

TABLEAUX DE BORD ANTALGIQUES

Fentanyl à action rapide

INTRODUCTION

Les spécialités de Fentanyl à Action Rapide (FAR) ou transmuqueux, commercialisées depuis 2002, sont destinées exclusivement au traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients souffrant d'un cancer, recevant déjà un traitement de fond opioïde, c'est-à-dire à action prolongée.

Sept spécialités de fentanyl transmuqueux à action rapide sont commercialisées en France en 2020 : Abstral® (comprimé sublingual), Actiq® (applicateur buccal), Breakyl® (film oro-dispersible), Effentora® (comprimé bucco-gingival), Instanyl® (pulvérisateur nasal), Pecfent® (pulvérisateur nasal) et Recivit® (comprimé sublingual).

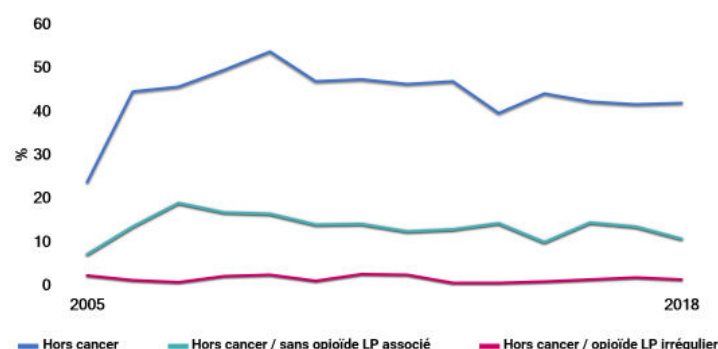
Selon les dernières données du réseau national d'addictovigilance [1], les complications notifiées pour ces médicaments sont fréquemment associées à des prescriptions non conformes à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) notamment hors cancer ou sans traitement opioïde de fond associé.

En complément des données de pharmacovigilance de l'ANSM, ce tableau de bord vise à estimer la prévalence des prescriptions de FAR à partir des données de remboursement de l'Assurance Maladie et à décrire les patients bénéficiant du remboursement de ces médicaments et les prescripteurs concernés, notamment en dehors d'un diagnostic de cancer.

Évolution des remboursements hors AMM

Les remboursements de FAR hors cancer n'ont pas significativement évolué entre 2006 et 2018 fluctuant entre 40% et 54% ; de même que ceux combinant l'absence d'antécédent de cancer et de traitement de fond opioïde associé, fluctuant de 11% à 19%.

La prévalence des patients bénéficiant du remboursement d'au moins une ordonnance de FAR sans association à un traitement de fond opioïde a augmenté (+111%) jusqu'en 2012 (0,019% des Français) pour ensuite diminuer (-38%) jusqu'en 2018 à 0,013% des Français.



Prévalence des patients bénéficiant d'un remboursement de fentanyl à action rapide hors AMM entre 2005 et 2018 en France

ÉVOLUTION DES PRESCRIPTIONS

Évolution globale

On a observé jusqu'en 2011 une augmentation de 92% du nombre de patients ayant au moins un remboursement d'une prescription de fentanyl (toutes formes), suivie d'une diminution de 15% jusqu'en 2018, où ces prescriptions concernaient 0,33% des Français.

Plus de 29 000 Français ont été traités par fentanyl à action rapide en 2017

La prévalence des Français traités par FAR (seul ou associé à du fentanyl à action prolongée) a diminué de 29% depuis 2012 (0,06%). En 2018, les patients bénéficiant d'au moins un remboursement de FAR représentaient 0,04% des Français.

Évolution des différentes spécialités pharmaceutiques remboursées

Jusqu'en 2008, l'Actiq® représentait 100% des FAR remboursés. La part de cette spécialité chez les patients traités par FAR a diminué à partir de 2009 avec la commercialisation progressive des autres spécialités. **En 2018, l'Actiq® était le troisième FAR remboursé** en termes de patients traités (18,3%).

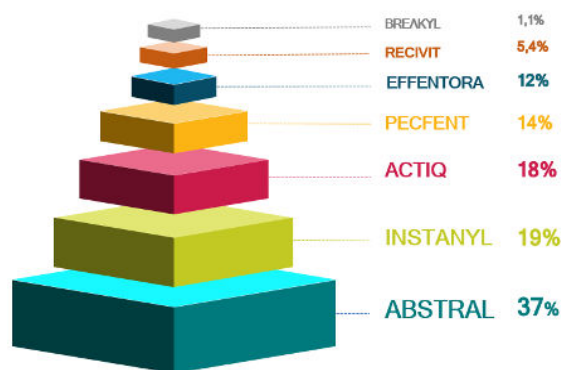
En 2009, l'Abstral®, représentait 12% des patients traités par FAR. Elle devient progressivement la première spécialité, en nombre de patients traités, dès 2012 (27,8%). **En 2018, l'Abstral® représentait 40% des patients traités.**

L'Abstral® est le fentanyl à action rapide le plus prescrit avec 4 patients sur 10

L'Instanyl® concernait 18,6% des patients traités par FAR en 2018 en deuxième position après l'Abstral®, et très légèrement au-dessus de l'Actiq® (18,3%).

Le Pecfent®, deuxième spécialité administrée par pulvérisation intranasale après l'Instanyl®, a été remboursé à 14% des patients traités par FAR. Ainsi, **les deux formes intranasales représentaient 32,6% en 2018 des patients bénéficiant d'un remboursement de FAR.**

Les trois premiers FAR prescrits hors cancer sont l'Abstral® (26%), l'Actiq® (23%) et l'Instanyl® (22%). Par ailleurs, on observe une part plus importante de prescriptions « hors cancer » versus « cancer » pour les spécialités Actiq® (23% vs 10,2%), Instanyl® (22% vs 16,4%) et Recivit® (9,7% vs 8%).



Répartition des remboursements de fentanyl à action rapide par spécialité pharmaceutique en 2018 en France

DESCRIPTION DES PATIENTS

En 2017, 240 629 patients ont eu au moins un remboursement d'un médicament à base de fentanyl dont **29 228 patients au moins un remboursement d'un FAR.** Parmi ces 29 228 patients, 43,9% soit 12 838 n'avaient pas d'antécédent de cancer (groupe « FAR / hors cancer »).

Pour les 16 390 patients souffrant de cancer (groupe « FAR / cancer »), 12,9% (n=2 110) n'avaient aucun remboursement d'un traitement de fond opioïde (i.e. libération prolongée) concomitant à leur FAR.

Plus d'un patient sur deux est traité par FAR hors AMM

Ainsi, on dénombre en 2017 un remboursement hors AMM des FAR pour 51,1% (n = 14 948) des patients bénéficiant d'au moins une prescription remboursée de ces médicaments.



Prévalence des patients avec remboursement hors AMM de fentanyl à action rapide en 2017

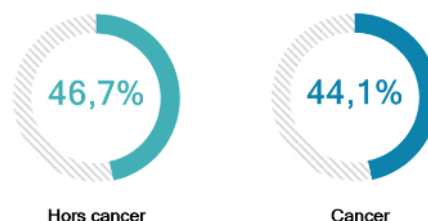
Comparativement aux patients souffrant de cancer, les patients traités par FAR hors cancer étaient majoritairement des femmes (64,5% vs 46,6%, $p < 0,0001$), plus âgés (âge médian 78 ans vs 67 ans, $p < 0,0001$), présentaient plus fréquemment des comorbidités médicales (71,3% vs 40,8%, $p < 0,0001$) et une posologie journalière médiane moins élevée,

495 vs 685 µg, $p < 0,0001$. 58,8% des patients sans cancer avaient plus de 75 ans, versus 30% des patients souffrant d'un cancer.

Concernant les comorbidités retrouvées chez ces patients sans cancer, on note une plus forte représentation des patients avec une ALD 8 (diabète / 15,5%), une ALD 15 (Alzheimer et autres démences / 13,8%) ou une ALD 5 (insuffisance cardiaque grave / 12,6%). Deux fois plus d'ALD 23 (trouble mental / 8,7%) ont aussi été observées chez ces patients sans cancer. Cette prévalence plus élevée est au moins en partie liée à l'âge plus élevé des patients traités par FAR sans cancer. Hors cancer, 46,7% des patients ont bénéficié d'un seul remboursement de FAR sur l'année 2017 et 15,7% de deux remboursements.

Ces chiffres sont comparables à ceux des patients souffrant de cancer, respectivement 44,1 et 17,8%.

Une majorité de patients n'aurait pas un usage chronique de fentanyl à action rapide



Patients avec une délivrance unique de fentanyl à action rapide en 2017

Co-prescriptions d'antalgiques

31% des patients « FAR / hors cancer » n'avaient jamais d'antalgique opioïde à action prolongée co-prescrit, versus 12,9% des patients dans le groupe « FAR/cancer ». Chez les patients « FAR / hors cancer », 53,6% avait une prescription concomitante de fentanyl à libération prolongée, versus 64,3% chez les patients « FAR / cancer ».

L'oxycodone LP était le deuxième opioïde à action prolongée co-prescrit pour 8,7% de patients (versus 20,7% dans le groupe « FAR/cancer »), suivi du tramadol LP co-prescrit chez 8,4% de patients, en proportion équivalente à la population des patients « FAR/cancer ».

42,2% des patients « FAR / hors cancer » (versus 55,8% en cas de cancer) **ont bénéficié d'une co-prescription remboursée d'un autre antalgique opioïde à libération immédiate,** majoritairement le tramadol.

57,8% des patients « FAR / hors cancer » (versus 44,2% en cas de cancer) **ont bénéficié d'une co-prescription remboursée d'un antalgique non opioïde,** majoritairement le paracétamol.

Un patient sur trois sans cancer n'a pas de traitement de fond opioïde associé

Abus de FAR et hospitalisations pour surdoses aux opioïdes

La prévalence des patients présentant au moins un épisode de « doctor shopping » sur l'année 2017 semblait faible avec 0,2% des patients « FAR / hors cancer » (n=23), versus 0,09% chez les patients « FAR / cancer » (n=14).

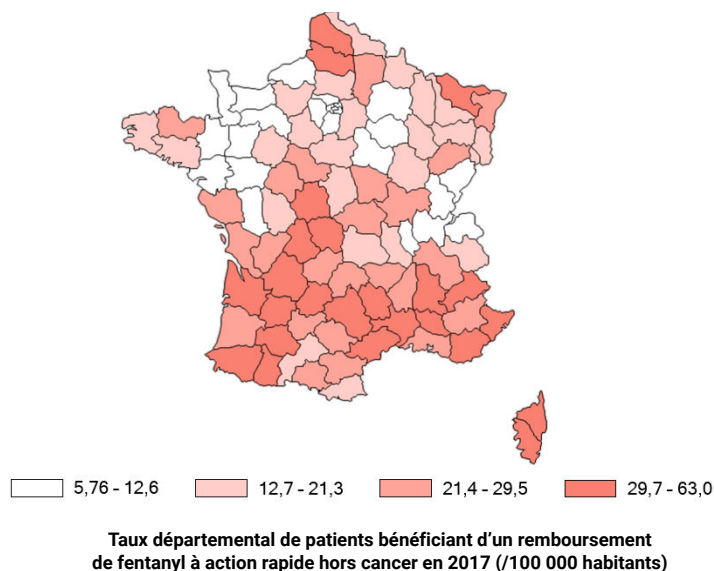
En étudiant la répartition des patients selon le nombre de DDD (Defined Daily Dose, estimée à 600 µg par l'OMS), on a observé une proportion plus importante (22,5% versus 19,6%) de patients au-delà de 3 DDD dans le groupe « FAR / hors cancer ».

Par exemple 4,4% des patients « FAR / hors cancer » (n=304) dépassaient 10 DDD, versus 2,2% dans le groupe « FAR / cancer ».

Chez les patients bénéficiant d'un remboursement de FAR en 2016, on a observé une prévalence des hospitalisations pour surdose en opioïdes de 0,48% (n=150), versus 0,01% dans une population contrôle sans FAR. Dans le groupe FAR, la prévalence de ces surdoses était de 0,3% (n=33) des patients « FAR / hors cancer » et de 0,6% (n=117) des patients « FAR / cancer ».

Analyse territoriale des patients bénéficiant d'un remboursement de FAR

Les principaux départements avec un taux de patients bénéficiant d'au moins un remboursement de FAR hors cancer supérieur ou égal à 45/100 000 habitants sont : la Haute Vienne (63/100 000), le Lot (57/100 000), les Hautes Pyrénées (55/100 000), le Var (48/100 000), le Lot et Garonne (46/100 000) et la Dordogne (45/100 000). Les départements avec le plus grand nombre de patients bénéficiant d'au moins un remboursement d'un FAR hors cancer en 2017 sont : les Bouches du Rhône (569), le Nord (527), le Pas de Calais (524), le Var (506), la Gironde (504) et les Alpes Maritimes (460).



DESCRIPTION DES PRESCRIPTEURS

Toutes prescriptions

74,4% des patients hors cancer recevaient une prescription de FAR d'un médecin exerçant en libéral (versus 59,1% si cancer, $p < 0,0001$). Il s'agissait **dans 94,1% des patients d'un médecin généraliste** (vs 67,6% si cancer, $p < 0,0001$). Les autres spécialités les plus impliquées dans ces prescriptions hors AMM étaient les rhumatologues, les néphrologues et les hépato-gastro-entérologues. En 2017, ce sont 5 430 médecins généralistes libéraux qui ont prescrit exclusivement des FAR hors cancer à 7 117 patients différents, dont 53,4% de délivrances uniques (pour 2 039 médecins généralistes).

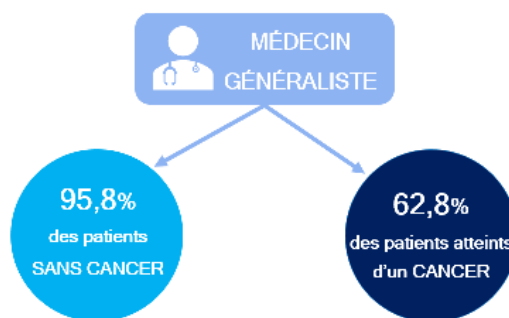
Cas des primo-prescriptions

En 2017, 75% des patients bénéficiaient d'une primo-prescription (aucun remboursement dans l'année précédente). **La primo-prescription de FAR hors cancer était essentiellement le fait des médecins libéraux,**

majoritairement des généralistes pour 95,8% des patients, versus 62,8% des patients avec antécédent de cancer. Parmi les médecins généralistes libéraux (n=6 765) ayant instauré un traitement par FAR en 2017, 51% (n=3 468 médecins) ont prescrit exclusivement ces médicaments hors cancer à 6 444 patients différents, dont 60,4% de délivrances uniques (pour 1 296 médecins généralistes).

Dans le contexte de la primo-prescription de FAR, 59% des patients sans cancer, versus 37,8% des patients avec cancer, ne bénéficiaient pas d'une co-prescription d'un antalgique opioïde à action prolongée.

Les médecins généralistes libéraux primo-prescrivent pour 95% des patients sans cancer



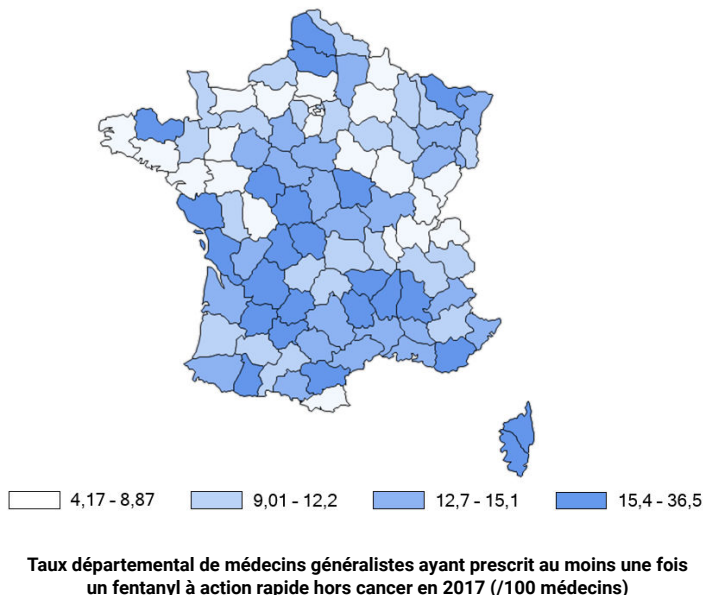
Primo-prescription par les médecins généralistes libéraux de fentanyl à action rapide en 2017

La spécialité Instanyl® était la plus primo-prescrite avec 24,6% des patients concernés, suivie de l'Actiq® (20,5%) et de l'Abstral® (20,1%).

Analyse territoriales des prescripteurs hors AMM

Les principaux départements avec un taux de médecins généralistes prescripteurs de « FAR / hors cancer » supérieur ou égal à 20% sont : la Corse (33 et 36%), la Lozère (25%), le Lot et Garonne (22%), la Haute Vienne (21%), l'Indre (21%) et la Creuse (20%).

Les départements avec le plus grand nombre de médecins généralistes ayant prescrit en 2017 au moins une fois un FAR hors cancer sont : le Nord (245), les Bouches du Rhône (238), la Gironde (205), le Var (178), le Pas de Calais (172) et l'Hérault (158).



CONCLUSION

Cette étude montre que plus de la moitié des prescriptions de fentanyl transmuqueux à action rapide étaient hors AMM, c'est à dire hors cancer et/ou sans traitement de fond opioïde (libération prolongée) associé. La grande majorité de ces prescriptions de FAR hors AMM étaient instaurées par des médecins généralistes en exercice libéral. Néanmoins, les médecins généralistes sont aussi impliqués dans les deux tiers des patients recevant une primo-prescription de fentanyl à action rapide dans le cancer. Il faut noter que la majorité des patients, y compris hors cancer, ont un nombre de délivrance de FAR limité sur l'année en faveur d'un usage irrégulier ou sur une courte période.

Il serait important d'identifier les motifs de prescription hors AMM des FAR hors cancer via des études de terrain auprès des prescripteurs. Une première enquête réalisée auprès de 327 médecins généralistes et internes de médecine générale, a rapporté plusieurs situations cliniques pouvant motiver une prescription de FAR, en dehors de la douleur du cancer. Ainsi, sont cités la crise drépanocytaire, les coliques néphrétiques, les douleurs aiguës liées aux soins (ulcères, escarres...), certaines douleurs rhumatologiques et neuropathiques, et des situations palliatives hors cancer. Les patients douloureux avec un trouble de la déglutition ou une pose de voie intraveineuse difficile, mais aussi ceux présentant une insuffisance rénale seraient aussi des profils retrouvés dans cet usage de FAR hors AMM [2].

Une information sur la juste prescription du fentanyl à action rapide auprès des médecins, notamment spécialistes de médecine générale, doit être réalisée. Cela afin de prévenir la chronicisation de certaines prescriptions notamment hors AMM pouvant évoluer vers de véritables troubles de l'usage ou addiction au fentanyl.

Rappel des indications du fentanyl à action rapide

Les FAR sont indiqués dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant déjà un traitement de fond par un antalgique opioïde pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse. L'accès douloureux paroxystique est une exacerbation passagère d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par un traitement de fond. Les FAR sont réservés aux patients considérés comme tolérants au traitement morphinique (ou opioïdes) de fond de la douleur cancéreuse chronique ; c'est-à-dire les patients recevant déjà au moins 60 mg de morphine par jour par voie orale, au moins 25 µg de fentanyl par heure par voie transdermique, au moins 30 mg d'oxycodone par jour par voie orale ou au moins 8 mg d'hydromorphone par jour par voie orale ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde depuis une semaine minimum.

Si le patient présente plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour pendant plus de quatre jours consécutifs, la dose du morphinique ou opioïde à longue durée d'action utilisée pour traiter la douleur chronique doit être réévaluée.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Tournebise J, Gibaja V, Frauger E, et al. French trends in the misuse of Fentanyl: From 2010 to 2015. [published online ahead of print, 2019 Nov 25]. *Therapie*. 2019;S0040-5957(19)30174-X. doi:10.1016/j.therap.2019.11.002.

[2] Clothilde Hériard-Dubreuil Nollet. 2014. Mémoire pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Intégration des spécialités de fentanyl transmuqueux en pratique de médecine générale en 2014.

Compte rendu du comité permanent Psychotropes, Stupéfiants et Addictions, 25 juin 2020, ANSM.
https://www.ansm.sante.fr/content/download/184599/2415463/version/1/file/20200625_CR_CSP_PSA.pdf

MÉTHODOLOGIE

Une approche de pharmacoépidémiologie sur les données de remboursement de l'assurance maladie et d'hospitalisation a été utilisée pour élaborer ce tableau de bord. La notion de remboursement hors AMM fait référence dans cette étude à l'absence de diagnostic de cancer rapporté pour le patient.

Évolution de la prévalence du remboursement des FAR : une analyse transversale répétée annuellement entre 2004 et 2018 à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'assurance maladie a été réalisée. L'EGB est un échantillon représentatif au 1/97^{ème} des données du système national d'information inter-régime de l'assurance maladie (SNIIRAM) pour les patients appartenant au régime général, à la mutuelle sociale agricole (MSA) et au régime social des indépendants (RSI). Il contient des données médicales, au travers des affections de longue durée (ALD30) et données d'hospitalisation avec le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

Caractéristiques des patients et prescripteurs : transversale réalisée à partir des données exhaustives 2017 du Système National des Données de Santé (SNDS). Il couvre plus de 98% de la population française et chaîne entre elles les données du SNIIRAM de remboursements des prestations de soins et les données du PMSI des établissements de santé publics et privés.

Le code ATC N02AB03 a été utilisé pour identifier les médicaments à base de fentanyl. Les patients souffrant d'un cancer ont été identifiés à partir de l'existence d'une ALD 30 ou d'une hospitalisation avec un code diagnostic CIM10 de cancer. La Defined Daily Dose (DDD) est estimée selon l'OMS à 600 µg/j pour les FAR. L'estimation du comportement de « doctor shopping » est basée sur l'identification d'une séquence avec un chevauchement d'ordonnances d'au moins 1 jour, prescrites par au moins 2 médecins différents et délivrées dans au moins 3 pharmacies différentes. Les hospitalisations pour intoxication accidentelle aux opioïdes ont été identifiées à partir des codes CIM-10 suivant : T400, T402, T404, T406, X42 et Y12. La primo-prescription a été définie par l'absence de délivrances de FAR dans les 12 mois précédents.

Directeur de publication : Pr Nicolas Authier

Comité de rédaction : Dr Chouki Chenaf, Dr Jessica Delorme, Dr Célian Bertin, Dr Frédéric Libert, Pr Nicolas Authier, Pr Alain Eschalier, Dr Alice Corteval.

Liens d'intérêts des auteurs : aucun

Conception, réalisation : Fondation Institut ANALGESIA
Marine Magenties

Crédits photos et illustrations : OFMA et Fotolia

Email de contact : contact@ofma.fr

www.ofma.fr

