



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 Mai 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 17 juillet 2006 (JO du 20 novembre 2008)

MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml solution injectable

Boîte de 10 ampoules de 1 ml (CIP : 369 075-5)

Boîte de 10 ampoules de 2 ml (CIP : 369 077-8)

Laboratoire COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE

Chlorhydrate de morphine

Code ATC : N02AA01 (morphine)

Stupéfiant

Prescription limitée à 7 jours, ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion

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

Date de l'AMM (procédure nationale) : 2 septembre 1994

Motif de la demande : renouvellement d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Indication Thérapeutique :

« Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. »

Posologie : cf. RCP

Actualisation des données disponibles depuis le précédent avis du 19 juillet 2006

Efficacité :

Le laboratoire a fourni 7 nouvelles données d'efficacité et de tolérance^{1,2,3,4,5,6,7}.

Seules ont été prises en compte les données cliniques pertinentes et en rapport avec l'indication thérapeutique :

- Une étude (Bounes et al 2010) a comparé 2 protocoles de titration d'opioïdes administrés par voie IV chez des patients ayant une douleur aiguë sévère (définie par un score EVA $\geq$ 6/10). Les patients ont reçu soit 0,15 μ g/kg de sufentanil puis 0,075 μ g/kg toutes les 3 minutes ou 0,15 mg/kg de morphine puis 0,075 mg/kg toutes les 3 minutes. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux traitements sur le critère principal (réduction de l'intensité de la douleur définie comme un score EVA $\leq$ 3/10) ;
- une analyse combinée (Vicusi et al 2007) de trois études d'équivalence (borne d'équivalence +/-10) de l'effet analgésique du fentanyl sous forme de patch transdermique à celui de la morphine injectable chez des patients ayant des douleurs aiguës intenses a été présentée. Le taux de succès (pourcentage de patients ayant eu une réponse « bonne » ou « excellente ») a été de 80,5% avec le fentanyl versus 81,5% avec la morphine soit une différence de -0,5%; IC 95% [-4,0% ; 3,0%].

Les autres études n'ont pas été prises en compte car non pertinentes dans le cadre de ce renouvellement d'inscription :

- une étude (Bijur et al 2008) a comparé la réponse au traitement par morphine en fonction du sexe ;
- une étude (Bounes et al 2008) a comparé deux protocoles d'administration de morphine (0,05 mg/kg puis 0,025 mg/kg toutes les 5 minutes ou 0,1 mg/kg puis 0,05 mg/kg toutes les 5 minutes) ne correspondant pas aux schémas posologiques validés dans le RCP dans le traitement de douleurs aiguës sévères avant hospitalisation ;
- trois études, dont deux pédiatriques, publiées en 2005 et donc antérieures au dernier avis de la commission (Carbajal et al 2005, Green et al 2005 et Galinski et al 2005).

Tolérance :

Les données de pharmacovigilance disponibles (PSUR du 01/06/2006 au 30/06/2009) ont été prises en compte ; elles ne modifient pas le profil de tolérance connu de ce médicament.

Les données acquises de la science sur la douleur et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte (réf.^{8,9}).

¹Bounes V, Barthélémy R, Diez O, Charpentier S et al. Sufentanil is not superior to morphine for the treatment of acute traumatic pain in an emergency setting: a randomized, double-blind, out-of-hospital trial. *Ann Emerg Med.* 2010 Nov;56(5):509-16.

²Galinski M, Dolveck F, Borron SW, Tual L, et al. A randomized, double-blind study comparing morphine with fentanyl in prehospital analgesia. *Am J Emerg Med.* 2005 Mar;23(2):114-9.

³Viscusi ER, Siccanti M, Damaraju CV, et al. The safety and efficacy of fentanyl iontophoretic transdermal system compared with morphine intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain management: an analysis of pooled data from three randomized, active-controlled clinical studies. *Anesth Analg.* 2007 Nov;105(5):1428-36, table of contents.

⁴Bounes V, Charpentier S, Houze-Cerfon CH, et al. Is there an ideal morphine dose for prehospital treatment of severe acute pain? A randomized, double-blind comparison of 2 doses. *Am J Emerg Med.* 2008 Feb;26(2):148-54.

⁵Green R, Bulloch B, Kabani A, Hancock BJ, et al. Early analgesia for children with acute abdominal pain. *Pediatrics.* 2005 Oct;116(4):978-83.

⁶Carbajal R, Lencien R, Jugie M, et al. Morphine does not provide adequate analgesia for acute procedural pain among preterm neonates. *Pediatrics.* 2005 Jun;115(6):1494-500.

⁷Bijur PE, Esses D, Birnbaum A et al.,. Response to morphine in male and female patients: analgesia and adverse events. *Clin J Pain.* 2008 Mar-Apr;24(3):192-8

⁸AFSSAPS. Mise au point sur la prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses.2010.

⁹SFAR-SFMU (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation Société Française de Médecine d'Urgence). Recommandations formalisées d'experts 2010 : Sédatation et Analgésie en Structure d'Urgence.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 19 juillet 2006.

Données d'utilisation :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2011), cette spécialité a fait l'objet de 1 000 prescriptions. Ce faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Selon le GERS, il a été vendu 23 297 unités de MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml, solution injectable, en ampoules de 1 ml, boîte de 10 et 6 519 unités de MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml, solution injectable, en ampoules de 2 ml, boîte de 10.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

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

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

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un médicament de première intention dans les situations aiguës sévères ou de recours dans les situations chroniques.

Il existe des alternatives thérapeutiques (autres spécialités à base de morphine).

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important**.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %