

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2016

### *sulfate de morphine*

**MOSCONTIN 10 mg, comprimé enrobé à libération prolongée**

Boîte de 14 (CIP : 34009 328 697 1 8)

**MOSCONTIN 30 mg, comprimé enrobé à libération prolongée**

Boîte de 14 (CIP : 34009 328 698 8 6)

**MOSCONTIN 60 mg, comprimé enrobé à libération prolongée**

Boîte de 14 (CIP : 34009 328 699 4 7)

**MOSCONTIN 100 mg, comprimé enrobé à libération prolongée**

Boîte de 14 (CIP : 34009 328 700 2 8)

**MOSCONTIN LP 200 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée**

Boîte de 14 (CIP : 34009 343 006 6 0)

**SEVREDOL 10 mg, comprimé pelliculé sécable**

Boîte de 14 (CIP : 34009 334 799 7 8)

**SEVREDOL 20 mg, comprimé pelliculé sécable**

Boîte de 14 (CIP : 34009 334 800 5 9)

Laboratoire MUNDIPHARMA

Code ATC	<b>N02AA01 (opioïdes forts)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<p><b><u>MOSCONTIN</u></b>  <b>« Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. »</b></p> <p><b><u>SEVREDOL</u></b>  <b>« Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse ».</b></p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : <b>MOSCONTIN 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg</b> : 2 mai 1986 <b>MOSCONTIN LP 200 mg</b> : 18 janvier 1994 <b>SEVREDOL</b> : 31 mars 1992
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiant - prescription limitée 28 jours Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
Classification ATC	N            Système nerveux N02        Analgésiques N02A       Opiïdes N02AA     Alcaloïdes naturels de l'opium N02AA01   Morphine

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite de reconduction à compter du 09 septembre 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 27 avril 2011, la Commission a considéré que le SMR de MOSCONTIN et SEVREDOL était important dans l'indication « douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse ».

Puis, dans son avis en date du 19 mars 2014 relatif à la réévaluation du service médical rendu des opioïdes forts dans « les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques », la Commission a considéré que le service médical rendu des spécialités de cette classe 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 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.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### MOSCONTIN

« Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. »

#### SEVREDOL

« Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fait état de données issues de la littérature :

- une méta-analyse Cochrane (Schmidt-Hansen et al) publiée en 2015<sup>1</sup> dans laquelle la morphine a été évaluée comme comparateur actif de l'oxycodone. En effet, l'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'oxycodone dans le traitement de la douleur d'origine cancéreuse. Parmi les 17 études cliniques randomisées retenues dans la méta-analyse, 6 ont comparé l'oxycodone LP à la morphine LP. L'analyse combinée des résultats de 5 études portant sur 462 patients a suggéré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements sur l'intensité de la douleur (différence des moyennes standardisées=0,14 ; IC<sub>95%</sub> [-0,04 ; 0,32]) mais le niveau de preuve de ce résultat a été jugé faible par les auteurs.
- une méta-analyse en réseau (Bekkering et al) publiée en juillet 2011<sup>2</sup> a évalué l'efficacité et la tolérance de la morphine dans le traitement de la douleur chronique. Au total 56 études cliniques randomisées dont 3 comparant la morphine au placebo et 13 comparant la morphine à un autre opioïde et 1 comparant la morphine à la fois au fentanyl et la méthadone ont été retenues. Il n'a pas mis en évidence de différence d'efficacité et de tolérance entre la morphine et les autres opioïdes forts évalués (oxycodone, méthadone, oxymorphone, buprénorphine). Cependant, la portée de ces résultats est limitée par la forte hétérogénéité qui a été mise en évidence (I<sup>2</sup>=87%).
- Une étude clinique (Riley et al)<sup>3</sup> randomisée, ouverte (donc de faible niveau de preuve) n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre la morphine et l'oxycodone administrés par voie orale en première intention chez 198 patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

---

<sup>1</sup> Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S et al. Oxycodone for cancer-related pain. Cochrane Database Syst Rev.2015

<sup>2</sup> Bekkering GE, Soares-Weiser K, Reid K et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain? A systematic review including pair-wise and network meta-analyses. Curr Med Res Opin. 2011.

<sup>3</sup> Riley J, Brandford R, Droney J et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. J Pain Symptom Manage.2015

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance, à savoir :

- Le PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> novembre 2009 au 31 octobre 2012, qui a mis en évidence trois nouveaux signaux : les réactions cutanées sévères, les troubles endocriniens et l'immunosuppression. Ces signaux ont été intégrés dans le suivi des signaux de pharmacovigilance pour le sulfate de morphine.
- Les résultats de tolérance de l'étude ouverte de Riley et al précédemment décrite qui ont suggéré une absence de différence en termes de fréquence de survenue des événements indésirables entre la morphine et l'oxycodone. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence compte tenu de la méthodologie ouverte de cette étude et de l'effectif limité (moins de 200 patients).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, aucune modification de RCP n'est survenue. Cependant, des demandes de modification des rubriques « 4.3 Contre-indication », « 4.4 Mises en garde et précaution d'emploi » et « 4.8 Effets indésirables » du RCP sont en cours d'évaluation auprès de l'ANSM.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), les spécialités MOSCONTIN 10, 30 et 60 mg comprimé à libération prolongée ont fait l'objet de 22 123 prescriptions et la spécialité SEVREDOL 20 mg de 1 188 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Aucune donnée de prescription n'est disponible pour les spécialités MOSCONTIN LP 200 mg et SEVREDOL 10 mg.

A titre indicatif, les données de vente issues du GERS 2015 exprimées en nombre de boîtes sont présentées ci-après.

Spécialités	Nombre d'unités vendues (boîtes) en 2015	
	Ville	Hôpital
MOSCONTIN 10MG	65 021	12 666
MOSCONTIN 30MG	38 704	5 665
MOSCONTIN 60MG	20 130	906
MOSCONTIN 100MG	14 637	401
MOSCONTIN LP 200MG	4 125	48
<b>Sous total</b>	<b>142 617</b>	<b>19 686</b>
SEVREDOL 10MG	64 605	15 690
SEVREDOL 20MG	38 638	2 019
<b>Sous total</b>	<b>103 243</b>	<b>17 709</b>
<b>TOTAL</b>	<b>245 860</b>	<b>37 395</b>

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'utilisation des opioïdes dans la prise en charge de la douleur ont également été prises en compte<sup>4,5,6</sup>.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 27 avril 2011 et du 19 mars 2014, la place de MOSCONTIN et SEVREDOL 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 :**

### 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 entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités **reste important** dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

Il **reste 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<sup>ère</sup> 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**.

Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement **de dernier recours dans 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

---

<sup>4</sup> NICE. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. 2012

<sup>5</sup> NICE. Neuropathic pain – pharmacological management: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2013

<sup>6</sup> SFETD. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé. 2016

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 MOSCONTIN et SEVREDOL 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 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.

## 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, 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.

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 :**
- MOSCONTIN L.P. 200 mg, boîte de 60 comprimés pelliculés à libération prolongée (CIP : 34009 558 273 9 9) ;
- MOSCONTIN 10 mg, boîte de 70 comprimés enrobés à libération prolongée (CIP : 34009 555 594 9 8) ;
- MOSCONTIN 100 mg, boîte de 70 comprimés enrobés à libération prolongée (CIP : 34009 555 597 8 8) ;
- MOSCONTIN 30 mg, boîte de 70 comprimés enrobés à libération prolongée (CIP : 34009 555 595 5 9) ;
- MOSCONTIN 60 mg, boîte de 70 comprimés enrobés à libération prolongée (CIP : 34009 555 596 1 0).