

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZORYON (méthadone), opioïde

 **Intérêt clinique important mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie de prise en charge de la douleur chronique d'origine cancéreuse non soulagée de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3**

L'essentiel

- ▶ ZORYON a l'AMM dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3.
- ▶ La méthadone est utilisée hors AMM depuis de nombreuses années dans la prise en charge de patients ayant des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Un traitement par ZORYON (méthadone) pourra être instauré chez ces patients à l'occasion d'une rotation d'opioïde de palier 3.
- ▶ Les caractéristiques pharmacocinétiques et les données de tolérance de la méthadone incitent à la prudence lors de l'instauration du traitement ; cette instauration sera effectuée en milieu hospitalier par une équipe spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et expérimentée dans l'utilisation du produit.

Stratégie thérapeutique

- La pharmacodynamie et la pharmacocinétique des différents opioïdes, les comorbidités et co-médications du patient et le cadre de prise en charge sont des éléments à considérer lors du changement d'antalgique de palier 3. Les modalités d'administration du nouvel antalgique doivent prendre en compte le motif du changement (inefficacité ou intolérance), la pharmacocinétique de la molécule, l'état métabolique du patient et les éventuelles interactions médicamenteuses.
- Un suivi rapproché du patient et une réévaluation périodique et pluridisciplinaire de la pertinence de la prescription sont nécessaires sous traitement opioïde ; la situation clinique du patient devra faire l'objet d'évaluations régulières attentives et conjointes entre le médecin algologue ou formé aux soins palliatifs et l'oncologue.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
D'autres antalgiques de palier 3 que la méthadone semblent de maniement plus aisé dans la prise en charge de patients nécessitant une rotation d'opioïde.
Il n'y a pas de consensus concernant les protocoles de conversion d'un traitement antalgique opioïde vers la méthadone ; le choix du protocole à utiliser lors de l'instauration du traitement est laissé à l'appréciation de l'équipe hospitalière. Face à des douleurs instables, des interdoses sont utilisées ; la dose quotidienne totale administrée est fractionnée sur 24 heures.
Seuls les cliniciens familiarisés avec le profil de tolérance du produit, prêts à éduquer leurs patients et à les suivre de près (évaluation du risque d'allongement du QT, monitoring ECG) doivent prescrire la méthadone dans son indication antalgique.
En cas de nécessité, le passage de la méthadone aux autres opioïdes est possible en tenant compte des caractéristiques cinétiques du produit.

Données cliniques

- La méthadone est un analgésique opioïde utilisé et recommandé depuis de nombreuses années dans la prise en charge de patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse, notamment dans le cadre de rotation d'opioïde. Une revue de la littérature Cochrane actualisée en 2017 a mis en évidence le nombre limité d'études contrôlées randomisées ayant évalué l'efficacité de la méthadone versus traitement actif dans la douleur d'origine cancéreuse. Sur la base de données de faible qualité, les auteurs ont conclu que les bénéfices analgésiques observés avec la

méthadone étaient semblables à ceux apportés par la morphine et que la méthadone pouvait jouer un rôle dans la prise en charge des patients adultes ayant des douleurs d'origine cancéreuse.

- Les données des études évaluant les différentes méthodes de conversion des opioïdes dans les douleurs d'origine cancéreuse faisant appel à la méthadone plaident en faveur de l'efficacité antalgique de la méthadone mais ont montré une hétérogénéité en termes de ratios d'opioïdes et de modalités de rotation. Bien que l'utilisation des tables d'équianalgésie soit recommandée, le praticien doit être conscient des limites de cette approche et peut décider des alternatives possibles sur la base des dernières données.
- Une étude de supériorité, ouverte, a évalué deux protocoles de titration de la méthadone dans le cadre d'une rotation d'opioïde chez des patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse. Ces deux protocoles d'instauration du traitement sont mentionnés, à titre indicatif, dans le chapitre Pharmacodynamie du RCP ; des protocoles alternatifs peuvent être utilisés.
- Les risques majeurs d'un traitement par ZORYON sont la dépression respiratoire et les troubles du système nerveux central (sommolence, confusion, etc.). Bien que ces risques puissent survenir avec tout opioïde, la probabilité de survenue est élevée et maximale quelques jours après l'instauration du traitement pour la méthadone. Ces risques peuvent également être augmentés par les traitements concomitants (cf. interactions médicamenteuses). Le traitement doit être administré avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et ECG, compte tenu des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe rapportés au cours du traitement.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
- Stupéfiant. Prescription sur ordonnances sécurisées. Prescription limitée à 28 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Le prescripteur peut néanmoins préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois », ou préciser que la dispensation doit se faire quotidiennement.
- La délivrance est effectuée par une pharmacie de ville.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ZORYON est important
- ZORYON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge de la douleur chronique d'origine cancéreuse non soulagée de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 18 septembre 2019 (CT-17786)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »