

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 mars 2005

**MORPHINE AGUETTANT 0,1%, solution injectable, ampoule de 1 ml
B/10**

**MORPHINE AGUETTANT 0,01%, solution injectable, ampoule de 5 ml
B/10**

Laboratoires AGUETTANT

chlorhydrate de 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 : 26 décembre 2003

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

chlorhydrate de morphine

1.2. Originalité

Ces spécialités sont un complément de gamme de MORPHINE AGUETTANT 1%, 2% et 4%.

1.3. Indication

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

Morphine à 0,1% : cette présentation est réservée à l'administration par voie péridurale.

Morphine à 0,01% : cette présentation est réservée à l'administration par voie intrathécale.

1.4. Posologie

La relation dose-efficacité-tolérance est très variable d'un patient à l'autre. Il est donc important d'évaluer fréquemment l'efficacité et la tolérance, et d'adapter la posologie progressivement en fonction des besoins du patient. Il n'y a pas de dose maximale, tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

La voie intrathécale ou péridurale nécessite que :

- la morphine utilisée soit SANS CONSERVATEUR,
- la solution soit FILTEREE AVANT L'INJECTION à travers un filtre de 0,22 µm (pour prévenir une éventuelle contamination particulière suite à l'ouverture de l'ampoule).

Ordre d'équivalence des doses selon la voie d'administration, à titre indicatif :

Voie orale	Sous-cutanée	Intraveineuse	Péridurale	Intrathécale
1 mg	1/2 à 1/3 mg	1/2 à 1/3 mg	1/10 à 1/20 mg	1/50 à 1/200 mg

L'administration simultanée de morphine par deux voies d'administration différentes est à éviter, car elle expose à un risque de surdosage en raison des différences cinétiques entre les différentes voies d'administration.

Traitement des douleurs aiguës (notamment post-opératoires) :

Voie intrathécale

Chez l'adulte : 0,1 à 0,2 mg toutes les 12 à 24 heures.

Voie péridurale

Chez l'adulte : 2 à 6 mg toutes les 12 à 24 heures.

Chez l'enfant : 0,03 mg à 0,05 mg/kg, à renouveler si besoin en fonction de la surveillance clinique après 12 à 24 heures.

Traitement des douleurs chroniques (notamment d'origine cancéreuse) :

Rapportées au poids, les doses chez l'enfant et chez l'adulte sont équivalentes.

Voie intrathécale

Au cours des douleurs chroniques, il sera fait appel à ces voies lorsque les autres modes d'administration sont responsables d'effets indésirables inacceptables.

A titre indicatif :

la posologie quotidienne initiale par voie intrathécale, répartie en une ou deux injections, est d'environ 1/100ème de la posologie parentérale.

Voie péridurale

Au cours des douleurs chroniques, il sera fait appel à ces voies lorsque les autres modes d'administration sont responsables d'effets indésirables inacceptables.

A titre indicatif :

la posologie quotidienne initiale par voie péridurale, répartie en une ou deux injections, est d'environ 1/10ème de la posologie parentérale.

Adaptation posologique :

Fréquence de l'évaluation (degré de soulagement de la douleur, présence d'effet indésirable).

Il ne faut pas s'attarder sur une posologie qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée principalement à l'instauration du traitement, tant que la douleur n'est pas contrôlée.

Augmentation de la posologie

Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter la posologie quotidienne 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.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

N	:	Système nerveux
02	:	Analgésiques
A	:	Opioïdes
A	:	Alcaloïdes naturels de l'opium
01	:	Morphine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Ce sont les spécialités à base de morphine, administrées par voie péridurale ou intrathécale :

- chlorhydrate de morphine injectable – CHLORHYDRATE DE MORPHINE AGUETTANT 1%, 2 % et 4 %
- chlorhydrate de morphine injectable – CHLORHYDRATE DE MORPHINE COOPER 1 %

- chlorhydrate de morphine injectable – CHLORHYDRATE DE MORPHINE LAVOISIER 1 % et 2 %
- chlorhydrate de morphine injectable – CHLORHYDRATE DE MORPHINE MERAM 1% et 2 %
- sulfate de morphine injectable – SULFATE DE MORPHINE LAVOISIER 500 mg/10 ml et 1 mg/ml

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement
chlorhydrate de morphine injectable – CHLORHYDRATE DE MORPHINE MERAM 1%

Le plus économique en coût de traitement
La spécialité ne peut être précisée du fait des variations des posologies inter-individuelles et intra-individuelles lors de la survenue des douleurs.

Le dernier inscrit
chlorhydrate de morphine injectable – CHLORHYDRATE DE MORPHINE COOPER SANS CONSERVATEUR 1 % (B/10) (JO du 23/05/2003)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les antalgiques de palier III de l'OMS

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucun essai comparatif n'a été réalisé dans le cadre de la demande d'autorisation de mise sur le marché. L'efficacité et les effets indésirables de la morphine par voies péridurale et intrathécale sont connus.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques entraînent une dégradation très marquée de la qualité de vie.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans les situations aiguës sévères, ou de recours, dans les situations chroniques.

En termes de santé publique, le fardeau associé à la prise en charge de la douleur, notamment chez les patients avec des douleurs chroniques en soins palliatifs et en cancérologie, est important.

Compte tenu de l'existence d'autres spécialités à base de morphine, on peut considérer que le besoin thérapeutique est déjà couvert.

Il n'y a pas d'effet attendu direct sur la morbi-mortalité compte tenu des traitements disponibles. La forme faiblement dosée (0,01% soit 0,1 mg/ml) pourrait, en diminuant les manipulations, réduire les risques d'erreurs et/ou accidents. Cet effet non démontré, devrait être très limité.

En conséquence, et compte tenu des alternatives disponibles à ce jour, il n'y a pas d'impact de santé publique attendu pour les spécialités MORPHINE AGUETTANT 0,1 % et 0,01 %.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

Le niveau de service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux spécialités à base de morphine.

La spécialité à 0,01 %, par voie intrathécale, est un complément de gamme justifié. La mise à disposition de cette forme permet une diminution des manipulations pour dilution et par conséquent une diminution des risques de contamination et d'erreurs de concentration.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La place dans la stratégie thérapeutique de ces spécialités est déterminée en fonction du contexte. Elles sont utilisées en dernier recours après échec des autres voies d'administration notamment dans le traitement des douleurs chroniques dans les soins palliatifs et en cancérologie.

Recommandations de l'ANAES (décembre 2002) « modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs » :

« Des douleurs intenses peuvent éventuellement justifier l'utilisation d'emblée d'un antalgique de palier 3 (opioïde fort).

En cas de traitement par les opioïdes forts, il est recommandé de débiter par le sulfate de morphine orale à libération immédiate ou éventuellement à libération prolongée.

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 par un autre opioïde (rotation des opioïdes) soit une modification de la voie d'administration.

En cas d'impossibilité à la voie orale, il est recommandé de passer à la morphine soit par voie injectable, sous cutanée ou intra-veineuse si le malade dispose d'une chambre d'injection implantable ou d'un cathéter veineux ou le passage au fentanyl transdermique.

En dernier recours, il peut être proposé pour des patients en amont de la phase terminale, et après discussion avec une équipe spécialisée, une administration

de la morphine par voie centrale, périmédullaire (péridurale ou intrathécale) ou intracérébro-ventriculaire selon la localisation de la douleur.»

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 (septembre 2002).

« La prescription d'opioïdes forts d'emblée est une possibilité en cas de douleur très intense (option, accord d'experts). Sauf situation particulière, la morphine orale est l'opioïde de niveau III OMS de première intention (standard, accord d'experts). Lorsque l'administration par voie orale est impossible, l'administration transcutanée ou parentérale continue est privilégiée par rapport aux autres voies plus invasives (option, accord d'experts). **Les autres voies d'administration de la morphine et des opioïdes sont d'indication rares.»**

Compte tenu des indications et des précautions à mettre en œuvre pour l'administration de la morphine par voie intrathécale et par voie péridurale, leur usage est essentiellement hospitalier. Seule la morphine par voie intrathécale (0,01%) peut dans de rares cas être administrée en ambulatoire (administrations continues ou discontinues par un cathéter) .

4.4. Population cible

Il s'agit de l'ensemble des patients souffrant de douleurs intenses nécessitant la prise d'antalgiques de niveau III par voie péridurale ou intrathécale.

Il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques sur le nombre de patients présentant de douleurs en fonction de leur intensité. Le dénombrement des patients exposés aux principales causes de douleurs intenses pourrait permettre d'approcher cette population. Cependant, on ne dispose pas de sources pertinentes pour l'ensemble de ces populations.

Les sous-populations suivantes ont été retenues :

- en post-opératoire,
- en soins palliatifs,
- cancer,
- les personnes âgées,
- patients en soins intensifs,
- enfants

Patients en post-opératoire :

D'après le programme de lutte contre la douleur 2002-2005 : « Environ 7 millions de personnes se font opérer chaque année en France ». Parmi ces patients, un nombre difficile à quantifier souffre de douleurs intenses qui nécessiteraient l'injection de morphine par voie péridurale ou intrathécale.

Patients en soins palliatifs :

Le nombre de personnes qui ont besoin en France de soins palliatifs est de l'ordre de 150 000 à 200 000.

Patients atteints de cancer :

En France, 278 000 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chaque année dont 2000 chez les enfants de plus de 6 mois. Parmi ces malades, plus de la moitié souffre de douleurs à un moment ou à un autre de la maladie.

Parmi les malades algiques, 40 à 50 % ont une douleur d'intensité moyenne ou forte, 25 à 30 % décrivent une douleur très forte.

La prévalence des administrations péridurales ou intrathécales peut être estimée à 2 à 6 % des techniques utilisées dans le traitement de la douleur.

Patients en soins intensifs :

On ne dispose pas de données spécifiques sur cette population et elle est certainement prise en compte en grande partie dans le groupe des patients en post-opératoire.

Personnes âgées :

La proportion des personnes âgées ayant des douleurs chroniques est d'environ 60 %. Un tiers de ces patients souffrent de douleurs sévères, soit 3 240 000 patients ; en fin de vie, la prévalence de la douleur peut atteindre 80 %. Parmi ces patients, on ne connaît pas la proportion susceptible d'être traitée par la morphine par voie intrathécale ou péridurale.

Au total, la population cible relevant de l'indication ne peut être estimée compte-tenu du manque de données épidémiologiques. Il n'est pas possible d'additionner les différentes sous-populations estimées en raison de l'existence de recouvrements importants probables entre ces sous-populations.

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 pour MORPHINE AGUETTANT 0,01% dans l'indication et à la posologie de l'AMM sous réserve de la modification d'étiquetage en cours de validation par la commission d'AMM.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics pour MORPHINE AGUETTANT 0,1% dans l'indication et à la posologie de l'AMM sous réserve de la modification d'étiquetage en cours de validation par la commission d'AMM.

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

4.5.1 Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %