

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 janvier 2010

ZOMORPH LP 20 mg, gélule à libération prolongée

B/7 (CIP : 369 886-3)

ZOMORPH LP 40 mg, gélule à libération prolongée

B/7 (CIP : 369 897-5)

ZOMORPH LP 60 mg, gélule à libération prolongée

B/7 (CIP : 369 902-9)

ZOMORPH LP 120 mg, gélule à libération prolongée

B/7 (CIP : 369 907-0)

ZOMORPH LP 200 mg, gélule à libération prolongée

B/7 (CIP : 368 287-9)

ARCHIMEDES PHARMA

Sulfate de morphine

Code ATC (2009) : N02AA01

Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle) : 09/11/2005 ; dernier rectificatif : 01/09/2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Sulfate de morphine

1.2. Indication

« Douleur sévère, chronique et stable.

Ce médicament n'est pas adapté à l'initiation du traitement, par conséquent son utilisation sera limitée aux patients dont la douleur est déjà contrôlée par de la morphine à libération immédiate ou par de la morphine à libération prolongée administrée deux fois par jour. »

1.3. Posologie

« Réservé à l'adulte

La posologie dépend de la sévérité de la douleur, de l'âge du patient et des analgésiques précédemment administrés.

La dose journalière de morphine à libération immédiate ou à libération prolongée, nécessaire au contrôle de la douleur est calculée, puis est substituée par une gélule de ZOMORPH L.P. administrée une fois par jour.

Adaptation posologique

L'adaptation posologique se justifie lorsque les doses antérieurement prescrites (palier précédent) se révèlent insuffisantes.

Fréquence de l'évaluation :

Lorsqu'une posologie s'avère inefficace, elle ne doit pas être maintenue pendant plus de 24 à 48 heures. Le patient doit par conséquent être évalué à intervalles rapprochés jusqu'à ce que la douleur soit contrôlée. En pratique, en début de traitement, une évaluation quotidienne est recommandée.

Augmentation des doses:

Si la douleur d'un patient n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter les doses de morphine d'environ 30 à 50 %. Dans ce processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

Diminution des doses:

Si nécessaire, il convient de réduire les doses de morphine progressivement afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Correspondance entre les différentes voies d'administration:

La posologie varie selon la voie d'administration.

Par rapport à la voie orale, la posologie par voie intraveineuse doit être réduite des deux tiers et de moitié pour la voie sous-cutanée.

Le passage d'une voie d'administration à une autre doit tenir compte de ces coefficients afin de maintenir la même quantité de morphine biodisponible.

De même, chez les patients recevant au préalable une morphine *per os* à libération immédiate, la posologie quotidienne de morphine sera inchangée.

Traitement des pics douloureux:

En cas de pics douloureux, il est possible d'administrer une morphine à libération immédiate en plus du traitement d'entretien par la morphine à libération prolongée.

Enfants

L'utilisation de ZOMORPH L.P. n'a pas été évaluée chez l'enfant, et n'est pas recommandée.

Populations particulières de patients

Une réduction de la posologie peut être recommandée chez le sujet âgé et chez les patients présentant des modifications significatives des fonctions rénale ou hépatique (voir section 4.4 du RCP). Le traitement doit être initié à une posologie plus faible. Les doses et la fréquence d'administration doivent ensuite être adaptées, comme pour tout patient, en tenant compte de l'état clinique.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules doivent être administrées à 24 heures d'intervalle.

Les gélules doivent être avalées en entier. Les gélules et leur contenu ne doivent être ni broyés ni mâchés.

Dans le cas où les gélules ne peuvent être avalées, leur contenu peut être administré directement dans un aliment semi-liquide, comme une purée de fruits ou de légumes, de la confiture ou du yaourt, ou dans des sondes gastriques ou de gastrostomie de diamètre supérieur à 16 F.G. (Gauge Française) à extrémité distale ouverte ou à pores latéraux. Un rinçage de la sonde avec 30 à 50 ml d'eau est suffisant. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

N	:	Système nerveux
N02	:	Analgésiques
N02A	:	Opioïdes
N02AA	:	Alcaloïdes naturels de l'opium
N02AA01	:	Morphine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Il s'agit de l'ensemble des spécialités à base de morphine administrées par voie orale, à libération immédiate ou prolongée.

- Formes à libération immédiate :

ACTISKENAN 5, 10, 20, 30 mg, gélule

MORPHINE COOPER 10 et 20 mg/10 ml, solution buvable en ampoule (collectivités seules)

MORPHINE AGUETTANT 5 mg/ml, sirop

ORAMORPH 10, 30, 100 mg/5ml, solution buvable en récipient unidose

ORAMORPH 10mg/5ml et 20 mg/ml, solution buvable

SEVREDOL 10 et 20 mg, comprimé

- Formes à libération prolongée :

KAPANOL LP 20, 50 et 100 mg, gélule LP¹

MORPHINE STADA LP 10, 30, 60, 100 et 200 mg/ml, comprimé LP (remboursement non demandé, AMM du 02/07/03)

MOSCONTIN 10, 30, 60, 100 et 200 mg, comprimé enrobé LP

MOSCONTIN 200 mg, comprimé pelliculé LP

SKENAN LP 10, 30, 60, 100 et 200 mg, gélule LP

¹ Administration en une prise par jour

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit de l'ensemble des antalgiques opioïdes forts indiqués pour le traitement des douleurs chroniques sévères et stables.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance de ZOMORPH LP repose sur une étude de non-infériorité (MSO/95008/008).

3.1. Efficacité

Etude randomisée, en double aveugle, croisée dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de l'efficacité de ZOMORPH LP (sulfate de morphine administré en une prise par jour) par rapport au SKENAN LP (sulfate de morphine administré en deux prises par jour) chez des adultes ayant des douleurs modérées à sévères d'origine cancéreuse déjà contrôlées par de la morphine à libération prolongée administrée deux fois par jour.

Critères d'inclusion : patients âgés de plus de 18 ans, ayant un cancer diagnostiqué, hospitalisés ou en ambulatoire, un score sur l'échelle de l'ECOG² ≤ 3 et des douleurs chroniques modérées à sévères d'origine cancéreuse nécessitant le recours à un antalgique de palier III.

Schéma général de l'étude et traitements :

- Phase ouverte de pré-inclusion de 3 à 10 jours : SKENAN LP (2 prises par jour) et éventuellement un traitement de secours (sulfate de morphine à libération immédiate).

- Phase contrôlée :

Ont été inclus les patients ayant reçu une dose stable de morphine à libération prolongée (60 à 400 mg/jour) pendant au moins les 3 derniers jours de la phase ouverte et n'ayant pas eu recours à plus de 2 administrations de traitement de secours par jour.

La phase contrôlée a comporté 2 périodes de 7 jours sans période de sevrage (n=210 patients randomisés) :

- groupe 1 :
 - J1 à J7 : ZOMORPH LP + placebo (n=109)
 - J8 à J14 : SKENAN LP + placebo (n=99) ;
- groupe 2 :
 - J1 à J7 : SKENAN LP + placebo (n=101)
 - J8 à J14 : ZOMORPH LP + placebo (n=93).

La posologie a été celle observée pendant les 3 derniers jours de la phase ouverte : elle devait être comprise entre 60 à 400 mg/jour en une prise par jour pour ZOMORPH LP ou en 2 prises par jour pour SKENAN LP et ne devait pas être modifiée au cours de l'étude.

En cas d'accès douloureux paroxystique, un traitement de secours (sulfate de morphine à libération immédiate) était prescrit. Chaque dose correspondait à 1/6 de la dose quotidienne reçue par le patient.

Note : Le nombre de sujets nécessaires a été calculé avec la méthodologie d'une étude en groupe parallèle et non en cross-over. L'effet période et l'interaction traitement-période n'ont pas été formellement recherchés.

² Echelle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) : 4 grades sont définis : Grade 0 = Pleinement actif – Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction ; Grade 1 = Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais ambulatoire pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes (activité domestique légère, bureau, etc.) ; Grade 2 = Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée ; Grade 3 = Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée. Grade 4 = Complètement handicapé, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

Critère principal : pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à un traitement de secours dans les 24h suivant l'administration de la dernière dose de traitement (dernier jour de chaque période de traitement).

La non-infériorité était acceptée si la borne inférieure de l'IC_{90%} de la différence des pourcentages de patients n'ayant pas eu recours à un traitement de secours (ZOMORPH LP - SKENAN LP) était supérieure à -10%.

A noter que le choix de ce seuil n'a pas été argumenté et que l'IC_{95%} n'a été calculé qu'à titre exploratoire.

Critères secondaires :

- intensité de la douleur (scores EVA³ et EVS⁴) au cours des 3 derniers jours de chaque période de traitement et le lendemain de la dernière administration (score EVA) ;
- nombre de doses et quantité de traitement de secours de morphine ;
- évaluation hebdomadaire de la qualité de vie avec le BPI (Brief Pain Inventory).

Résultats :

Les patients étaient âgés en moyenne de 56,2 ans (21 à 81 ans). On ne dispose pas du score EVA moyen lors de la pré-inclusion des patients dans la phase ouverte.

Au cours de la phase contrôlée, la posologie moyenne de sulfate de morphine à libération prolongée a été d'environ 130 mg par jour.

Parmi les 176 patients traités en PP, aucun traitement de secours dans les 24h après la dernière administration (critère principal) n'a été nécessaire pour 119 patients ayant reçu ZOMORPH LP (67,6%) et pour 122 patients ayant reçu SKENAN LP (69,3%).

Des résultats comparables ont été observés en ITT.

La borne inférieure de l'IC_{90%} de la différence des pourcentages de patients n'ayant pas eu recours à un traitement de secours dans les 24h suivant l'administration de la dernière dose de traitement (-8,1%) a été supérieure à la borne prédéfinie de -10% dans la population PP (-1,7% IC_{90%} [-8,1 ; 4,7]). A titre informatif, l'IC_{95%} a été compris entre - 9,2 et 5,8%.

En conséquence, la non-infériorité de ZOMORPH LP par rapport à SKENAN LP a été démontrée.

Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe ZOMORPH LP et SKENAN LP quant aux critères secondaires suivants (en PP) :

- score moyen évalué durant les 3 derniers jours de chaque période de traitement (EVA : 29,57 vs 28,89 mm ; EVS : 1,18 vs 1,16) ;
- nombre moyen de doses de traitement de secours à J7 (1,04 vs 1) et J14 (1,11 vs 1,04) ;
- quantité moyenne de traitement de secours administré par jour durant les 3 derniers jours de chaque période de traitement (18,3 vs 19,5 mg de sulfate de morphine) ;
- items du BPI.

Le score EVA moyen évalué le lendemain de la dernière administration a été significativement supérieur dans les groupes ZOMORPH LP (31,18 mm) par rapport aux groupes SKENAN LP soit une différence de 3,10 mm (p=0,036).

Des résultats comparables ont été observés en ITT.

3.2. Tolérance

Au cours de la phase ouverte, 108 des 210 patients (51,4%) ont eu au moins un événement indésirable.

Au cours de la phase contrôlée, 88 des 202 patients du groupe ZOMORPH LP (44%) ont eu au moins un événement indésirable et 92 des 200 du groupe SKENAN LP (46%).

³ EVA : échelle visuelle analogique horizontale de 0 (aucune douleur) à 100 mm (douleur insupportable).

⁴ EVS : échelle verbale simple à 4 niveaux (0=aucune douleur, 1=douleur légère, 2=douleur modérée, 3=douleur sévère).

Dix patients ont rapporté un total de 17 événements indésirables graves dont 3 pouvant être liés au traitement (anxiété et constipation avec ZOMORPH LP et constipation avec SKENAN LP).

Lors du traitement par ZOMORPH LP, 25/202 (12,4%) patients ont eu au moins un événement indésirable pouvant être lié au traitement de l'étude par l'investigateur et 22/200 (11%) des patients recevant SKENAN LP.

Trois patients du groupe SKENAN LP (1,5%) et 7 du groupe ZOMORPH LP (3,5%) ont arrêté l'étude en raison d'un événement indésirable.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été ceux attendus lors de l'administration de morphine : nausées, vomissements, constipation, asthénie et céphalées.

3.3. Conclusion

L'efficacité de ZOMORPH LP (sulfate de morphine administrée en une prise par jour) a été non-inférieure à celle de SKENAN LP (sulfate de morphine administrée en deux prises par jour) en termes de pourcentage de patients n'ayant pas eu recours à un traitement de secours dans les 24h suivant l'administration de la dernière dose de traitement (69,3% vs 67,7% ; -1,7% IC_{90%} [-8,1 ; 4,7] en PP) chez des adultes ayant des douleurs modérées à sévères d'origine cancéreuse déjà contrôlées par de la morphine à libération prolongée administrée deux fois par jour.

Le profil de tolérance a été comparable entre ZOMORPH LP et SKENAN LP.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été nausées, vomissements, constipation, asthénie et céphalées.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs sévères, chroniques et stables entraînent une dégradation très marquée de la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Leur rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention, lorsque la douleur est déjà contrôlée par de la morphine à libération immédiate ou prolongée.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités à base de sulfate de morphine par voie orale à libération prolongée.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur chronique, les douleurs intenses en particulier d'origine cancéreuse, peuvent justifier l'utilisation d'opioïdes forts lors d'un échec aux antalgiques de palier II.

Pour traiter les douleurs cancéreuses d'intensité modérée à forte, la morphine est l'opioïde de palier III recommandé par l'OMS à utiliser en première intention chez l'adulte (standard, accord d'experts)⁵.

D'après les recommandations de l'ANAES⁶ :

« Conformément aux préconisations de l'OMS, il est recommandé de privilégier la voie orale, d'administrer les antalgiques de manière préventive et non au moment de la survenue de la douleur, d'individualiser le traitement, de réévaluer régulièrement ses effets (au minimum quotidiennement jusqu'à obtention d'une antalgie efficace), d'informer le patient et son entourage des effets indésirables possibles du traitement, de mettre à leur disposition des moyens permettant d'y faire face et d'utiliser les antalgiques selon la stratégie en trois paliers.

En cas de traitement par les opioïdes forts, il est recommandé de le débiter par le sulfate de morphine orale à libération immédiate ou éventuellement à libération prolongée. Chez le sujet âgé ou les patients nécessitant des doses inférieures à 5 milligrammes par prise, la solution de chlorhydrate de morphine est utile.

Une fois la dose de morphine efficace quotidienne déterminée (titration morphinique), le relais peut être proposé soit par une forme de morphine orale à libération prolongée (sulfate de morphine), soit par du fentanyl transdermique (patch). En complément du traitement de base, il est recommandé de prévoir un supplément d'antalgie par un morphinique d'action rapide (interdoses).

En cas d'échec de la morphine par voie orale, il faut réévaluer soigneusement le patient douloureux et rechercher en particulier un mécanisme d'action neurogène ou une composante émotionnelle ou cognitive importante.

S'il s'agit bien d'une douleur purement nociceptive, en cas d'échec d'un traitement en raison d'effets indésirables incontrôlables avec la morphine, il est recommandé soit d'envisager le changement pour un autre opioïde (rotation des opioïdes), soit une modification de la voie d'administration.

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, il est recommandé le passage à la morphine soit par voie injectable, sous-cutanée ou intraveineuse si le malade dispose d'une chambre d'injection implantable ou d'un cathéter veineux ou le passage au fentanyl transdermique (patch). »

Dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, la mise au point sur le bon usage des opioïdes forts (Afssaps, juillet 2004) précise que « Si l'intérêt du recours aux opioïdes forts (opiacés) est aujourd'hui reconnu dans le traitement des douleurs chroniques nociceptives d'origine cancéreuse, le rapport bénéfice/risque d'une telle prescription dans le traitement de 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 est également indiqué que « certains syndromes douloureux chroniques sont peu sensibles aux opioïdes et constituent une non indication » et qu'« 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 traitements antalgiques symptomatiques « usuels » (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 réadaptation). »

La prescription de ZOMORPH LP n'est indiquée que chez les patients dont la douleur est déjà contrôlée par de la morphine à libération immédiate ou prolongée : ce médicament n'est pas adapté à l'instauration du traitement.

⁵ Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer : Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour.

⁶ Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs - ANAES / Service des recommandations et références professionnelles / décembre 2002

ZOMORPH LP, administré par voie orale en une prise par jour, constitue une alternative aux spécialités à base de morphine à libération prolongée.

4.4. Population cible

La population cible est représentée par les adultes ayant une douleur sévère, chronique et stable, en particulier d'origine cancéreuse, qui est déjà contrôlée par de la morphine à libération immédiate ou prolongée.

La population cible relevant de l'indication est difficile à estimer compte-tenu de la multiplicité et de l'hétérogénéité des pathologies susceptibles de causer une douleur sévère, chronique et stable et en raison du manque de données épidémiologiques précises.

La Commission souligne que les patients ayant une douleur d'origine cancéreuse tirent un bénéfice particulier de ces spécialités.

Ainsi, la population cible peut être approximée par le nombre de patients atteints de cancer et ayant des douleurs traitées par un traitement morphinique de fond.

La société Louis Harris mène depuis plusieurs années une enquête dans le domaine de la Cancérologie. En France, on peut estimer qu'environ 400 000 personnes sont suivies pour un cancer dans l'ensemble des établissements privés et publics (Etude cancérologie 1999 – Harris Medical International).

D'après une étude prospective sur un échantillon de 605 patients atteints de cancer⁷, 57% (soit 228 000) ont des douleurs, dont environ 27% (soit 61 560) reçoivent un traitement morphinique de fond.

Les données issues de cette étude ont été confirmées dans les mêmes proportions avec l'Enquête Européenne sur la Douleur Cancéreuse (EPIC) réalisée en 2007 sur 642 patients ayant un cancer interrogés. Parmi eux, 62% ont déclarés présenter des douleurs. Et parmi les patients traités, seulement 27 % prenaient un opioïde fort pour contrôler leur douleur.

En conséquence, la population cible peut être approximée par environ 62 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription de l'AMM

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

⁷ Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. BMJ 1995;310:1034-7 (April 22)