



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 mai 2008

PRIALT® 100 µg/ml, solution pour perfusion

Boîte de 1 flacon en verre de 1 ml – Code CIP : 569727-6

Boîte de 1 flacon en verre de 2 ml – Code CIP : 569728-2

Boîte de 1 flacon en verre de 5 ml – Code CIP : 569729-9

Laboratoire EISAI S.A.S.

Ziconotide

Date de l'AMM : 21 février 2005 (procédure centralisée, AMM sous circonstances exceptionnelles)

Médicament réservé à l'usage hospitalier, médicament orphelin

Motif de la demande : Inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ziconotide

1.2. Originalité

Le ziconotide est un antagoniste des canaux calciques voltage dépendants de type N (ACCN). Il a le statut de médicament orphelin.

1.3. Indication

« Traitement des douleurs chroniques intenses, chez les patients nécessitant une analgésie intrarachidienne ».

1.4. Posologie

« Le traitement par ziconotide ne doit être réalisé que par des médecins ayant l'expérience de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne. PRIALT est exclusivement destiné à l'usage intrarachidien.

Adultes (y compris sujets âgés ≥ 65 ans)

Le traitement par ziconotide doit être instauré à la dose de 2,4 $\mu\text{g}/\text{jour}$, et peut être ensuite adapté en fonction de la réponse analgésique du patient et de la survenue d'événements indésirables.

La dose doit être augmentée par paliers ($\leq 2,4 \mu\text{g}/\text{jour}$), jusqu'à une dose maximale de 21,6 $\mu\text{g}/\text{jour}$. L'intervalle minimal entre l'augmentation des doses est de 24 heures ; pour des raisons de sécurité, l'intervalle recommandé est d'au moins 48 heures. Si nécessaire, la posologie peut être diminuée sans recommandation de palier (avec possibilité d'arrêter la perfusion) afin de contrôler les effets indésirables. Environ 75% des patients répondant de façon satisfaisante au traitement nécessitent une posologie de moins de 9,6 $\mu\text{g}/\text{jour}$.

Le ziconotide doit être administré en perfusion continue par l'intermédiaire d'un cathéter intrarachidien, avec une pompe à perfusion mécanique externe ou implantée à demeure, et pouvant délivrer un volume de perfusion précis. Le risque de méningite secondaire étant plus élevé lors de l'utilisation prolongée d'un cathéter sous-arachnoïdien avec système de perfusion externe, les systèmes implantés sont préconisés pour l'administration de ziconotide pendant des périodes prolongées. Un système de cathéter externe ne sera utilisé que lorsqu'un système interne ne peut pas être implanté.

Lorsque les doses nécessaires de ziconotide sont faibles, par exemple au début de l'adaptation posologique, le ziconotide doit être dilué avant son utilisation dans une solution de chlorure de sodium pour injection à 9 mg/ml (0,9%) sans agent de conservation.

Enfant (<18 ans)

PRIALT ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans . La sécurité et l'efficacité chez l'enfant ne sont pas connues.

Insuffisance hépatique et insuffisance rénale

Aucune étude n'a été effectuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale. La prudence s'impose lorsque le ziconotide est administré chez ce type de patients. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

N	: système nerveux
N02	: analgésique
N02B	: autres analgésiques et antipyrétiques
N02BG	: autres analgésiques et antipyrétiques
N02BG08	: ziconotide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

PRIALT est le seul antagoniste des canaux calciques voltage dépendants de type N indiqué dans le traitement des douleurs chroniques intenses.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des opioïdes forts et des analgésiques non opiacés administrés par voie systémique ou intrathécale indiqués dans les douleurs chroniques intenses.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité du ziconotide (PRIALT) dans la prise en charge des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ou non, repose sur 3 études de phase III contrôlées versus placebo (95-001¹, 96-002² et 301³). Seule l'étude 301 a été réalisée conformément au schéma posologique (dose initiale et titration) validé par l'AMM. Le laboratoire a également présenté les résultats de quatre études non comparatives (201, 202, 351, 352) et de cas cliniques publiés qui, du fait de leurs insuffisances méthodologiques, ne seront pas décrits.

➤ Efficacité à court terme (5-6 jours de traitement) – études 95-001 et 96-002

Deux études de méthodologie similaire, contrôlées versus placebo, randomisées, double aveugle ont évalué l'efficacité analgésique de l'administration intrathécale de ziconotide chez 366 patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse (étude 95-001, n=112) ou non cancéreuse (étude 96-002, n=257), avec un score EVA > 50 mm (score moyen de 75 mm dans l'étude 95-001 et de 78 mm dans l'étude 96-002).

Dans l'étude 95-001, les patients inclus (âge moyen 55.5 ans) souffraient de douleurs d'origine cancéreuse (88%) ou liées au SIDA (11%) non contrôlées par un traitement opiacé par voie systémique et/ou intrathécale. A l'inclusion, les patients recevaient en moyenne 5.4 g de morphine orale et 32 % d'entre eux avaient préalablement été traités par la morphine par voie intrathécale.

¹ Staats P. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. JAMA 2003; 291 : 63-70.

² Wallace MS, Charapata SG, Fisher R et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain : a randomised double blind placebo controlled clinical trial. Neuromodulation 2006 9.75.

³ Rauck RL. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. J Pain Symptom Manage 2006; 31:393-406.

Dans l'étude 96-002, les patients inclus (âge moyen 52 ans), avaient des douleurs chroniques intenses non cancéreuses essentiellement d'origine neuropathique (76%) ne répondant pas à un traitement opiacé par voie systémique ni à au moins deux autres antalgiques. A l'inclusion, les patients recevaient en moyenne 5.28 g de morphine orale et 58 % d'entre eux avaient préalablement été traités par la morphine par voie intrathécale.

Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 5 ou 6 jours soit le ziconotide soit le placebo. Les posologies initiales de ziconotide ont été supérieures à celles recommandées par l'AMM avec un intervalle de titration plus court. La dose moyenne du ziconotide en fin de titration a été de 0.91 µg/h (médiane de 0.60 µg/h) dans l'étude 95-001 et de 1.02 µg/h (médiane de 0.50 µg/h) dans l'étude 96-002. Les traitements antalgiques, à l'exception de ceux administrés par voie intrathécale, ont été maintenus au cours des essais.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'évolution du score d'intensité douloureuse après 5 ou 6 jours de traitement. Le protocole prévoyait une analyse des résultats en ITT.

Parmi les critères secondaires figuraient :

- la réponse au traitement (amélioration \geq 30% du score VASPI⁴ et traitement antalgique concomitant inchangé ou diminué) ;
- l'amélioration de la douleur sur l'échelle catégorielle CPRS⁵ ;
- l'évolution du questionnaire court de douleur du Wisconsin WBPI⁶

Résultats sur le critère principal

Dans l'étude 95-001, parmi les 72 patients traités par ziconotide, 11 (15,3%) ont interrompu le traitement (dont 6 pour événements indésirables), et parmi les 40 patients ayant reçu du placebo, 3 (7,5%) ont arrêté dont 2 pour effets indésirables.

Dans l'étude 96-002, parmi les 169 patients traités par ziconotide, 40 ont interrompu le traitement (dont 27 pour effets indésirables), et parmi les 86 patients ayant reçu du placebo, 7 ont arrêté le traitement dont 1 pour effet indésirable.

Ces pourcentages importants d'arrêts de traitement dans ces deux études ont été observés avec des doses initiales de PRIALT plus importantes et une titration plus rapide que le schéma posologique retenu par l'AMM pour cette spécialité.

Les réponses thérapeutiques observées dans la population mITT (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et dont les données EVA étaient disponibles) sont présentées dans le tableau 1.

4 VASPI - Visual Analog Scale of Pain Intensity. Il s'agit d'une échelle couramment utilisée pour l'évaluation de la douleur

⁵ Categorical Pain Relief Scale – de 0 = aggravation à 5 = soulagement total

⁶ Wisconsin Brief Pain Inventory - retentissement de la douleur de 0 = pas d'interférence à 4 = interférence extrême, dans 6 domaines : humeur, relations interpersonnelles, marche, sommeil, travail, joie de vivre.

Tableau n°1 : Evolution du score d'intensité douloureuse après 5 ou 6 jours de traitement dans les études 95-001 et 96-002 (population mITT).

	Etude 95-001		Etude 96-002	
	Ziconotide (n=71)	Placebo (n=40)	Ziconotide (n=169)*	Placebo (n=86)
EVA moyen à l'inclusion (mm)	74.1± 1.8	77.9± 2.3	80.1± 1.1	76.9± 1.5
EVA moyen après 5 ou 6 jours de traitement	35.7± 3.5	61± 4.9	54.4± 2.6	71.9± 2.5
Evolution du score EVA entre l'inclusion et J5 ou J6 (%)	51.4 (±4.6)	18.1 (± 6.8)*	31.2 (± 3.4)	6 (± 3.1)**

* p=0.0003, ** p≤ 0.001

Résultats sur les critères secondaires :

Etude 95-001

- la proportion de répondeurs a été de 47,9% dans le groupe ziconotide versus 17,5% dans le groupe placebo, p=0,001 ;
- la proportion de sujets améliorés sur l'échelle CPRS (amélioration "modérée" à "complète") a été de 50,7% dans le groupe ziconotide versus 17,5% dans le groupe placebo, p=0,001 ;
- aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur le questionnaire WBPI.

Etude 96-002

- la proportion de répondeurs a été de 33,7% dans le groupe ziconotide versus 12,8% dans le groupe placebo, p<0,001 ;
- la proportion de sujets améliorés sur l'échelle CPRS (soulagement "modéré" à "complet") a été de 43,8% dans le groupe ziconotide versus 17,4% dans le groupe placebo (p=0,001).
- une différence significative a été mise en évidence en faveur du ziconotide sur le questionnaire WBPI.

➤ Efficacité à 3 semaines - étude 301

Cette étude contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle avait pour objectif de confirmer les résultats des études 95-001 et 96-002 sur une plus longue période de traitement (3 semaines au lieu de 5 à 6 jours). Les doses de ziconotide utilisées ont été plus faibles et la titration moins rapide.

Deux cent vingt (220) patients ayant des douleurs chroniques intenses (EVA moyen = 80.7 mm), insuffisamment contrôlées par les antalgiques administrés par voie systémique et/ou intrathécale ont été inclus.

Les patients avaient des douleurs essentiellement d'origine neuropathique (75,9% des cas dans le groupe ziconotide et 71,3 % dans le groupe placebo), seuls 5 patients avaient une douleur d'origine cancéreuse. La plupart avait subi une intervention sur le rachis (60,7% des patients sous ziconotide et 55,6% des patients sous placebo).

A l'inclusion, 97% des patients étaient considérés comme réfractaires au traitement antalgique et 90% d'entre eux avaient déjà été traités par morphine IT.

Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 3 semaines soit le placebo soit le ziconotide à la posologie initiale de 0,1 µg/h avec augmentation progressive par palier de 0,05-0,1 µg/h toutes les 24h, jusqu'à obtention de l'effet antalgique sans dépasser 0.9 µg/h.

Les patients pouvaient recevoir durant l'étude d'autres traitements à visée antalgique incluant les opioïdes, à l'exception des médicaments administrés par voie intrathécale.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'évolution du score d'intensité douloureuse.

Parmi les 112 patients traités par le ziconotide, 9 ont arrêté le traitement (dont 6 pour événement indésirable) et parmi les 108 patients traités par placebo 8 ont arrêté le traitement dont 5 pour événement indésirable. Le pourcentage d'arrêt de traitement a été plus faible dans cette étude que dans les 2 précédentes en raison d'une dose initiale plus faible avec un intervalle de titration plus long.

Parmi les critères secondaires figuraient :

- la réponse au traitement (amélioration \geq 30% du score de douleur VASPI),
- une échelle d'Impression Clinique Globale CGI remplie par le patient (satisfaction globale et contrôle de la douleur)
- l'évolution de la douleur sur une échelle catégorielle CPRS ;

Résultats sur le critère principal

Tableau n°2 – Résultats d'efficacité de l'étude 301

Paramètre	Ziconotide (n = 112)	Placebo (n = 108)	Valeur p
Score EVA moyen à l'inclusion, en mm (écart-type)	80,7 (\pm 15)	80,7 (\pm 14,9)	-
Score EVA moyen à la fin du titrage de doses initial, en mm (écart-type)	67,9 (\pm 22,9)	74,1 (\pm 21,3)	-
Evolution du score EVA entre l'inclusion et J5 ou J6 (%)	14,7 (\pm 27,7)	7,2 (\pm 24,9)	0,036

La dose moyenne de ziconotide en fin de titrage a été de 0.29 μ g/h (médiane 0.25 μ g/h) ce qui est conforme aux recommandations de l'AMM.

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative sur le critère principal : évolution score EVA. Cependant la différence observée est minime (différence de 7 points sur 100 par rapport au placebo).

Résultats sur les critères secondaires :

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur la proportion de patients répondeurs (16,1% dans le groupe ziconotide versus 12% dans le groupe placebo) ni sur l'échelle CPRS. Une différence statistiquement significative a toutefois été mise en évidence en faveur du ziconotide sur l'échelle CGI.

3.2. Tolérance

La tolérance du ziconotide (PRIALT) administré en perfusion intrarachidienne continue a été évaluée chez plus de 1400 patients.

Dans les études cliniques, 88 % des patients ont eu des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : sensations vertigineuses (42 %), nausées (30 %), nystagmus (23 %), état confusionnel (25 %), troubles de la démarche (16 %), troubles mnésiques (13 %), flou visuel (14 %), céphalées (12 %), asthénie (13 %), vomissements (11 %) et somnolence (10%). Quatre cas considérés comme non graves et un cas grave d'élévation de la créatine phosphokinase (CPK) ont été rapportés. Deux cas de rhabdomyolyse considérés comme graves ont également été notifiés.

Soixante-seize (76) décès sont survenus au cours des études, l'imputabilité du ziconotide a été retenue dans 3 cas : deux cas de pneumopathie d'inhalation dans lesquels des dyskinésies oropharyngées et des troubles de la conscience sous traitement ont pu jouer un rôle, et un cas de suicide. Quatre sujets ont commis une tentative de suicide au cours des études.

Quarante deux cas (42) de méningite ont été rapportés (40 sous ziconotide et 2 sous placebo). Dans la majorité des cas (38), le ziconotide avait été administré par une pompe externe et dans deux cas seulement par un système implanté.

Aucun cas de dépression respiratoire n'a été rapporté.

3.3. Conclusion

L'efficacité analgésique intrathécale de PRIALT (ziconotide) a été évaluée dans trois études contrôlées versus placebo ayant inclus un total de 589 patients ayant des douleurs chroniques intenses (EVA moyen > 75 mm), réfractaires aux autres traitements antalgiques.

Dans deux études, l'efficacité du ziconotide a été évaluée à court terme (5-6 jours) dans la douleur cancéreuse (étude 95-001) et non cancéreuse (étude 96-002).

A l'inclusion, 32% des patients de l'étude 95-001 et 58% des patients de l'étude 96-002 avaient été préalablement traités par la morphine par voie intrathécale.

La troisième étude a porté sur 3 semaines et a inclus des patients ayant des douleurs neuropathiques dans la majorité des cas (70%) et ayant subi une intervention sur le rachis. A l'inclusion, 97% des patients étaient considérés comme réfractaires au traitement antalgique et 90% d'entre eux avaient déjà été traités par morphine IT.

Dans les trois études, le critère principal de jugement était l'évolution du score d'intensité douloureuse évaluée à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA).

Dans les deux études à court terme, où la posologie initiale de ziconotide était plus importante et la titration plus rapide que celles recommandées par l'AMM, une différence statistiquement significative a été mise en évidence en faveur du ziconotide par rapport au placebo :

- dans l'étude 95-001, l'évolution du score EVA moyen a été de 51.4% sous ziconotide versus 18.1 % sous placebo, $p=0.0003$ soit une différence de 33.3 points.
- dans l'étude 96-002, l'évolution du score EVA moyen a été de 31.2% sous ziconotide versus 6% sous placebo, $p\leq 0.001$, soit une différence de 25.2 points.

Dans l'étude 301, où la posologie initiale de ziconotide a été plus faible et l'intervalle de titration plus long (conformément à l'AMM), une différence statistiquement significative ($p = 0,036$) a été mise en évidence sur le critère principal, mais cette différence est très faible : 7 points sur 100 par rapport au placebo.

Dans les études cliniques, 88 % des patients ont eu des effets indésirables.

Un cas grave d'élévation de la créatine phosphokinase (CPK) et deux cas de rhabdomyolyse considérés comme graves ont été rapportés. L'imputabilité du ziconotide a été retenue dans 3 décès : deux cas de pneumopathie d'inhalation et un cas de suicide. Quarante deux cas (42) de méningite ont été rapportés (40 sous ziconotide et 2 sous placebo). Dans la majorité des cas (38), le ziconotide avait été administré par une pompe externe et dans deux cas seulement, par un système implanté. L'utilisation de système implantable semble diminuer l'incidence des cas de méningite.

La Commission de la transparence regrette l'absence d'étude contrôlée de durée supérieure à 3 semaines ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ziconotide, dans la mesure où cette substance est indiquée dans le traitement de douleurs chroniques. Par ailleurs, en l'absence d'études ayant comparé le ziconotide à un comparateur

actif, il est difficile de le situer par rapport aux autres antalgiques notamment la morphine intrathécale.

La Commission de la transparence souhaite être destinataire des résultats du registre patient PRIME dont l'objectif est de « recueillir des données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du ziconotide en administration intrathécale au long cours, chez des patients présentant des douleurs intenses chroniques cancéreuses ou non. L'analyse de l'évolution de l'état des patients sera effectuée en fonction de l'étiologie (cancéreuse ou non), du mécanisme (neuropathique ou non) et de l'intensité de la douleur (score EVA initial supérieur ou inférieur à 50 mm). Ce registre permettra d'obtenir des données d'utilisation du ziconotide, notamment pour ce qui concerne le schéma posologique optimal et le délai d'apparition d'une accoutumance éventuelle. L'utilisation du ziconotide en association avec la morphine ou le baclofène, ou d'autres médicaments, la qualité de vie et les effets indésirables observés seront également analysés. »

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs chroniques intenses se caractérisent par une évolution vers un handicap et / ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

PRIALT (ziconotide) est utilisé uniquement par voie intrarachidienne.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Intérêt en termes de Santé Publique

Compte tenu de leur fréquence et de leur répercussion psychosociale (fatigue, anxiété, dépression), les douleurs chroniques intenses représentent un fardeau de santé publique modéré. Les formes nécessitant une analgésie rachidienne représentent un fardeau faible du fait de leur rareté

L'amélioration de la prise en charge de ces douleurs chroniques intenses constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO⁷ sur la prise en charge de la douleur, Plan maladie rare).

Au vu des données disponibles, malgré l'absence de comparaison à la morphine par voie intrathécale, il est attendu de cette spécialité un impact en termes de morbidité et de qualité de vie essentiellement chez les patients dont la douleur résiste à la morphine en intrathécal. Mais, en raison de l'absence de démonstration l'impact attendu est difficile à quantifier.

La spécialité PRIALT ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité PRIALT.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu du nombre limité d'alternatives thérapeutiques disponibles et des données d'efficacité issues des trois études versus placebo, la Commission de la transparence considère que PRIALT apporte chez les patients réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale, une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans le traitement de douleurs chroniques intenses cancéreuses ou non cancéreuses.

⁷ Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

4.3. **Place dans la stratégie thérapeutique**

Le traitement des douleurs chroniques intenses fait appel aux opioïdes forts (antalgiques de palier 3 dans le cadre des douleurs cancéreuses) et à des analgésiques non opiacés dans le cadre des douleurs neuropathiques.

La morphine par voie orale est administrée en première intention.

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, ou en cas d'échec de la morphine par voie orale, il est recommandé d'effectuer un changement d'opioïde (rotation des opioïdes) ou de modifier la voie d'administration (voie injectable ou transdermique).

En dernier recours, des traitements antalgiques plus spécifiques peuvent être proposés, incluant l'administration par voie intrathécale.

La voie intrathécale est d'indication rare car il s'agit d'une voie invasive, qui implique la mise en place d'un matériel implantable et comporte des risques notamment infectieux (méningite) ainsi que des contraintes. Les patients susceptibles d'être traités par cette voie sont ceux chez lesquels aucune alternative thérapeutique ne s'est révélée efficace.

Place de PRIALT (ziconotide) dans la prise en charge de la douleur chronique

Le traitement par PRIALT s'adresse à un nombre limité de patients souffrant de douleurs chroniques intenses d'origine diverse (cancéreuse, liée au SIDA, neuropathique) réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale. Le traitement par ziconotide ne doit être réalisé que par des médecins ayant l'expérience de l'administration de médicaments par voie intrarachidienne.

Au vu de la faible quantité d'effet observée dans l'étude 301, PRIALT n'est pas recommandée dans le traitement des douleurs après chirurgie du rachis, sauf en cas d'échec ou contre indication à toute autre intervention.

Source :

1. Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. Standards, options, recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte.
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, ANAES. Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs. Décembre 2002.

4.4. **Population cible**

La population susceptible de tirer un bénéfice de PRIALT est représentée par l'ensemble des patients souffrant de douleurs chroniques intenses d'origine diverse (cancéreuse, neuropathique) non contrôlées par l'administration d'antalgiques opiacés et non opiacés y compris la morphine par voie intrathécale. Ces patients ne représentent qu'un très faible pourcentage des patients ayant des douleurs chroniques.

En l'absence de données épidémiologiques françaises spécifiques sur la douleur, il est difficile de déterminer avec précision la population cible de PRIALT.

A titre indicatif, selon les experts, cette population peut être évaluée en France à 100 patients au maximum.

4.5. **Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le « traitement des douleurs chroniques intenses, chez les patients nécessitant une analgésie intrarachidienne et réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale » et à la posologie de l'AMM.