

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 mai 2018

Chlorydrate d'oxycodone

OXYCONTIN LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

B/28 (CIP : 34009 366 903 4 9)

OXYCONTIN LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

B/28 (CIP : 34009 354 209 0 9)

OXYCONTIN LP 15 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

B/28 (CIP : 34009 384 584 4 2)

OXYCONTIN LP 20 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

B/28 (CIP : 34009 354 215 0 0)

OXYCONTIN LP 30 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

B/28 (CIP : 34009 384 587 3 2)

OXYCONTIN LP 40 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

B/28 (CIP : 34009 354 222 7 9)

OXYCONTIN LP 60 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

B/28 (CIP : 34009 384 598 5 2)

OXYCONTIN LP 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

B/28 (CIP : 34009 354 294 8 3)

OXYCONTIN LP 120 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

B/28 (CIP 34009 384 602 2 3)

OXYNORM 5 mg, gélule

B/14 (CIP : 34009 362 419 0 9)

OXYNORM 10 mg, gélule

B/14 (CIP : 34009 362 421 5 9)

OXYNORM 20 mg, gélule

B/14 (CIP : 34009 362 423 8 8)

OXYNORMORO 5 mg, comprimé orodispersible

B/14 (CIP : 34009 380 421 3 9)

OXYNORMORO 10 mg, comprimé orodispersible

B/14 (CIP : 34009 380 425 9 7)

OXYNORMORO 20 mg, comprimé orodispersible

B/14 (CIP : 34009 380 428 8 7)

Laboratoire MUNDIPHARMA

Code ATC	N02AA05 (oxycodone)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) ; OXYCONTIN LP 10, 20, 40 et 80 mg : 5 décembre 2000 OXYCONTIN LP 5 mg : 14 mars 2005 OXYCONTIN LP 15, 30, 60 et 120 mg : 11 mars 2008 OXYNORM 5, 10, 20 mg gélule : 11 juin 2003 OXYNORMORO 5, 10 mg : 19 juillet 2007 OXYNORMORO 20 mg : 16 juillet 2007
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiant – Prescription limitée à 28 jours pour les formes orales et 7 à 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion pour les formes injectables. Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999
Classification ATC	N Système nerveux N02 Analgésiques N02A Opioïdes N02AA Alcaloïdes naturels de l'opium N02AA05 Oxycodone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/03/2012.

Jusqu'au 9 juillet 2010, les spécialités OXYCONTIN LP d'une part et OXYNORM et OXYNORMORO disposaient d'indications différentes :

- douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans), pour OXYCONTIN LP,
- douleurs d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans), pour OXYNORM et OXYNORMORO.

La Commission dans ses avis avait jugé que le SMR de ces spécialités était important dans le cadre de leurs indications AMM.

Suite à l'extension de leurs libellés d'AMM à la douleur non cancéreuse le 9 juillet 2010, la Commission a évalué le SMR de ces spécialités dans cette nouvelle indication : « Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse ». Elle a considéré que leur SMR était important dans le traitement des douleurs sévères d'origine cancéreuse, dans les douleurs aiguës sévères (douleurs post-opératoires) et dans les douleurs chroniques sévères neuropathiques. Cependant, elle a considéré que leur SMR était insuffisant dans les douleurs chroniques sévères rhumatologiques : arthrose, lombalgie et cervicalgies.

Le 15 octobre 2014, à la demande du laborant, la Commission a procédé à la réévaluation du SMR des spécialités OXYCONTIN, OXYNORM et OXYNORMORO dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques. La Commission a considéré que le SMR de ces spécialités était :

- important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du

- risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place des médicaments à base d'oxycodone doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées dans ces indications,
- insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique pertinente d'efficacité susceptible de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

- ▶ Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucun nouveau rapport de pharmacovigilance (PSUR) n'est disponible. Le prochain PSUR sera transmis à l'ANSM en juillet 2018.
- ▶ Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent. Cependant, plusieurs mises à jour du RCP sont en attente de validation par l'ANSM depuis mai 2013 et octobre 2014.
- ▶ Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

- ▶ Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions des spécialités OXYCONTIN est estimé à 209 614, d'OXYNORM à 88 625 et d'OXYNORMORO à 80 915.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 octobre 2014, la place des spécialités OXYCONTIN, OXYNORM et OXYNORMORO dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15 octobre 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▮ Les douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible entraînent une dégradation marquée de la qualité de vie.

Les douleurs chroniques, définies par une durée de plus de 3 mois, non cancéreuses et non neuropathiques, sont essentiellement d'origine rhumatologique. Si elles se caractérisent en général par des douleurs modérées, elles peuvent parfois conduire à des douleurs sévères ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients, voir à un véritable handicap. Elles peuvent également avoir un impact psychologique, particulièrement lorsqu'elles sont intenses et/ou chroniques, provoquant une anxiété voire une dépression.

▮ Ces spécialités sont un traitement à visée symptomatique.

▮ Leur rapport efficacité/ effets indésirables est important dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. Il est modeste dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique.

▮ Ces spécialités sont des médicaments de **1^{ère} intention dans les situations aiguës sévères.**

Les spécialités à base d'opioïdes forts peuvent s'envisager **comme traitement de dernier recours** dans :

- la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de douleur rebelle sévère, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier. **Les opioïdes forts n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose digitale,**
- la lombalgie chronique, en cas de douleur rebelle sévère et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

En dehors des douleurs rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus, les spécialités à base d'opioïdes forts **n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques**, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

▮ **Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OXYCONTIN LP, OXYNORM, OXYNORMORO reste :**

- **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 neuropathiques.**

- **important** dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place des médicaments à base d'oxycodone doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées dans ces indications.
- **insuffisant** dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un **avis favorable** au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes :

- 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 neuropathiques.
- douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique.

La Commission confirme son **avis défavorable** au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication :

- douleurs intenses ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités,
- aux présentations suivantes, agréées aux seules collectivités :
 - OXYCONTIN L.P. 10 mg, boîte de 56 comprimés pelliculés à libération prolongée (CIP : 34009 354 210 9 8) ;
 - OXYCONTIN L.P. 20 mg, boîte de 56 comprimés enrobés à libération prolongée (CIP : 34009 354 216 7 8) ;
 - OXYCONTIN L.P. 40 mg, boîte de 56 comprimés enrobés à libération prolongée (CIP : 34009 354 222 7 9) ;
 - OXYCONTIN L.P. 80 mg, boîte de 56 comprimés comprimés enrobés à libération prolongée (CIP : 34009 354 295 54 4) ;
 - OXYCONTIN L.P. 10 mg, boîte de 56 comprimés pelliculés à libération prolongée (CIP : 34009 354 210 9 8) ;
 - OXYCONTIN L.P. 20 mg, boîte de 56 comprimés enrobés à libération prolongée (CIP : 34009 354 216 7 8) ;
 - OXYCONTIN L.P. 40 mg, boîte de 56 comprimés enrobés à libération prolongée (CIP : 34009 354 222 7 9) ;

- OXYCONTIN L.P. 80 mg, boîte de 56 comprimés comprimés enrobés à libération prolongée
(CIP : 34009 354 295 54 4) ;
- OXYNORM 10 mg, B/28 gélules (CIP : 34009 361 899 9 7)
- OXYNORM 10 mg/ml, 1 flacon de 30 ml avec seringue graduée pour administration orale, solution buvable (CIP : 34009 366 912 3 0)
- OXYNORM 10 mg/ml, 1 Boîte de 5, 2 ml en ampoule, solution injectable (CIP : 34009 366 915 2 0)
- OXYNORM 10 mg/ml, 1 Boîte de 5, 1 ml en ampoule, solution injectable (CIP : 34009 366 914 6 9)
- OXYNORM 10 mg/ml, 1 Boîte de 4, 20 ml en ampoule, solution injectable (CIP : 34009 392 317 1 6)
- OXYNORM 20 mg, 1 Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 361 904 2)
- OXYNORM 5 mg, 1 Boîte de 28 gélules (CIP : 34009 361 894 7 8)
- OXYNORM 50 mg/ml, 1 Boîte de 5, 1 ml en ampoule, solution injectable (CIP : 3400938762532)

- **et aux spécialités génériques.**

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 octobre 2014

OXYCONTIN LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 34009 366 903 4 9)

OXYCONTIN LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 34009 354 209 0 9)

OXYCONTIN LP 15 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 34009 384 584 4 2)

OXYCONTIN LP 20 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 34009 354 215 0 0)

OXYCONTIN LP 30 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 34009 384 587 3 2)

OXYCONTIN LP 40 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 34009 354 222 7 9)

OXYCONTIN LP 60 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 34009 384 598 5 2)

OXYCONTIN LP 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 34009 354 294 8 3)

OXYCONTIN LP 120 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

Boîte de 28 (CIP : 34009 384 602 2 3)

OXYNORM 5 mg, comprimé

Boîte de 14 (CIP : 34009 362 419 0 9)

OXYNORM 10 mg, comprimé

Boîte de 14 (CIP : 34009 362 421 5 9)

OXYNORM 20 mg, comprimé

Boîte de 14 (CIP : 34009 362 423 8 8)

OXYNORM 10 mg/ml, solution buvable

Flacon de 30 ml avec seringue graduée pour administration orale (CIP : 34009 366 912 3 0)

OXYNORM 10 mg/ml, solution injectable

Boîte de 5 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 366 914 6 9)

OXYNORM 10 mg/ml, solution injectable

Boîte de 5 ampoules de 2 ml (CIP : 34009 366 915 2 0)

OXYNORM 10 mg/ml, solution injectable

Boîte de 4 ampoules de 20 ml (CIP : 34009 392 317 1 6)

OXYNORM 50 mg/ml, solution injectable

Boîte de 5 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 387 625 3 2)

OXYNORMORO 5 mg, comprimé orodispersible

Boîte de 14 (CIP : 34009 380 421 3 9)

OXYNORMORO 10 mg, comprimé orodispersible

Boîte de 14 (CIP : 34009 380 425 9 7)

OXYNORMORO 20 mg, comprimé orodispersible

Boîte de 14 (CIP : 34009 380 428 8 7)

Laboratoire MUNDIPHARMA

DCI	Oxycodone
Code ATC (2013)	N02AA05 (alcaloïdes naturels de l'opium)

Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire, en application de l'article R-163-12 du Code de la Sécurité Sociale.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) excepté pour les formes injectables Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	Indications concernées par la réévaluation : douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques

SMR	<p>Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place des médicaments à base d'oxycodone doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées dans ces indications.</p> <p>Insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les spécialités à base d'oxycodone peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de poussée douloureuse rebelle sévère, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place de ces médicaments doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées.</p> <p>Les médicaments à base d'oxycodone peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, en cas de poussée douloureuse rebelle sévère et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place de ces médicaments doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées.</p> <p>Dans tous les cas, l'utilisation d'une forme orale est à privilégier. La décision de prescription de l'oxycodone, comme pour les autres opioïdes forts, doit prendre en compte son profil de tolérance et le risque potentiel d'usage détourné ou d'usage abusif.</p> <p>En l'absence de données cliniques, les spécialités à base d'oxycodone n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose digitale.</p> <p>En dehors des douleurs rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus, les spécialités à base d'oxycodone n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date de l'AMM (procédure nationale) :</p> <p>OXYCONTIN LP 5 mg : 14 mars 2005</p> <p>OXYCONTIN LP 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg: 5 décembre 2000</p> <p>OXYCONTIN LP 15 mg, 30 mg, 60 mg, 120 mg: 11 mars 2008</p> <p>OXYNORM 5 mg, 10 mg, 20 mg : 11 juin 2003</p> <p>OXYNORM 10 mg/ml, solution buvable : 22 mars 2005</p> <p>OXYNORM 10 mg/ml, solution injectable, ampoules de 1ml et de 2 ml: 16 mars 2005</p>
-----------------	---

	OXYNORM 10 mg/ml, solution injectable, ampoules de 20 ml : 23 janvier 2009 OXYNORM 50 mg/ml : 19 août 2008 OXYNORMORO 5 mg, 10 mg : 19 juillet 2007 OXYNORMORO 20 mg : 16 juillet 2007
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Formes orales : Médicament stupéfiant, délivrance limitée à 28 jours Formes injectables : Médicament stupéfiant, délivrance limitée 7 jours ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion
Classification ATC	2013 N Système nerveux N02 Analgésiques N02A Opioïdes N02AA Alcaloïdes naturels de l'opium N02AA05 Oxycodone

02 CONTEXTE

Dans son avis du 19 septembre 2012 de renouvellement d'inscription et d'extension d'indication dans la douleur non cancéreuse pour les spécialités OXYCONTIN LP, OXYNORM et OXYNORMORO, la Commission de transparence avait conclu que dans les douleurs chroniques sévères rhumatologiques : arthrose, lombalgie et cervicalgies, le service médical rendu par ces spécialités était **insuffisant**, au regard des thérapies existantes, pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale dans ce type de douleur.

Par ailleurs, la Commission avait conclu que le service médical rendu par ces spécialités restait **important** dans le traitement des douleurs sévères d'origine cancéreuse qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes, dans les douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires) et les douleurs chroniques sévères d'origine neuropathique.

Le laboratoire Mundipharma sollicite une réévaluation du niveau de service médical rendu dans les douleurs chroniques sévères d'origine rhumatologique pour OXYCONTIN LP, OXYNORM et OXYNORMORO.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse. »

04 POSOLOGIE

« Réservé à l'adulte.

✓ Formes orales

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur, à la quantité d'antalgique prise antérieurement et à la réponse clinique de chaque patient.

Posologie initiale :

Patients recevant des opioïdes forts pour la première fois : utiliser le dosage 10 mg toutes les 12 heures (OXYCONTIN LP), 5 mg toutes les 4 à 6 heures (OXYNORM, OXYNORMORO) ;

Patients antérieurement traités par des opioïdes forts : la dose initiale est à déterminer en fonction de l'équivalent de la dose quotidienne de morphine prise antérieurement. A titre indicatif et en l'absence d'équivalence clairement établie, le rapport d'équianalgésie est le suivant : 10 mg d'oxycodone par voie orale sont équivalents à 20 mg de morphine orale. La dose d'oxycodone sera donc environ la moitié de la dose de morphine administrée précédemment.

Patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une insuffisance rénale, patients âgés, patients amaigris : l'administration d'oxycodone doit être prudente. Débuter le traitement à la dose la plus faible, 5 mg toutes les 12 heures, afin de minimiser l'incidence des effets indésirables. La dose sera ensuite ajustée individuellement en fonction de l'état clinique du patient.

Adaptation de la posologie

Elle se justifie lorsque les doses antérieurement prescrites se révèlent insuffisantes.

Fréquence de l'évaluation

Il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée jusqu'à ce que la douleur soit contrôlée. Dans la pratique, une évaluation quotidienne est recommandée en début de traitement.

Augmentation de la dose

Si la douleur n'est pas contrôlée avec les comprimés à libération prolongée, il convient d'augmenter les doses de 25 à 50 %, en conservant un intervalle de 12h entre les prises.

Si la douleur n'est pas contrôlée avec les formes à libération immédiate, il convient d'augmenter les doses de 25 à 50 % :

- soit en réduisant l'intervalle entre les prises (si la douleur est contrôlée au début mais pas en fin d'intervalle),
- soit en augmentant la dose à chaque prise (si la douleur n'est pas contrôlée à aucun moment de l'intervalle entre 2 prises).

Dans ce processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables sont contrôlés.

Changement de forme pharmaceutique

En cas de passage d'une forme à libération immédiate à une forme à libération prolongée, la posologie quotidienne sera inchangée.

Arrêt du traitement

Il convient de réduire les doses d'oxycodone progressivement afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage.

✓ Formes injectables

Traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse :

Voies IV et sous-cutanée.

Patients recevant des opioïdes forts pour la première fois :

La dose initiale est de 0,125 mg/kg/jour (environ 7,5 mg/jour), de préférence en perfusion continue plutôt qu'en injections itératives toutes les quatre à six heures.

Patients recevant déjà de l'oxycodone par voie orale :

La dose initiale est calculée à partir du ratio suivant : 2 mg d'oxycodone orale est équivalent à 1 mg d'oxycodone injectable. Ce ratio est donné à titre indicatif, la variabilité interpatients nécessite de titrer prudemment jusqu'à obtention de la posologie appropriée.

Patients présentant des douleurs d'intensité variable dans la journée :

Il est possible d'utiliser un système d'analgésie contrôlée par le patient ; la perfusion continue, à la posologie habituelle, sera alors associée à des bolus auto-administrables, dont la dose sera environ équivalente à une heure de perfusion, suivie d'une période sans injection possible (période réfractaire) de 5 minutes minimum.

A titre indicatif, le rapport d'équianalgésie oxycodone injectable/morphine injectable est en moyenne de 1:1. Ce ratio est donné à titre indicatif, la variabilité interindividuelle nécessitant de titrer prudemment jusqu'à obtention de la posologie appropriée.

Patients présentant une insuffisance hépatique non sévère, une insuffisance rénale, patients âgés, patients amaigris : L'administration d'oxycodone doit être prudente. Débuter le traitement à la dose la plus faible. La dose sera ensuite ajustée individuellement en fonction de l'état clinique du patient.

Adaptation de la posologie

Elle se justifie lorsque les doses antérieurement prescrites se révèlent insuffisantes.

Arrêt du traitement

Il convient de réduire les doses d'oxycodone progressivement afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'évaluation globale de la douleur ressentie est le pré-requis indispensable à sa prise en charge¹. L'intensité de la douleur est évaluée à l'aide d'une auto-évaluation sur une échelle validée (échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique ou échelle verbale simple). Sur l'EVA, la douleur est dite modérée lorsqu'elle est cotée supérieure à 4 et intense lorsqu'elle est cotée supérieure à 7. Il n'existe pas de lien direct entre la valeur obtenue sur une échelle et le type de traitement antalgique nécessaire. Les scores calculés à partir d'une de ces échelles ont un intérêt descriptif pour un individu donné et permettent un suivi de la douleur et de l'efficacité du traitement. D'autres échelles sont spécifiques d'une population particulière, par exemple l'échelle DOLOPLUS est adaptée aux personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale.

Le choix du traitement antalgique est guidé par l'intensité de la douleur et son caractère aigu ou chronique.

Les outils de prise en charge de la douleur, médicamenteux ou non, sont nombreux.

Les traitements antalgiques sont classés en 3 groupes² :

- Les **antalgiques de palier I** ou antalgiques dits périphériques : paracétamol, acide acétylsalicylique et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène à dose antalgique. Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée.
- Les **antalgiques de palier II** sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense. Ils regroupent les opioïdes faibles (codéine, tramadol, dihydrocodéine et opium à dose faible) commercialisés pour la grande majorité en association avec un antalgique périphérique, le plus souvent le paracétamol.
- Les **antalgiques de palier III** sont indiqués dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. Ils regroupent les opioïdes forts agonistes purs (morphine, péthidine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone), agonistes partiels (buprénorphine), agonistes-antagonistes (nalbuphine), avec une activité agoniste μ -opioïde et des propriétés additionnelles d'inhibition de la recapture de la noradrénaline (tapentadol).

Lors du choix d'un traitement antalgique, l'efficacité doit être considérée au regard des contre-indications, précautions d'emploi et éventuels effets indésirables.

¹ Afssaps. SFR. SFETD. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Mise au point. Actualisation. Mai 2011.

² Afssaps. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses 2004.

Les opioïdes forts peuvent être utilisés :

- en traitement de courte durée dans la plupart des douleurs aiguës intenses (douleurs post-opératoires, de l'infarctus du myocarde, colique néphrétique, radiculalgie, exacerbations douloureuses aiguës au cours d'une pathologie chronique...);
- en traitement prolongé, dans les douleurs chroniques par excès de nociception rebelles aux antalgiques de niveau 1 et 2. Sont concernées les douleurs cancéreuses dès que l'intensité de la douleur l'exige et sans attendre la fin de vie ; certaines douleurs non cancéreuses rebelles à toutes les formes de traitements (douleurs neuropathiques,...).

La présente évaluation porte sur la prise en charge thérapeutique des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques incluant notamment les douleurs rhumatologiques dans le contexte des lombalgies et de l'arthrose.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il s'agit des autres opioïdes forts (palier III de l'OMS) inscrits sur la liste des spécialités remboursables et commercialisées (cf tableaux en annexe des évaluations par la Commission de la transparence du service médical rendu dans les douleurs non cancéreuses et non neuropathiques).

06.2 Autres technologies de santé

Il existe, selon le type de douleur, des alternatives non médicamenteuses : entraînement physique, kinésithérapie, acupuncture, orthèses, thermalisme, électrothérapie, stimulation nerveuse transcutanée, traction. La chirurgie de remplacement prothétique est une alternative aux stades les plus avancés de gonarthrose et de coxarthrose.

► Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cités sont cliniquement pertinents.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Avant le 9 juillet 2010, les indications des spécialités OXYCONTIN LP d'une part et OXYNORM et OXYNORMORO étaient différentes :

- Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans), pour OXYCONTIN LP,
- Douleurs d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans), pour OXYNORM et OXYNORMORO.

Depuis le 9 juillet 2010, les spécialités à base de chlorhydrate d'oxycodone ont le même libellé d'indication, à savoir le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse.

Evaluations des spécialités OxyContin LP antérieures à la modification du libellé d'AMM du 9 juillet 2010

Date de l'avis (motif de la demande)	20 juin 2001 Inscription comprimés à 10, 20, 40 et 80 mg
Indication	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans)
SMR	Important
ASMR	OxyContin LP, comprimé pelliculé à libération prolongée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux morphiniques à libération prolongée
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	7 septembre 2005 Inscription Sécu / Coll comprimés à 5 mg
Indication	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans)
SMR	Important
ASMR	OxyContin LP 5 mg, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à OxyContin LP 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg.
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	3 janvier 2007 Renouvellement inscription 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg
Indication	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans)
SMR	Important
ASMR	-
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	3 septembre 2008 Inscription Sécu / Coll des comprimés à 15, 30, 60 et 120 mg
Indication	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans)
SMR	Important
ASMR	Les nouveaux dosages d'OxyContin LP n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux dosages déjà existants
Etudes demandées	-

Evaluations des spécialités OxyNorm antérieures à la modification du libellé d'AMM du 9 juillet 2010

Date de l'avis (motif de la demande)	26 novembre 2003 Inscription Sécu / Coll gélules à 5, 10 et 20 mg
Indication	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans)
SMR	Important
ASMR	OxyNorm n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à OxyContin LP. La Commission regrette l'absence de comparaison d'OxyNorm à un sulfate de morphine à libération immédiate.
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	16 mars 2005 Inscription Coll solution injectable 10 mg/ml, ampoules de 1 ml, B/5 et de 2ml, B/5
Indication	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans)
SMR	Important
ASMR	Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres morphines administrées par voie injectable.
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	7 septembre 2005 Inscription Coll solution buvable 10 mg/ml, 1 flacon en verre de 30 ml avec seringue pour administration orale
Indication	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans)
SMR	Important
ASMR	OxyNorm 10 mg/ml, solution buvable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à OxyNorm 5 mg, 10 mg et 20 mg, gélule.
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	3 janvier 2007 Renouvellement inscription gélules à 5, 10 et 20 mg
Indication	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans)
SMR	Important
ASMR	-
Etudes demandées	

Date de l'avis (motif de la demande)	29 octobre 2008 Inscription Coll solution injectable 50 mg/ml, ampoules 1ml, B/5
Indication	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans)
SMR	Important
ASMR	OxyNorm 50 mg/ml, solution injectable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	1 ^{er} avril 2009 Inscription Coll solution injectable 10 mg/ml, ampoule 20 ml, B/4
Indication	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans)
SMR	Important
ASMR	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
Etudes demandées	-

Evaluation des spécialités OxyNormORO antérieure à la modification du libellé d'AMM du 9 juillet 2010

Date de l'avis (motif de la demande)	6 février 2008 Inscription Sécu / Coll des comprimés orodispersibles à 5, 10 et 20 mg
Indication	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans)
SMR	Important
ASMR	Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu.
Etudes demandées	-

Evaluation des spécialités Oxycontin LP, OxyNorm et OxyNormORO postérieure à modification du libellé d'AMM du 9 juillet 2010

Date de l'avis (motif de la demande)	19 septembre 2012 (renouvellement d'inscription et extension d'indication)
Indication	Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse
SMR	Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans le traitement des douleurs sévères d'origine cancéreuse qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. Dans les douleurs aiguës sévères (douleurs post-opératoires), le service médical rendu par ces spécialités est important. Dans les douleurs chroniques sévères : douleurs neuropathiques, le service médical rendu par ces spécialités est important. Dans les douleurs chroniques sévères rhumatologiques : arthrose, lombalgies et cervicalgies (...) le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant, au regard des thérapies existantes, pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale dans ce type de douleur.
ASMR	Les spécialités OXYCONTIN, OXYNORM et OXYNORMORO n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de morphine à libération immédiate et prolongée dans la prise en charge de la douleur sévère cancéreuse, post-opératoire et neuropathique.
Etudes demandées	-

07.1 Informations sur le médicament au niveau international

Les spécialités à base d'oxycodone sont prises en charge dans l'ensemble des pays de l'union européenne.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni 2 revues Cochrane et une revue de la littérature d'évaluation de l'efficacité des opioïdes dans la douleur chronique des lombalgies ou dans l'arthrose de la hanche et du genou :

Une revue Cochrane (Chaparro et al, 2013)³ d'évaluation de l'efficacité des opioïdes dans la douleur chronique des lombalgies a inclus 15 études (soit 5540 patients) dont 6 études avec les opioïdes forts (morphine, hydromorphone, oxycodone, oxymorphone, tapentadol). La durée des études était comprise entre 4 et 16 semaines. Les auteurs n'ont retenu qu'une seule étude (Webster, 2006)⁴ avec l'oxycodone en association avec la naltrexone, un inhibiteur des opiacés (non décrite dans le présent avis). Cette méta-analyse conclut que les preuves de l'efficacité à court terme des opioïdes forts existent, mais sont de qualité faible à moyenne, à la fois sur l'intensité de la douleur et la fonction, comparativement au placebo. Sur le plan de la tolérance, ces études ne rapportent pas d'effets graves ou de complications (surdosage, addiction) mais le taux de sortie d'étude est élevé (25 à 30 %).

Une revue Cochrane (Nüesch et al, 2009)⁵ a évalué les opioïdes par voie orale (codéine, oxycodone, oxymorphone, morphine) ou transdermique (fentanyl) dans l'arthrose de la hanche et du genou. Cette revue a inclus 10 études (soit 2268 patients) dont 4 études avec l'oxycodone. Les conclusions étaient que les bénéfices de l'utilisation des opioïdes par voie orale (codéine, oxycodone, oxymorphone, morphine) ou transdermique (fentanyl) dans l'arthrose de la hanche et du genou étaient au mieux modérés au regard de leurs événements indésirables. Toutefois, les auteurs recommandent de limiter leur utilisation dans ces pathologies.

Une revue de la littérature⁶ clinique (Avouac, 2007) avait pour objectif de déterminer l'efficacité analgésique, l'effet sur la fonction physique et la sécurité des opioïdes chez les patients souffrant d'arthrose. Dix-huit essais randomisés contrôlés versus placebo ont été inclus, les informations sur l'intensité de la douleur étaient disponibles pour 13 essais correspondant à 2438 patients traités par antalgique et 1295 par placebo. Six études ont porté sur des opioïdes forts (oxycodone (4), fentanyl (1), morphine sulfate (1)). Au total, la durée moyenne des essais était de 13 ± 18 semaines (médiane à 12 semaines, [1,4-72 semaines]). L'efficacité du traitement était fondée sur le soulagement de la douleur (échelle EVA 0-100 mm, WOMAC AO et échelle de Likert en 4 ou 5 points) et l'amélioration fonctionnelle (WOMAC). Les opioïdes ont diminué l'intensité des douleurs avec un bénéfice fonctionnel jugé modeste par rapport au placebo dans l'arthrose (-0,31 (IC95% -

³ Chaparro LE et al, Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8, Art n° D004959.DOI:10.1002/14651858.CD004959.pub4

⁴ Webster LR et al. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: A randomized controlled trial in low back pain. Journal of Pain 2006;7:937-46.

⁵ Nüesch E. et al, Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4, Art n°: CD003115.DOI:10.1002/14651858.CD003115.pub3.

⁶ Avouac J et al. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. OsteoArthritis and Cartilage 2007;15: 957-65.

0,39 à -0,24 avec des résultats homogènes et un effet groupé des opioïdes forts sur l'intensité de la douleur -0,79 (IC95% -0,98 à -0,59), avec une hétérogénéité importante (Q=198,5, p<0,0001).

Le laboratoire a également fourni 5 études cliniques :

- 3 études dans l'arthrose : Markenson (2005)⁷, Roth (2000)⁸, Caldwell (1999)⁹,
- 3 études dans la lombalgie : Hale (1999)¹⁰ et 2 études du dossier d'AMM non publiées (Etude OC961002 réalisée entre janvier 1998 et mai 1999, Etude OXCOCLIN0014 réalisée entre juin 1999 et août 2001),
- 1 étude dans les exacerbations aiguës de cervicologie chronique : Ma (2008)¹¹

Ces études cliniques ont toutes été analysées par la Commission de la transparence dans son avis du 19 septembre 2012.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données des études

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données par rapport à celles déjà évaluées dans l'avis de la Commission du 19 septembre 2012 ((Ytterberg (1998)¹², Portenoy (2007)¹³).

8.2.2 Données des PSUR

Les derniers documents de synthèse (PSURs) transmis à l'ANSM regroupent les données enregistrées au niveau international du 13 avril 2011 au 12 avril 2012.

Durant la période allant du 13 Octobre 2011 au 12 avril 2012, il a été montré que la problématique la plus importante était l'abus, la dépendance et les overdoses, celles-ci étant quasi exclusivement rencontrés aux Etats Unis et faisant l'objet d'un suivi national par les CEIP en France (cf chapitre 8.2.3 Données de la surveillance par l'ANSM).

8.2.3 Données de la surveillance par l'ANSM

En France, l'oxycodone fait l'objet d'une surveillance particulière depuis sa mise sur le marché. Lors de la réunion du 24 octobre 2013 de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, le CEIP de Toulouse a présenté un point sur les données d'abus, de dépendance et d'usage détourné avec l'oxycodone en France¹⁴. Ce bilan portant sur la période de 2008 à juin 2013 précise « Les données d'exposition montrent une augmentation de la consommation d'oxycodone, probablement liée à l'extension de l'indication aux douleurs non cancéreuses en 2010 et à une amélioration de la prise en charge de la douleur. Cette augmentation de l'exposition

⁷ Markenson JA et al. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled release oxycodone tablets in a randomised controlled clinical trial. Clin J Pain 2005; 6: 524:35.

⁸ Roth SH et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. Arch Intern Med 2000 ;160:853-60.

⁹ Caldwell JR et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. J Rheumatol 1999;26:862-9.

¹⁰ Hale ME et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. Clin J Pain 1999;15:179-83.

¹¹ Ma K et al. The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients.. Int J Clin Pract 2008;62:241-7. Epub 2007 Dec 6.

¹² Ytterberg SR et al. Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. Arthritis Rheum 1998;41:1603-12.

¹³ Portenoy RK et al. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. Clin J Pain 2007;23:287-99.

¹⁴ ANSM. Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance-CT022013033. Compte rendu de séance du 24 octobre 2013.

s'accompagne d'une augmentation des notifications dans les différents outils du réseau d'addictovigilance. Dans la majorité des cas, l'usage abusif ou la dépendance font suite à un traitement de la douleur par l'oxycodone.

L'utilisation de l'oxycodone semble se banaliser et il est nécessaire de rappeler qu'en tant qu'antalgique opioïde de palier 3, comme la morphine et le fentanyl, son potentiel d'abus et de dépendance primaire est important.

Par ailleurs, des premiers cas de nomadisme médical, d'administration par voie intraveineuse et d'usage détourné ont été récemment notifiés.

Dans ce contexte, la surveillance de l'utilisation de l'oxycodone en France doit être maintenue et l'ANSM souhaite rappeler aux prescripteurs le risque lié à son utilisation ».

L'ANSM précise également¹⁵ « le suivi d'addictovigilance montre que, contrairement à ce qui est observé aux États-Unis, l'usage détourné d'oxycodone en France est limité en raison d'un encadrement adapté de ses conditions de prescription et de délivrance qui ne réduit cependant pas l'accès au traitement. »

08.3 Autres données

8.3.1 Données de prescription

Sur un échantillon de 16 812 prescriptions de médecins généralistes, la répartition des prescriptions d'opioïdes de palier III était la suivante :

Produit	Nombre de prescriptions	% de prescription
Morphine LP	3 957	23,5
Morphine LI	2 718	16,2
Oxycodone LP	3 401	20,2
Oxycodone LI	2 232	13,3
Fentanyl LP	3 709	22,1
Fentanyl LI	652	3,9

(Source: IMS, base Disease Analyzer données 2013)

La proportion de patients traités par l'oxycodone dans un contexte rhumatologique représentait 59% des prescriptions. La base de données longitudinales Disease Analyzer ne permet de documenter que les prescriptions réalisées par les médecins généralistes et ne fournit pas d'informations sur les prescriptions initiales hospitalières ou les prescriptions émanant de médecins spécialistes.

A partir de ces données une extrapolation permet d'estimer la population de patients ayant une prescription d'oxycodone émanant d'un médecin généraliste à 53 700 en 2013. L'estimation à partir des prescriptions émanant de médecins généralistes ou spécialistes de ville ou hospitaliers, délivrées en ville conduit à un nombre de patients traités d'environ 131 000 patients (source IMS Lifelink Treatment Dynamics).

La posologie quotidienne moyenne d'oxycodone prescrite au cours de l'année 2013 était de 33,5 mg, avec une médiane de 20 mg (min. 5 mg ; max. 480 mg).

Pour les douleurs d'origine rhumatologique, la posologie journalière moyenne constatée est de 30,1 mg ; inférieure à celle dans la douleur du cancer de 43,4 mg.

La durée moyenne de traitement était de 67 jours, avec une médiane de 28 jours (min. 2 jours ; max. 448 jours). Il n'a pas été mis en évidence de différence notable des durées de traitements en fonction des indications.

Les motifs de prescriptions de l'oxycodone en rhumatologie issues des données IMS (en cumul mobile annuel (CMA) Août 2014) figurent dans le tableau ci-dessous.

¹⁵ ANSM. Oxycodone (Oxycontin, Oxynorm, Oxynormoro) : risque d'abus et de pharmacodépendance équivalent à celui des autres antalgiques opiacés de palier III. Vigilances numéro 61 Avril 2014.

Spécialité	Nombre de prescriptions toutes indications confondues (CMA Août 2014)	Nombre de prescriptions en rhumatologie (CMA Août 2014)
OXYCONTIN LP OXYNORM OXYNORMORO	478 620	Lombalgie basse : 28 841 Sciatique : 28 691 Arthrose : 23 732 Lumbago avec sciatique : 17 190 Coxarthrose : 10 288 Polyarthrite rhum. : 9 832 Syndrome cervico-brachial : 8 358 Ostéoporose : 5 803 Tassement vertébral : 5 631 Dorsalgie : 4 922 Polyarthrite : 3 558 Spondylarthrite ankylosante : 2 576 Autre spondylarthrose : 2 317 Ostéoporose avec fracture pathologique : 2 317 Rhumatisme : 1 077

09 RESUME & DISCUSSION

Dans son avis du 19 septembre 2012, dans le cadre de l'extension d'indications des spécialités à base d'oxycodone dans les douleurs non cancéreuses, la Commission avait précisé que :

« L'efficacité de l'oxycodone, sous formes à libération immédiate et prolongée a été étudiée dans la douleur sévère d'origine cancéreuse et non cancéreuse.

Dans la douleur sévère d'origine cancéreuse, les données fournies confirment que l'efficacité et la tolérance de l'oxycodone sont comparables à celle de la morphine.

Dans les douleurs sévères d'origine non cancéreuse, les conclusions varient selon le type de modèle de douleur étudié :

- dans la douleur aiguë post-opératoire, l'efficacité de l'oxycodone (dose unique ≥ 10 mg), a été démontrée notamment sur la base de la méta-analyse Cochrane de 2009 ;
- dans la douleur neuropathique du diabétique et la douleur post-zostérienne, sur la base des données disponibles, l'efficacité de l'oxycodone a été démontrée;
- dans la douleur liée à une arthrose, les données disponibles suggèrent une efficacité au mieux modeste cliniquement. En effet, après un mois de traitement, la quantité d'effet (réduction de 0,49 sur une échelle à 4 points et 0,9 point sur une échelle à 11 points) est faible et le nombre d'arrêt de traitements est important;
- dans la douleur associée à la lombalgie, les données disponibles (dont une étude négative versus placebo) n'ont pas démontré l'efficacité de l'oxycodone ni sur le contrôle de la douleur ni sur l'amélioration du handicap fonctionnel ;
- dans les exacerbations aiguës de cervicalgies, l'oxycodone en cure courte a significativement réduit la fréquence et l'intensité moyenne de la douleur par rapport placebo dès le 3^{ème} jour de traitement. Les résultats sont confirmés au 7^{ème} jour pour les 2 critères.

L'oxycodone, comme tout stupéfiant, expose à un risque de dépendance à prendre en compte dans le cadre de son utilisation au long cours.

Au total, la Commission de la Transparence considère que, dans les douleurs chroniques rhumatologiques, le rapport efficacité/effets indésirables de l'oxycodone est mal établi compte tenu des résultats des études cliniques qui ne démontrent pas formellement son intérêt clinique, de ses effets indésirables et du risque de dépendance. »

Depuis cette évaluation, il n'a pas été identifié de nouvelles données d'étude clinique d'efficacité ou de tolérance avec l'oxycodone. Les revues Cochrane ou les revues de la littérature dont l'objectif était l'évaluation des opioïdes forts, y compris l'oxycodone, dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, confirment l'efficacité modeste des opioïdes forts, y compris de l'oxycodone, dans les douleurs chroniques arthrosiques et lombalgiques et le manque de données de haut niveau de preuve sur l'efficacité et la tolérance, notamment en lien avec une utilisation au long cours.

Le profil de tolérance de l'oxycodone n'est pas modifié. En France, l'usage détourné de l'oxycodone, dont l'utilisation toutes indications confondues augmente, apparaît limité, contrairement aux Etats-Unis^{14,16}.

Selon une analyse de 16 812 prescriptions issues d'un panel composé uniquement de médecins généralistes, 59% des prescriptions de l'oxycodone étaient réalisées dans des indications de rhumatologie (Source: IMS, base Disease Analyzer données 2013). Malgré le manque de données cliniques d'efficacité et de tolérance de qualité méthodologique acceptable, de nombreuses recommandations françaises et étrangères préconisent, sous certaines conditions ou restrictions et avec un encadrement strict, l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques en rhumatologie (cf chapitre 10 Place dans la stratégie thérapeutique).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses :

Les douleurs chroniques non cancéreuses sont un syndrome complexe, multifactoriel, largement influencé par les facteurs psychologiques et socio-environnementaux. Leur prise en charge est multimodale, incluant le traitement de la pathologie causale, le traitement antalgique médicamenteux et non médicamenteux et la prise en charge psycho-socio-professionnelle¹⁷.

En 2004, l'Afssaps² précisait que « le rapport bénéfice/risque des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) doit être évalué avec précision afin de ne pas utiliser un médicament qui pourrait soit être inefficace ou peu efficace, soit provoquer des effets indésirables délétères, voire entraîner le patient vers un état de dépendance physique et/ou psychique. » « Il convient de s'assurer que la cause somatique est clairement identifiée, que la douleur est intense, non suffisamment calmée par les traitements étiologiques et que les antalgiques autres que les opioïdes forts sont inefficaces alors qu'ils ont été correctement prescrits et évalués. »

Le traitement opioïde doit être intégré dans une prise en charge globale, faisant appel à d'autres traitements médicamenteux et à des traitements non médicamenteux (psychothérapie, traitement physique et de réadaptation).

La prescription d'opioïdes forts dans les DCNC doit se faire dans le cadre d'un « Contrat d'objectifs et de moyens » : « Le traitement ne sera instauré qu'à la suite d'une information donnée par le médecin et acceptée par le patient concernant les objectifs thérapeutiques, les conditions et modalités de prescription, de suivi et d'arrêt éventuel du traitement. Cette démarche impose à chacun un code de conduite permettant une utilisation maîtrisée du médicament. »

Six points essentiels

1. la **prise en charge** des DCNC est **globale** : la plainte du patient doit être évaluée en tenant compte des facteurs somatiques, psychologiques et socio-professionnels ;
2. la stratégie d'utilisation des antalgiques par paliers préconisée par l'OMS pour le traitement des douleurs cancéreuses ne s'applique pas à tous les syndromes douloureux chroniques ;
3. le recours aux opioïdes forts dans les DCNC est un traitement de **deuxième intention** ;
4. certains syndromes douloureux chroniques sont peu sensibles aux opioïdes et constituent une non indication, notamment ceux dont le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement établi ;
5. en cas de doute sur l'indication, il faut savoir solliciter un avis spécialisé auprès d'un praticien d'une structure de prise en charge de la douleur ;
6. les **risques liés à l'usage** des opioïdes forts doivent être pris en compte :
 - survenue d'effets indésirables : essentiellement, troubles digestifs (nausées, vomissements lors de l'instauration du traitement ; constipation avec nécessité fréquente d'avoir recours à un

¹⁶ Franklin GM. Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;83:1277-1284.

¹⁷ Bertin P, et al. Opioïdes forts et douleurs chroniques non cancéreuses rhumatologiques. *Médecine*. Janvier 2008.

traitement laxatif pendant toute la durée du traitement), confusion, sédation, effets dysphoriques, altération du réflexe de toux, dépression respiratoire. Chez les sujets très âgés, il conviendra d'être particulièrement vigilant ;

- possibilité d'induire une dépendance physique et/ou psychique ou un phénomène de tolérance ;
- lors d'une utilisation au long cours : éventuelle survenue d'un dérèglement endocrinien, d'une altération des réponses immunitaires, peut-être d'altérations génétiques en rapport avec des propriétés génotoxiques potentielles.

L'Afssaps posait un principe de référence : « Au terme d'une **période test**, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'un opioïde fort est considéré comme favorable si l'effet antalgique est jugé significatif par le patient et le médecin et les effets indésirables mineurs, en l'absence d'effets connexes (abus, dépendance). »

« Le choix de la **forme galénique** est déterminé par le rythme nyctéméral de la douleur, ses éventuels facteurs déclenchant, ou par l'existence d'accès douloureux intercurrents. Ainsi :

- une douleur quotidienne intense et permanente conduit à recommander une forme à libération prolongée (LP) ;
- des douleurs intenses mais intermittentes peuvent justifier le recours à une forme à libération immédiate (LI).

Dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses, l'administration en ambulatoire par les voies parentérales est à proscrire sauf si le recours à la voie orale s'avère impossible. »

En 2008, l'utilisation, croissante, des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses restait controversée du fait du peu d'études publiées confirmant leur efficacité, de leurs effets indésirables, de l'inquiétude concernant la tolérance et la dépendance¹⁸.

Dès 1999, les recommandations de Limoges¹⁸ avaient pour objectif de faire le point sur les données scientifiques disponibles et d'établir des recommandations pour l'utilisation de la morphine, seul opioïde à cette période ayant une indication compatible avec le traitement des douleurs rhumatologiques non cancéreuses. Il s'agissait d'un travail préliminaire **actualisé en 2010**¹⁹. Dans ces dernières recommandations, les opioïdes forts, dont les auteurs signalent que la prescription dans les douleurs chroniques non cancéreuses est en augmentation, sont préconisés dans certaines conditions.

Les opioïdes forts ne peuvent pas être considérés comme un traitement de première ligne.

Il n'y a pas de donnée clinique suffisante pour recommander d'utiliser un opioïde fort plutôt qu'un autre. Néanmoins, la forme orale est privilégiée en première intention, ainsi que les formes à libération prolongée.

Selon les recommandations de Limoges, dans l'arthrose de hanche et de genou, les opioïdes forts peuvent être proposés après échec ou insuffisance d'action des traitements habituellement recommandés, ou lors d'une contre-indication à la chirurgie ou en attente de celle-ci. Il est préférable d'utiliser des opioïdes forts à libération prolongée permettant d'agir sur la douleur et à un moindre degré sur la fonction.

Les recommandations de l'EULAR²⁰ (European League Against Rheumatism) de 2003 dans la gonarthrose et de l'EULAR²¹ de 2005 dans la coxarthrose mentionnent le recours aux opioïdes

¹⁸ Perrot S et al. Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses: les recommandations de Limoges. Rev Rhum 1999 ; 66 : 651-657.

¹⁹ Vergne-Salle P et al. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : « les recommandations de Limoges 2010 ». Douleurs Evaluation – Diagnostic – Traitement. 2012 ; 13: 259-275.

²⁰ Jordan KM, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62:1145-55.

(sans préciser forts ou faibles) après échec du paracétamol et des AINS (inefficacité, intolérance) ou en cas de contre-indication.

L'OARSI²² (Osteoarthritis Research Society International) de 2009 préconise le recours aux opioïdes forts dans les douleurs sévères dans des circonstances exceptionnelles. Les traitements non pharmacologiques doivent être poursuivis et la chirurgie doit être considérée.

Les recommandations de l'ACR²³ (American College of Rheumatology) de 2012 sont précises pour l'arthrose des mains : elles ne préconisent pas les opioïdes. Dans la gonarthrose et la coxarthrose, elles recommandent les opioïdes pour les patients symptomatiques sans réponse adéquate aux autres agents pharmacologiques et aux interventions non pharmacologiques et qui ne sont pas candidats à une chirurgie.

Selon les dernières recommandations de Limoges, dans la cervicalgie chronique, la prescription des opioïdes forts ne peut être envisagée que chez des patients sélectionnés : après échec des traitements conventionnels médicamenteux et non médicamenteux et dans le cas où les composantes psychologiques et/ou socioprofessionnelles ne sont pas prépondérantes.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, les opioïdes forts peuvent être utilisés de façon prolongée ou en cures courtes en cas de douleurs résistantes aux autres traitements antalgiques, aux anti-inflammatoires, aux traitements de fond dont les biothérapies.

Dans les douleurs chroniques des fractures vertébrales ostéoporotiques, les opioïdes forts peuvent être proposés après l'échec ou l'insuffisance d'action des traitements habituellement recommandés dans cette pathologie, pour soulager les patients et restaurer une autonomie.

Dans la lombalgie chronique, les opioïdes forts ne peuvent être envisagés que chez des patients sélectionnés : après échec des traitements conventionnels médicamenteux et non médicamenteux, dans le cas où les composantes psychologiques et/ou socioprofessionnelles ne sont pas prépondérantes, avec un objectif fonctionnel, pour aider à la mise en place d'un programme réadaptatif, chez des patients réévalués très régulièrement.

Dans cette pathologie, **en décembre 2000**, les recommandations de l'ANAES²⁴ sur le diagnostic, la prise en charge et le suivi des malades atteints de lombalgies chroniques autorisaient le recours aux opioïdes de palier III dans la lombalgie chronique dans les conditions limitées suivantes : « L'utilisation des antalgiques de niveau III (opioïdes forts) dans la lombalgie chronique peut être envisagée au cas par cas et en respectant les contre-indications (grade C). Ce type de traitement s'adresse aux patients pour lesquels les autres modalités thérapeutiques ont échoué, en particulier après échec des antalgiques de niveau I et II et élimination d'un contexte dépressif. Le suivi doit comporter une évaluation de la douleur, une recherche des effets indésirables. La durée du traitement doit être limitée, l'arrêt du traitement doit être progressif (accord professionnel). ».

En Belgique, en 2006 dans ses recommandations sur la **lombalgie chronique**²⁵, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé, sous tutelle du Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales, chargé de réaliser des études éclairant la décision politique dans le domaine des soins de santé et de l'assurance maladie, avait précisé que les données d'efficacité des opioïdes dans la

²¹ Zhang W, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2005;64:669-81.

²² Henrotin Y, et al. French translation of the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) recommendations for the management of knee and hip osteoarthritis. Revue du rhumatisme 2009;76 279-88.

²³ American College of Rheumatology. Recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. 2012.

²⁴ Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, ANAES. Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique. décembre 2000.

²⁵ Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Lombalgie chronique. KCE reports vol. 48B.2006.

lombalgie chronique était de faible niveau de preuve (sur la base de l'étude Maier et al²⁶) et leurs effets indésirables potentiels importants, incluant l'addiction.

En 2007, l'American College of Physicians (ACP) et l'American Pain Society ont émis des recommandations communes sur le diagnostic et la prise en charge des lombalgies²⁷.

Pour la majorité des patients l'utilisation du paracétamol ou d'un AINS est recommandée en première intention, après l'évaluation par le clinicien du niveau de sévérité de la douleur du patient, de l'atteinte fonctionnelle et du profil de risque. Les opioïdes et le tramadol constituent une alternative pour les lombalgies aiguës ou chroniques sévères et pour lesquelles la douleur constitue un handicap, non contrôlée par le paracétamol ou les AINS. Les bénéfices et risques potentiels doivent être évalués avec attention par le médecin (notamment vis-à-vis des risques d'abus et de dépendance). En cas de chronicité des douleurs, les antidépresseurs tricycliques peuvent également être une alternative.

Au Royaume-Uni, en 2009, les recommandations du NICE²⁸ autorisaient le recours aux opioïdes forts pour traiter à court terme les douleurs sévères ; le traitement peut être poursuivi après une réévaluation du rapport efficacité/effets indésirables par un spécialiste ; les antidépresseurs tricycliques sont considérés comme des alternatives.

Au Canada, les recommandations^{29,30}, en l'absence de données, ne préconisent pas l'utilisation des opioïdes forts tels que l'oxycodone ou la morphine dans la lombalgie ou la fibromyalgie.

✓ **Les recommandations européennes, américaines et canadiennes dans les douleurs chroniques non cancéreuses**

Des recommandations américaines de l'ASIPP (2012)³¹ concluent que la preuve de l'efficacité des opioïdes à long terme n'est pas concluante en raison de la durée relativement courte (3 mois) des études. Les recommandations établies par l'ASIPP reposent davantage sur les pratiques que sur des démonstrations de bonne qualité méthodologique.

Les recommandations de l'ASIPP (2012)³² et de l'American Pain Society (APS, 2009)³³ sur l'utilisation des opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses préconisent la réalisation d'un bilan complet du patient avant l'initiation d'un traitement chronique par opioïde fort, incluant un examen des antécédents et des paramètres cliniques ainsi que des tests appropriés notamment pour la détection d'une éventuelle toxicomanie, d'un mésusage ou d'une addiction. De même, le rapport bénéfice/risque doit être évalué avec précaution avant l'initiation, puis de façon régulière au cours du traitement. De façon globale, les opioïdes dans les douleurs non cancéreuses doivent être réservés à des patients sélectionnés pour lesquels un traitement chronique par opioïde fort peut être envisagé pour la prise en charge des douleurs modérées à sévères, ayant un impact

²⁶ Maier C. et al. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain results of a double-blind controlled trial (MONTAS). *Pain* 2002;97:223-33.

²⁷ Chou R, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478-91.

²⁸ National Institute for Health and Clinical Excellence. Low back pain; early management of persistent non-specific low back pain. Mai 2009.

²⁹ Kahan M, et al. National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician* 2011;57:1257-66, e407-18.

³⁰ Kahan M, et al. National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 2: special populations. *Can Fam Physician* 2011;57:1269-76, e419-28.

³¹ Manchikanti L, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I-Evidence assessment. *Pain Physician* 2012; 15:S1-S66.

³² Manchikanti L, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2-Guidance. *Pain Physician* 2012; 15:S67-S116.

³³ Chou R, et al. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. *The Journal of Pain* 2009;10: 113-30.

négatif sur les capacités fonctionnelles ou la qualité de vie du patient, à condition que les bénéfices espérés surpassent les risques potentiels.

Les préconisations des recommandations canadiennes^{29,30} sont similaires. Les opioïdes doivent être réservés aux patients avec des douleurs somatiques ou neuropathiques définies n'ayant pas répondu aux traitements non opioïdes.

Au Royaume-Uni, the British Pain Society a diffusé des bonnes pratiques sur l'utilisation des opioïdes dans les douleurs chroniques³⁴. La société savante confirme le manque de données sur l'efficacité antalgique au long cours. Le soulagement complet de la douleur est rarement obtenu avec les opioïdes. Le but du traitement est de réduire les symptômes afin d'améliorer les capacités fonctionnelles. Avant la mise en place du traitement, il faut informer les patients sur les événements indésirables (80% des patients sous opioïdes présenteront au moins un événement indésirable). Les patients doivent être informés de la méconnaissance des effets à long terme sur les fonctions endocrine et immune.

En 2013, Freynhagen et différents auteurs allemands³⁵ font le constat de l'absence de données de méthodologie correcte étayant l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs non cancéreuses sur une durée supérieure à 6 semaines. Toutefois, les auteurs formulent des recommandations sur l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs non cancéreuses en terme de précautions à prendre avant la prescription, d'information du patient, de prise en charge des événements indésirables, de suivi du traitement.

En Suisse, en 2005, les recommandations pour l'usage des opioïdes lors de douleurs chroniques³⁶ tentent de fixer des règles facilitant la prescription d'opioïdes en donnant aux médecins les éléments pour une utilisation sûre de ces substances. Il est très important qu'un traitement par opioïdes s'inscrive dans un contexte de prise en charge thérapeutique globale. Cette publication formule des règles détaillées sur les conditions requises, le début, la durée, la prévention des risques d'un traitement chronique et comment arrêter un traitement par opioïdes. Elle insiste sur l'importance de maîtriser le profil de sécurité et le potentiel d'interaction avant d'envisager la prescription d'un opioïde.

En conclusion, au regard de ces différentes recommandations françaises et étrangères visant à encadrer l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses, non neuropathiques, avec notamment :

- l'utilisation des opioïdes forts qui ne peut s'envisager qu'après échec des traitements conventionnels médicamenteux et non médicamenteux recommandés dans ces indications,
- les opioïdes forts dans les douleurs non cancéreuses doivent être réservés à des patients sélectionnés,
- un traitement chronique par opioïde fort peut être envisagé pour la prise en charge des douleurs ayant un impact négatif sur les capacités fonctionnelles ou la qualité de vie du patient, à condition que les bénéfices espérés soient plus importants que les risques potentiels
- la réalisation d'un bilan complet du patient avant l'initiation d'un traitement chronique par opioïde fort, incluant un examen des antécédents et des paramètres cliniques ainsi que des tests appropriés notamment pour la détection d'une éventuelle toxicomanie, d'un mésusage ou d'une addiction,
- une évaluation précise du rapport bénéfice/risque avant l'initiation, puis régulièrement au cours du traitement.

³⁴ The British Pain Society's. Opioids for persistent pain: good practice. January 2010.

³⁵ Freynhagen R. et al. Opioids for chronic non-cancer pain. BMJ 2013 29;346.

³⁶ Aeschlimann A. et al. Recommandations pour l'usage des opioïdes lors de douleurs chroniques. 1re partie. Schweiz Med Forum 2005;5:1203–1209.

Dans les douleurs rebelles chroniques des pathologies mécaniques représentées principalement par l'arthrose et la lombalgie chronique :

✓ **Dans l'arthrose des membres inférieurs**, maladie pour laquelle il n'existe pas à ce jour de traitement de fond permettant de modifier son évolution, des approches pharmacologiques et non pharmacologiques doivent être mises en œuvre.

Les premières mesures à mettre en place sont d'ordre hygiéno-diététique (réduction d'un surpoids, activité physique régulière en dehors des poussées douloureuses ou congestives où la réduction de l'activité est nécessaire) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes...).

Durant les phases symptomatiques, le traitement pharmacologique comprend en 1^{ère} intention le paracétamol. Lors des poussées aiguës, les AINS oraux en cures courtes à dose minimale efficace chez les patients qui ne répondent pas au paracétamol. Les AINS en topique peuvent être une alternative aux AINS oraux.

Des traitements locaux à visée antalgique notamment les AINS topiques, les injections intra-articulaires de corticoïdes, peuvent aussi être utilisés notamment pendant les phases congestives.

Les médicaments tels le sulfate de chondroïtine, les insaponifiables d'huile d'avocat et de soja, la diacerhéine et la glucosamine ont des effets minimes sur la douleur et sur l'incapacité fonctionnelle. Ils n'ont pas démontré qu'ils permettaient de réduire la consommation d'AINS qui sont à l'origine d'effets indésirables très notables et souvent graves, en particulier chez les sujets âgés. Par conséquent, ils n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Les opioïdes faibles peuvent être utilisés quand les autres moyens thérapeutiques ont échoué.

La chirurgie (arthroplastie, mise en place d'une prothèse) est réservée aux arthroses évoluées radiologiquement, douloureuses et incapacitantes, réfractaires aux mesures thérapeutiques habituelles.

Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours de la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de poussée douloureuse intense et/ou rebelle, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées. L'utilisation d'une forme orale est à privilégier.

✓ En l'absence de données cliniques, les opioïdes forts n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'**arthrose digitale**.

✓ **Dans la lombalgie chronique**, des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques sont à considérer en première intention avec des mesures physiques, basées notamment sur la kinésithérapie et des approches pharmacologiques : paracétamol en 1^{ère} intention, puis les AINS. Un opioïde faible peut également être envisagé en cas de douleur réfractaire.

Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, en cas de poussée douloureuse intense et/ou rebelle et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées. L'utilisation d'une forme orale est à privilégier.

En dehors des douleurs rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus, les opioïdes forts n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés

principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite. Une revue Cochrane³⁷ (Whittle SL et al, 2011) d'évaluation des opioïdes dans la douleur de la polyarthrite rhumatoïde a inclus 11 études dont une seule étude randomisée, croisée avec la morphine (Moran 1991) sur une durée ne dépassant pas 6 semaines. Dans cette étude, la moitié des patients a quitté l'étude pour inefficacité ou intolérance durant la phase sous morphine.

Les traitements symptomatiques de 1^{ère} ligne, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les corticoïdes, sont efficaces pour améliorer les poussées inflammatoires de spondyloarthrite (AINS) ou de la polyarthrite rhumatoïde (corticoïdes). Les traitements de fond usuels et les biothérapies ont permis de transformer le pronostic de ces maladies.

Place des spécialités à base d'oxycodone dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques

L'oxycodone, en tant qu'opioïde fort, possède une place dans la stratégie thérapeutique des poussées douloureuses rencontrées dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus.

La décision de prescription de l'oxycodone, comme pour les autres opioïdes forts, doit prendre en compte son profil de tolérance³⁸ et le risque potentiel d'usage détourné ou d'usage abusif.

L'oxycodone n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

010.1 Population cible

Compte tenu de leur place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de dernier recours dans les poussées douloureuses rebelles sévères de l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique, une très faible proportion de patients atteints d'arthrose ou de lombalgie est éligible à un traitement par opioïdes forts.

Il n'a pas été identifié de données permettant d'estimer précisément la population atteinte d'arthrose ou de lombalgie éligible à un traitement par opioïdes forts.

³⁷ Whittle SL et al, Opioids therapy for treating rheumatoid arthritis pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11, Art n°: CD003113.DOI:10.1002/14651858.CD003113.pub3.

³⁸ Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents aux doses habituelles sont : constipation, somnolence, confusion, nausées et vomissements.

011.1 Service Médical Rendu

▀ Les douleurs chroniques, la chronicité étant définie par une durée supérieure à 3 mois, non cancéreuses et non neuropathiques, sont essentiellement d'origine rhumatismale. Si elles se caractérisent en général par des douleurs modérées, elles peuvent parfois être sévères ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients, voire conduire à un véritable handicap. Elles peuvent également avoir un impact psychologique, particulièrement lorsqu'elles sont intenses et/ou chroniques, provoquant une anxiété voire une dépression.

▀ Les spécialités à base d'oxycodone sont un traitement à visée symptomatique.

▀ Le rapport efficacité/ effets indésirables des spécialités à base d'oxycodone est modeste.

▀ Il existe à ce stade de la maladie des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (autres opioïdes forts) ou non (chirurgie).

▀ Les spécialités à base d'oxycodone peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de poussée douloureuse rebelle sévère, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place de ces médicaments doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées.

Les médicaments à base d'oxycodone peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, en cas de poussée douloureuse rebelle sévère et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place de ces médicaments doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées.

Dans tous les cas, l'utilisation d'une forme orale est à privilégier. La décision de prescription de l'oxycodone, comme pour les autres opioïdes forts, doit prendre en compte son profil de tolérance³⁸ et le risque potentiel d'usage détourné ou d'usage abusif.

En l'absence de données cliniques, les spécialités à base d'oxycodone n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose digitale.

En dehors des douleurs rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus, les spécialités à base d'oxycodone n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités OXYCONTIN LP, OXYNORM, OXYNORMORO est :

- **important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place des médicaments à base d'oxycodone doit être la plus réduite**

possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées dans ces indications.

- insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

ANNEXE

✓ Comparateurs à base de morphine sous formes orales à libération prolongée

NOM (DCI) Laboratoire	Indications	Date de l'avis de la CT	SMR	Pris en charge Oui/non
SKENAN LP (Sulfate de morphine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	19/03/2014	<p>Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications.</p> <p>Insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.</p>	Oui
MOSCONTIN MOSCONTIN LP (Sulfate de morphine) <i>Mundipharma</i>	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	19/03/2014		Oui

✓ Comparateurs à base de morphine sous formes orales à libération immédiate

NOM (DCI)	Indications	Date de l'avis de la CT	SMR	Pris en charge Oui/non
ACTISKENAN (Sulfate de morphine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	19/03/2014	<p>Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications.</p> <p>Insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.</p>	Oui
SEVREDOL (Sulfate de morphine) <i>Mundipharma</i>	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	19/03/2014		Oui
ORAMORPH (Sulfate de morphine) <i>Norgine Pharma</i>	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	19/03/2014		Oui

✓ **Comparateurs à base de de morphine administrés par voie injectable**

NOM (DCI)	Indications	Date de l'avis de la CT	SMR	Pris en charge Oui/non
MORPHINE LAVOISIER (Sulfate de morphine) <i>CDM Lavoisier</i>	1mg/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.	19/03/2014	Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications. Insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.	Oui
MORPHINE AGUETTANT (Chlorhydrate morphine) de <i>Aguettant</i>	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.	19/03/2014		Oui
MORPHINE LAVOISIER (Chlorhydrate morphine) de <i>CDM Lavoisier</i>	10, 20 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	19/03/2014		Oui
MORPHINE RENAUDIN (Chlorhydrate morphine) de <i>Renaudin</i>	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.	19/03/2014		Oui
MORPHINE COOPER (Chlorhydrate morphine) de <i>Coopération pharmaceutique française</i>	10 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	19/03/2014		Oui

✓ **Comparateurs à base d'autres opioïdes forts à libération immédiate ou prolongée :**

NOM (DCI)	Indications	Date de l'avis de la CT	SMR	Pris en charge Oui/non
DUROGESIC et ses génériques (Fentanyl) <i>Janssen Cilag</i>	Traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes	15/12/2010	Insuffisant dans les douleurs non cancéreuses compte tenu des résultats observés dans les études déposées dans la lombalgie et l'arthrose en termes d'efficacité et de tolérance et, de l'absence de donnée dans les autres modèles de douleurs non cancéreuses.	Oui
MATRIFEN (similaire au DUROGESIC) (Fentanyl) <i>Takeda</i>	Traitement transdermique des douleurs chroniques intenses, en relais des opioïdes forts, après que leur efficacité ait été établie	10/12/2008		Oui
TEMGESIC (Buprénorphine) <i>RB Pharmaceuticals</i>	Douleurs intenses, en particulier douleurs post-opératoires, douleurs néoplasiques	19/03/2014	Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications. Insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.	Oui
PETHIDINE RENAUDIN (Péthidine) <i>Renaudin</i>	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	19/03/2014	Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications. Insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la	Oui

			spondylarthrite.	
NALBUPHINE AGUETTANT (Nalbuphine) <i>Aguettant</i>	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	19/03/2014	Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications. Insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.	Oui
NALBUPHINE MYLAN (Nalbuphine) <i>Mylan</i>				Oui
NALBUPHINE SERB (Nalbuphine) <i>Serb</i>				Oui
PALEXIA LP (Tapentadol) <i>Grunenthal</i>	Traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes	25/06/2014	Insuffisant dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine non cancéreuse, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.	Non
TARGINACT (Oxycodone naloxone) <i>Mundipharma</i>	+ Douleur sévère qui ne peut être correctement traitée que par des analgésiques opioïdes. La naloxone, antagoniste opioïde, est ajoutée afin de neutraliser la constipation induite par l'opioïde en bloquant localement l'action de l'oxycodone au niveau des récepteurs intestinaux.	07/12/2011	Insuffisant dans les douleurs sévères non cancéreuses	Non