioperative management of surgical pain. Surgical Pain 2020; 8: 6.

sublingual sur le besoin en opioïdes IV en unité de soins post-anesthésiques (USPA). Au total, 140 patients d'âge moyen 49,6 ( $\pm 16,5$ ) ans (classés ASA I à III), ayant subi une intervention chirurgicale nécessitant une analgésie à base d'opiacés (abdominale n=54, orthopédique n=48, gynécologique n=19, urologique n=15) ont été suivis. Les données d'un groupe contrôle de 158 patients ayant subi le même type de chirurgie entre avril 2019 et février 2020 ont été analysées. Au total, 154 doses de sufentanil 30 µg sublingual ont été administrées aux patients ; 14 patients ont reçu deux doses. La majorité des patients ont été traités en préopératoire (environ 15 minutes avant l'intubation) ou en peropératoire (30 minutes avant l'extubation) ; 3 patients ont reçu une dose unique en USPA.

Les doses d'opioïdes IV administrées en peropératoire ont été de 15,7 ( $\pm 0,7$ ) mg (groupe sufentanil) versus 9,6 ( $\pm 0,5$ ) mg (groupe contrôle). Les équivalents en milligrammes de morphine IV (EMM) préopératoire et en peropératoire ont été respectivement de 14,6 mg et 15,7 mg. En post-opératoire, les doses requises d'opioïdes IV ont été de 3,6 ( $\pm 0,4$ ) mg versus 8,1 ( $\pm 0,5$ ) mg. Les délais de sortie de l'USPA ont été de 66 ( $\pm 2$ ) minutes versus 80 ( $\pm 2$ ) minutes.

De la prométhazine ou de l'ondansétron ont été administrés en USPA pour nausées chez 10% des patients du groupe sufentanil versus 16,5% du groupe contrôle.

L'étude observationnelle prospective de **Tvetenstrand**<sup>30</sup> monocentrique, réalisée aux Etats-Unis entre janvier 2020 et mars 2020, avait pour objectif d'étudier l'effet de sufentanil sublingual sur le besoin en opioïdes IV au cours et après une chirurgie ambulatoire, le besoin en agents adrénérgiques à la suite de l'induction anesthésique et le temps passé en unité de soins post-anesthésiques (USPA). Au total, les données de 47 patients d'âge moyen 54 ans (classés ASA I à III) ayant subi une intervention chirurgicale en ambulatoire ont été analysées. Les données rétrospectives d'un groupe contrôle de 80 patients ayant subi le même type de chirurgie avec le même opérateur 3 mois avant la phase prospective de l'étude (octobre 2019 - décembre 2019) ont été recueillies. 75% des interventions ambulatoires étaient de nature abdominale. L'administration de sufentanil était réalisée en préopératoire, 30 minutes avant l'incision. Dans le groupe contrôle, les patients recevaient des bolus IV d'opioïdes en préopératoire et en peropératoire.

Les patients ont reçu une dose totale d'opioïdes en préopératoire et peropératoire de 20 mg équivalents en milligrammes de morphine (MME) dans le groupe contrôle versus 10,9 mg dans le groupe sufentanil sublingual (5,9 mg MME en peropératoire et 5 mg MME en préopératoire) ; 61,7% des patients du groupe sufentanil ont nécessité l'administration d'opioïdes IV en peropératoire.

En post-opératoire, 63% des patients ont nécessité l'administration d'opioïdes IV (versus 10,6% dans le groupe contrôle) ; les doses requises d'opioïdes IV ont été respectivement de 4,4 ( $\pm 0,4$ ) mg versus 0,9 ( $\pm 0,5$ ) mg. Les doses totales d'opioïdes IV utilisées ont été respectivement de 24,6 mg et 11,8 mg. Des agents adrénérgiques ont été administrés en USPA chez 19% des patients du groupe sufentanil et 40% des patients du groupe contrôle, de l'acétaminophène 1000 mg IV en préopératoire respectivement chez 38% et 90% des patients.

L'étude observationnelle prospective de **Wiesner**<sup>31</sup> monocentrique réalisée aux Etats-Unis en septembre 2020, avait pour objectif d'étudier l'effet de l'administration de sufentanil sublingual sur le besoin en opioïdes IV et le délai d'hospitalisation dans un service de chirurgie orthopédique en unité de soins post-anesthésiques (USPA). Au total, les données de 53 patients d'âge moyen 68 ( $\pm 1,3$ ) ans (classés ASA I à III) ayant subi une arthroplastie du genou ou une arthroplastie de hanche sous rachianesthésie ou anesthésie générale ont été analysées. Les données rétrospectives du groupe contrôle de 57 patients ayant subi le même type de chirurgie entre juin et août 2020 ont été recueillies pour l'étude. Les patients traités par sufentanil sublingual ont reçu une dose de produit dans les 20 minutes de leur arrivée en USPA pour les patients ayant une rachianesthésie, 20 minutes avant leur induction pour les patients ayant une AG ; 91% des interventions avaient été réalisées sous rachianesthésie (versus 89% dans le groupe contrôle).

Les doses totales d'opioïdes IV administrées jusqu'à la sortie des patients ont été de 17,8 ( $\pm 2,4$ ) mg MME (groupe sufentanil) versus 25,0 ( $\pm 3,3$ ) mg MME (groupe contrôle). Les doses MME préopératoire et peropératoire pour les patients ayant eu une rachianesthésie ont été respectivement

<sup>30</sup> Tvetenstrand CD, Wolf ME. Reduced opioid use and reduced time in the postanesthesia care unit following preoperative administration of sublingual sufentanil in an ambulatory surgery setting. *J Clin Anesth Pain Manag* 2020; 4: 123-128.

<sup>31</sup> Wiesner L, Tvetenstrand CD. Reduced opioid use and hospital stay in patients undergoing total knee or total hip arthroplasty when treated with sublingual sufentanil compared with standard of analgesic care. *Journal of Orthopaedic Experience & Innovation*, December 2021.

de 4,8 ( $\pm 2,1$ ) mg et de 6,3 ( $\pm 2,6$ ) mg. Les délais moyens des sorties hospitalières ont été de 0,87 ( $\pm 0,12$ ) nuit versus 1,23 ( $\pm 0,16$ ) nuit.

## ► A titre d'information

L'ANSM a publié en février 2019 un état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques en France.<sup>32</sup> En 2017, les opioïdes faibles et les opioïdes forts représentent respectivement 20% et 2% des antalgiques consommés. Le tramadol et la codéine sont les deux opioïdes faibles les plus consommés. Parmi les opioïdes forts, la consommation de l'oxycodone avoisine désormais celle du sulfate de morphine, qui reste le premier antalgique opioïde fort utilisé. Une augmentation du mésusage, des cas d'intoxications et de décès liés à l'utilisation de ces antalgiques a été observée. Cet état des lieux doit conduire à un choix raisonné de prescription des antalgiques opioïdes et au renforcement de l'information sur les risques d'abus et de dépendance de ces médicaments.

## 07.5 Résumé & discussion

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

DZUVEO 30 µg, comprimé sublingual est indiqué chez l'adulte dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères. Ce médicament doit uniquement être administré par un professionnel de santé dans un environnement sous surveillance médicale et ne doit pas être utilisé durant plus de 48 heures.

Le dossier repose essentiellement sur les données d'efficacité et de tolérance issues de deux études réalisées aux Etats-Unis avec la forme comprimé sublingual de sufentanil 30 µg. Il s'agit d'études de supériorité versus placebo, randomisées, double-aveugle, réalisées chez des patients âgés en moyenne de 41 à 43 ans, classés ASA I pour la majorité d'entre eux (64 à 70%), programmés pour une cure d'hallux valgus dans l'étude SAP202 et une chirurgie abdominale, principalement pariétale, réalisée en ambulatoire dans l'étude SAP301.

Le critère de jugement principal était la somme sur 12 heures, des différences des scores d'intensité de la douleur par rapport aux scores de base, pondérée par les intervalles de temps entre les points d'évaluation (SPID12). Les critères secondaires évalués incluaient notamment la SPID1, la somme des scores de soulagement de la douleur (TOTPAR), la fréquence de recours et les doses cumulées de traitement de secours.

Comme attendu, l'analyse des données d'efficacité a montré un effet antalgique opiacé du sufentanil supérieur à celui du placebo dans ces deux études contrôlées.

### ► Tolérance

Les effets indésirables du sufentanil sont bien connus, notamment ses effets déprimeurs respiratoires et ses effets gastro-intestinaux.

Au cours des études contrôlées, les pourcentages de patients ayant rapporté au moins un EI dans les groupes sufentanil 30 µg ont été de 80% dans l'étude SAP202 (reliés au traitement chez 75% des patients) et de 58% au cours de l'étude SAP301 (reliés au traitement chez 46% des patients). Les effets indésirables reliés au traitement les plus fréquemment observés au cours de ces études contrôlées ont été : des nausées (30 à 58%), des vomissements (6 à 28%), des étourdissements (6 à 8%), de la somnolence (20%). Les taux plasmatiques de sufentanil obtenus au cours de l'étude de phase 3 (SAP301) étaient inférieurs aux taux potentiellement atteints après une administration horaire du produit.

### ► Discussion

Pour justifier d'une indication dans le traitement de la douleur aiguë modérée ( $ENS \geq 4$ ) à sévère ( $ENS \geq 6$ ), l'efficacité doit être démontrée dans un modèle de douleur somatique (ex. bunionectomie)

<sup>32</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>

et un modèle de douleur viscérale ou dans un modèle de douleur somatique et un modèle de douleur mixte somatique/viscérale (ex. chirurgie abdominale).<sup>33</sup> En fonction de la situation clinique, les mesures de la douleur doivent être effectuées non seulement au repos, mais aussi au mouvement. La prise en charge de la douleur au mouvement est très importante notamment dans le cadre de la réhabilitation postopératoire, qui requiert la mobilisation des patients.

Les études contrôlées déposées (SAP202 et SAP301) ont évalué l'efficacité de DZUVEO 30 µg, comprimé sublingual dans l'analgésie post-opératoire. L'étude (SAP302) réalisée dans un service d'urgence est une étude non comparative. Aucune étude contrôlée versus comparateur actif n'a été réalisée avec la spécialité.

L'interprétation des résultats de l'étude ayant évalué l'efficacité de ZALVISO 15 µg, comprimé sublingual<sup>34</sup> (médicament pourvu d'un dispositif d'auto-administration) versus morphine ACP IV dans l'analgésie post-opératoire (IAP309) est délicate ; par ailleurs DZUVEO 30 µg et ZALVISO 15 µg diffèrent par leur dosage et l'administration du médicament ; DZUVEO ne doit pas être auto-administré.

Il persiste des incertitudes sur la transposabilité des résultats des études menées dans l'analgésie post-opératoire (SAP202, SAP301). Ces études ont été réalisées entre 2012 et 2015 aux Etats-Unis dans le cadre de protocoles d'anesthésie qui ne correspondent pas nécessairement aux protocoles chirurgicaux pratiqués en France (infiltration ou bloc tronculaire pour la cure d'hallux valgus, infiltration/AINS dans les cures de hernie...). Seule la douleur au repos a été évaluée ; les douleurs à la mobilisation ou à la toux (qui intéressent en particulier la chirurgie abdominale) n'ont pas été étudiées. DZUVEO n'a pas été étudié dans un contexte de gestion de la douleur aiguë chez des patients consommant des opioïdes (médicaments antalgiques opioïdes, TSO, usage d'opioïdes illicites). Très peu de données sont disponibles chez les patients âgés de plus de 65 ans ; ces patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler d'éventuels effets indésirables liés à l'administration du produit.

Le sufentanil est un opioïde fort dont l'administration doit être réservée au traitement des douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs. Son administration est à réserver aux professionnels de santé en milieu hospitalier afin de prévenir le risque de dépression respiratoire par une surveillance appropriée.

Dans de nombreuses situations de douleurs aiguës modérées à sévères, l'administration per os d'un antalgique opioïde faible voire d'un antalgique non opioïde peut s'avérer suffisante et donc plus appropriée dans l'indication octroyée à la spécialité. De même, un antalgique de plus longue durée d'action peut s'avérer plus adapté.

La forme sublinguale de la spécialité DZUVEO permet une absorption rapide du produit et permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique ; la biodisponibilité du produit n'est pas modifiée par l'iléus post-opératoire. Cette forme pharmaceutique de sufentanil pourrait permettre d'éviter le maintien d'un abord veineux dans certains protocoles d'anesthésie ou de suppléer à la mise en place d'une voie veineuse dans certaines situations de médecine d'urgence.

Les limites à l'utilisation de DZUVEO dans les douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs portent principalement sur la restriction des modalités d'administration, qui exclut l'analgésie contrôlée par le patient pourtant préconisée dans de nombreuses situations (douleurs post-opératoires, accès douloureux chez des patients recevant un traitement de fond morphinique par ex.) et les inconvénients de l'administration d'un morphinique, à savoir une efficacité moindre sur la douleur à la mobilisation par rapport aux anesthésiques locaux ou aux AINS et des effets indésirables notables (nausées, vomissements, somnolence, risque de dépression respiratoire, prolongation d'un l'iléus post-opératoire). La mise en place des programmes de réhabilitation a amené à reconsidérer la place des morphiniques dans la stratégie analgésique post-opératoire.

<sup>33</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain>

<sup>34</sup> Actuellement en arrêt de commercialisation

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites relatives à la transposabilité des données, l'impact supplémentaire sur la morbidité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, DZUVEO n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical couvert identifié.

## 07.6 Programme d'études

Une étude de suivi sur l'utilisation réelle de DZUVEO sera réalisée afin d'évaluer si le personnel soignant a suivi les conseils fournis dans le matériel de formation. L'étude qui vise à déterminer la compréhension de l'utilisation appropriée du produit sera débutée 6 mois à 2 ans après la mise sur le marché de DZUVEO dans des centres médicaux sélectionnés dans les pays de l'UE (cf. PGR).

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>35,36</sup>

---

Toute douleur aiguë doit être traitée en urgence, quelle que soit la pathologie. Il faut évaluer l'intensité de la douleur dès le début de la prise en charge du patient. L'échelle visuelle analogique (EVA) et l'échelle numérique simple (ENS) sont les outils de référence.<sup>37</sup> Lorsque ces deux échelles ne peuvent être utilisées, les experts recommandent d'utiliser l'échelle verbale simple à cinq niveaux. Si l'autoévaluation n'est pas réalisable, une hétéroévaluation est alors nécessaire. L'intensité de la douleur doit être régulièrement réévaluée afin d'apprécier l'efficacité des thérapeutiques. Les objectifs thérapeutiques recommandés sont : un score EVA inférieur ou égal à 30 mm ou un score ENS inférieur ou égal à 3 avec un score de sédation Ramsay égal à 2, un score EDS inférieur à 2 ou un score d'ATICE supérieur ou égal à 4.

La prise en charge actuelle des douleurs post-opératoires repose sur une approche multimodale de l'analgésie<sup>38</sup> qui consiste à associer des molécules et des techniques ayant des mécanismes d'action différents et complémentaires tels que l'analgésie locale ou locorégionale, les antalgiques opioïdes et non opioïdes, la kétamine<sup>39</sup>, le MEOPA, afin d'améliorer l'analgésie et de réduire les risques d'effets indésirables, notamment en réduisant la consommation d'opioïdes. L'épargne morphinique est un élément central de l'amélioration de la réhabilitation post-opératoire et nécessite la mise en place d'une stratégie analgésique adaptée à chaque patient.

Selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) actualisées en 2016<sup>40</sup> portant sur la prise en charge de la douleur post-opératoire, il est préconisé de prescrire un opiacé fort (morphine ou oxycodone), préférentiellement par voie orale, en cas de douleurs post-opératoires sévères ou insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs, quel que soit l'âge du patient.

---

<sup>35</sup> EUSEM 2020. Guidelines for the management of acute pain in emergency situations. Mars 2020. [https://eusem.org/images/EUSEM\\_EPI\\_GUIDELINES\\_MARCH\\_2020.pdf](https://eusem.org/images/EUSEM_EPI_GUIDELINES_MARCH_2020.pdf)

<sup>36</sup> Perioperative care in adults NICE guideline NG180 august 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng180/resources/perioperative-care-in-adults-pdf-66142014963397>

<sup>37</sup> HAS 2022. Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste\\_echelles\\_acceptees\\_2022.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/liste_echelles_acceptees_2022.pdf)

<sup>38</sup> SFAR - Le congrès 2019. Analgésie multimodale, que dit la médecine factuelle ? L'analgésie multimodale sous-entend les approches analgésiques associées aux opioïdes pour prévenir la douleur post-opératoire. Les principales familles sont les analgésiques non opioïdes systémiques, les anti-hyperalgésiques, les techniques d'analgésie locorégionale et les approches non pharmacologiques.

<https://sfar.org/download/analgésie-multimodale-que-dit-la-médecine-factuelle/?wpdmdl=24796&refresh=62>

<sup>39</sup> Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) – Comité douleur – ALR. Mise au point sur l'utilisation de la KETAMINE. 8 oct 2018. <https://sfar.org/mise-au-point-sur-l'utilisation-de-la-ketamine/>

<sup>40</sup> Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. Anesth Réanim. 2016;2:421-30.

Lorsque les morphiniques sont nécessaires, la SFAR recommande l'analgésie contrôlée par le patient (ACP)<sup>41</sup>. L'ACP intraveineuse est la voie de référence pour les douleurs post-opératoires, mais d'autres modalités d'administration se sont développées : analgésie péridurale (chirurgie thoracique et /ou abdominale), analgésie périnerveuse (chirurgie orthopédique). Les différents opioïdes forts peuvent être utilisés (morphine, oxycodone, fentanyl, sufentanil, hydromorphone). La morphine reste l'opioïde de référence pour l'ACP IV.

L'intérêt de l'ACP IV est son faible délai d'action (quelques minutes versus 15 à 30 minutes avec les morphiniques à libération immédiate par voie orale) ; mais elle impose le maintien d'une perfusion avec valve anti-reflux et peut gêner la mobilisation active du patient avec déambulation préconisée en post-opératoire. Par ailleurs, les opiacés ne sont pas des traitements de première intention. Leurs effets indésirables (nausées, vomissements, retard de transit, rétention d'urines...) apparaissent comme une gêne à la mise en œuvre de protocoles de réhabilitation qui ont pour objectif une récupération fonctionnelle rapide. Plusieurs études montrent que l'administration d'opiacés en post-opératoire dans le cadre d'une chirurgie ambulatoire augmente la durée du séjour. Indûment prolongée, elle peut être responsable du développement de conduites addictives chez certains patients. Les recommandations actuelles sont de privilégier une analgésie par voie orale, des analgésiques non opiacés en première intention, des morphiniques à libération immédiate en traitement de secours.<sup>42</sup>

Dans un contexte d'urgence, plusieurs agents sédatifs et analgésiques peuvent être envisagés, mais les médicaments d'action rapide sont favorisés. Le recours à l'analgésie multimodale est particulièrement adapté à la douleur aiguë en médecine d'urgence.<sup>43</sup> La réalisation d'une anesthésie locale et/ou locorégionale (ALR) doit être privilégiée si les conditions d'exercice et le contexte le permettent, ce qui n'est pas la situation la plus courante. Dans ce cas, les agents anesthésiques aminoamides sont proposés, notamment la lidocaïne, adrénalinée ou non, et la ropivacaïne.

Lorsque ces techniques d'analgésie sont contre-indiquées et/ou que le recours à l'analgésie par voie générale est pertinent, il est recommandé d'utiliser chez les patients en ventilation spontanée :

- pour les douleurs faibles à modérées, des antalgiques de palier I ou II administrés seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques ;
- en traumatologie légère et pour les douleurs induites par les soins, un mélange équimoléculaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA) ;
- pour les douleurs intenses (EVA  $\geq$  60 mm ou EN  $\geq$  6), il est recommandé de recourir d'emblée à la titration morphinique intraveineuse (IV), technique analgésique de référence, seule ou en analgésie multimodale. La morphine est l'opiacé de référence pour assurer l'analgésie des douleurs aiguës sévères du patient en ventilation spontanée.

Dans le cadre de l'analgésie multimodale, les experts proposent les associations d'antalgiques suivantes :

- en traumatologie, le MEOPA, la kétamine, le néfopam et/ou l'ALR en association à la morphine ;
- pour les douleurs neuropathiques aiguës, le néfopam et/ou la kétamine à faible posologie, en association aux antalgiques usuels ;
- le midazolam en cas d'agitation persistante malgré une analgésie bien conduite.

Chez le patient sous morphiniques au long cours et chez le patient toxicomane, la co-analgésie est à privilégier (kétamine, analgésie locorégionale, en complément de la titration morphinique).

---

<sup>41</sup> L'antalgie autocontrôlée par le patient (ACP) est une technique qui permet au patient de s'auto-administrer des doses prédéterminées d'antalgiques par voie parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée) en fonction de la douleur ressentie à l'aide d'une pompe informatisée et programmée. Elle permet d'individualiser et d'ajuster rapidement la quantité de morphine délivrée en fonction de la douleur du patient.

<sup>42</sup> Wick EC et al. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques. JAMA Surgery July 2017;152:691-17.

<sup>43</sup> SFAR-SFMU 2010. Vivien B, Adnet F, Bounes V et al. Recommandations formalisées d'experts 2010. Sédatation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). Ann Fr Médecine Urgence 2011;1:57-71.

L'analgésie par sufentanil intranasale<sup>44</sup> a fait l'objet de deux études comparatives réalisées dans les douleurs post-traumatiques chez des patients adultes admis aux urgences.<sup>45,46</sup>

### **Place de DZUVEO dans la stratégie thérapeutique :**

DZUVEO doit être administré par un professionnel de santé dans un environnement sous surveillance médicale. Cet environnement doit disposer de l'équipement nécessaire et d'un personnel formé pour identifier et gérer une dépression respiratoire morphinique. Ce médicament ne doit pas être utilisé durant plus de 48 heures.

DZUVEO est à réserver au traitement des douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs, en soins post-opératoires ou en service d'urgence, chez des patients pouvant bénéficier d'une surveillance rapprochée.

## **09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### **09.1 Service Médical Rendu**

- ▶ Le traitement rapide et efficace des douleurs aiguës, notamment post-opératoires et en médecine d'urgence, a un impact immédiat sur le confort du patient et réduit les morbidités périopératoires et péri-traumatiques. Ce traitement est également un facteur de prévention du développement de la douleur chronique.
- ▶ DZUVEO entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de la spécialité évalué versus placebo dans les douleurs post-opératoires est important. Ce rapport reste à préciser versus comparateurs actifs dans la prise en charge des douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs.
- ▶ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses dans l'indication.
- ▶ DZUVEO est à réserver au traitement des douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs, en soins post-opératoires ou en service d'urgence, chez des patients pouvant bénéficier d'une surveillance rapprochée.

#### **Intérêt en termes de santé publique**

Compte tenu :

- de l'incidence des douleurs aiguës et de leurs conséquences sur la morbidité,
- du besoin médical couvert par les antalgiques opioïdes et non opioïdes et les techniques d'analgésie-antalgie dans la prise en charge de la douleur aiguë chez l'adulte,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité ou la qualité de vie,
- de l'absence d'éléments permettant d'étayer un éventuel impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie ou sur l'organisation des soins,

DZUVEO 30 µg, comprimé sublingual n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DZUVEO 30 µg, comprimé sublingual est important dans la prise en charge**

<sup>44</sup> SFAR - Le Congrès 2019. Quoi de neuf pour le confort du patient ? En préhospitalier et aux urgences : nouvelles techniques (ALR, halogénés, morphiniques par voie intranasale). <https://sfar.org/download/quoi-de-neuf-pour-le-confort-du-patient-enprehospitalier-et-aux-urgences-nouvelles-techniques-alr-halogenes-morphiniques-par-voieintranasale/?wpdmdl=24778&refresh=61c4a73a71fa41640277818>

<sup>45</sup> Lemoel F et al. Intranasal sufentanil given in the emergency department triage zone for severe acute traumatic pain: a randomized double-blind controlled trial Int Emerg Med 2019 14 :571-579.

<sup>46</sup> Blancher M et al. Intranasal sufentanil versus intravenous morphine for acute severe trauma pain: A double-blind randomized non-inferiority study. PLOS PLoS Med 16(7): e1002849.

**multimodale des douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs, en soins post-opératoires ou en service d'urgence.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs, en soins post-opératoires ou en service d'urgence, aux posologies de l'AMM.**

## **09.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

Compte tenu :

- de la démonstration de l'efficacité versus placebo du sufentanil 30 µg, comprimé sublingual dans la douleur aiguë modérée à sévère post-opératoire,

mais eu égard :

- à l'absence d'étude contrôlée versus comparateur(s) actif(s),
- aux incertitudes sur la transposabilité à la pratique clinique des résultats des études,
- au besoin médical couvert par les traitements antalgiques disponibles,
- au profil de tolérance des opioïdes forts,
- et à la volonté de privilégier une analgésie contrôlée par le patient dans de nombreuses situations cliniques,

la Commission de la Transparence considère que DZUVEO 30 µg, comprimé sublingual n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs aiguës modérées à sévères.

## **09.3 Population cible**

La population cible de DZUVEO correspond aux patients adultes traités en soins post-opératoires ou en service d'urgence pour des douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs.

D'après le rapport de l'ANSM publié en février 2019 sur la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques en France, 9 966 944 Français (17,1%) ont reçu un antalgique opioïde sur prescription en 2015. L'instauration du traitement était réalisée par un médecin hospitalier dans 20,1% des cas pour les opioïdes faibles et 21% des cas pour les opioïdes forts, et par un médecin généraliste dans 59,1% des cas pour les opioïdes faibles et 62,9% des cas pour les opioïdes forts. En 2017, le motif de prescription des opioïdes faibles est une douleur aiguë dans 71,1% des cas ; le motif de prescription des opioïdes forts est une douleur aiguë dans 50,1% des cas. Les antalgiques les plus consommés en France sont non opioïdes (78%), suivis par les antalgiques opioïdes faibles (20%) et les antalgiques opioïdes forts (2%).

D'après ces données, la population qui bénéficierait d'un traitement antalgique opioïde fort en milieu hospitalier peut être estimée à environ 200 000 patients, dans 50% des cas pour des douleurs aiguës. Compte tenu de l'existence des différents protocoles chirurgicaux, des différentes situations rencontrées en médecine d'urgence, la population des patients susceptibles de bénéficier de DZUVEO 30 µg, comprimé sublingual est plus restreinte et reste à déterminer.

# **010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION**

---

## **► Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 18/03/2022 Date d'examen et d'adoption : 20/07/2022 Date d'examen d'observations écrites impactant le projet d'avis : 14/09/2022
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>DZUVEO 30 µg, comprimé sublingual</u> conditionné dans un applicateur à dose unique en polypropylène emballé dans une poche en film polyester/PEBD/aluminium/PEBD avec absorbeur d'oxygène. (CIP : 3400955076018)
<b>Demandeur</b>	AGUETTANT
<b>Listes concernées</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 26/06/2018 Spécificités : PGR du 23/04/2018
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Stupéfiant Médicament en réserve hospitalière (RH) Prescription limitée à 2 jours
<b>Code ATC</b>	N01AH03

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire