

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 mai 2005

ORAMORPH 10 mg/5 ml, solution buvable

**1 flacon(s) en verre brun de 100 ml avec godet doseur en polypropylène :
365 876-3**

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

10 récipient(s) unidose(s) polyéthylène de 5 ml : 343 872-5

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

10 récipient(s) unidose(s) polyéthylène de 5 ml : 343 876-0

ORAMORPH 20 mg/1 ml, solution buvable

1 flacon(s) en verre brun de 20 ml avec compte-gouttes : 365 872-8

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

10 récipient(s) unidose(s) polyéthylène de 5 ml : 343 874-8

Laboratoire NORGINE PHARMA

sulfate de morphine

Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 20 octobre 2000.

Date des AMM :

- 12 janvier 1994 : ORAMORPH 10 mg/5 ml, ORAMORPH 20 mg/1 ml en flacon
- 28 août 1997 : ORAMORPH 10 mg/5 ml, ORAMORPH 30 mg/5 ml, ORAMORPH 100 mg/5 ml, en récipient unidose.

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

sulfate de morphine

1.2. Originalité

Il s'agit d'une forme orale de morphine en solution buvable.

1.3. Indication

Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.

1.4. Posologie

ORAMORPH 100 mg/5 ml, ORAMORPH 30 mg/5 ml, ORAMORPH 10 mg/5 ml en unidose

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 mois.

ORAMORPH 20 mg/1 ml, ORAMORPH 10 mg/5 ml

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 30 mois (en raison de sa concentration).

Voie orale.

La solution buvable à libération immédiate de morphine est principalement adaptée à des situations cliniques particulières : urgences, équilibration rapide de douleurs très intenses, douleurs instables, troubles métaboliques (insuffisance rénale), personnes âgées.

La posologie varie selon la sévérité des douleurs et les traitements analgésiques antérieurement reçus par le malade.

Posologie initiale ORAMORPH 20 mg/1 ml

- Chez l'adulte, la posologie préconisée est de 10 à 20 mg, soit 0,5 à 1 ml ou 8 gouttes à 16 gouttes, toutes les 4 heures.
- Chez le sujet âgé, il est recommandé de réduire les doses initiales de moitié.
- Chez l'enfant, la dose journalière de départ est de 1 mg/kg et par jour soit 0,05 ml/kg/j ou 0,8 goutte/kg/j (soit 4 gouttes pour 5 kg/j).
- Chez l'insuffisant rénal, les doses seront également réduites par rapport à un sujet à fonction rénale normale et ajustées selon les besoins du patient.

Posologie initiale ORAMORPH 10 mg/5 ml

- Chez l'adulte, la posologie préconisée est de 10 à 20 mg, soit 5 à 10 ml, toutes les 4 heures.
- Chez le sujet âgé, il est recommandé de réduire les doses initiales de moitié.
- Chez l'enfant, la dose journalière de départ est de 1 mg/kg et par jour.

- *Chez l'insuffisant rénal*, les doses seront également réduites par rapport à un sujet à fonction rénale normale et ajustées selon les besoins du patient.

Mode d'administration (pour les formes unidoses) :

Avec les formes à libération immédiate, la dose journalière totale est généralement répartie en six prises, le plus souvent équivalentes, à 4 heures d'intervalle.

On peut également utiliser cette forme comme dose supplémentaire en cas d'accès douloureux non contrôlé par un traitement de fond (par exemple, morphine à libération prolongée).

Chez les patients ne pouvant avaler la solution buvable, on peut administrer le contenu des ampoules directement dans une alimentation semi-solide (purée, confiture, yaourt), ou encore dans des sondes gastriques ou de gastrostomie à extrémité distale ouverte ou à pores latéraux. Un rinçage de la sonde avec 30 à 50 ml d'eau est suffisant.

Posologie initiale ORAMORPH 10 mg/5 ml, 30 mg/5 ml et 100 mg/5 ml en récipient unidose

- *Chez l'adulte*, en règle générale, la posologie préconisée est de 60 mg par jour.
- *Chez le sujet âgé*, il est recommandé de réduire les doses initiales de moitié.
- *Chez l'enfant*, la dose journalière de départ est de 1 mg/kg et par jour.
- *Chez l'insuffisant rénal*, les doses seront également réduites par rapport à un sujet à fonction rénale normale et ajustées selon les besoins du patient.

Adaptation posologique (pour toutes les formes)

En cas de douleurs persistantes ou d'accoutumance à la morphine, la posologie peut être augmentée pour obtenir le soulagement désiré.

Elle se justifie lorsque les doses antérieurement prescrites se révèlent insuffisantes.

- Fréquence de l'évaluation

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 journalière de morphine d'environ 50 % soit en diminuant l'intervalle entre deux prises (si la douleur est contrôlée au début mais pas à la fin de cet intervalle), soit en augmentant la dose à chaque prise (si la douleur n'est contrôlée à aucun moment de l'intervalle entre 2 prises). Dans ce processus d'ajustement des doses, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

- 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 divisée par trois et la posologie par voie sous-cutanée doit être divisée par deux.

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.

En cas de relais d'une forme orale à libération immédiate à une forme orale à libération prolongée, la posologie quotidienne sera inchangée.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005

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 l'ensemble des spécialités à base de morphine par voie orale à libération immédiate et libération prolongée :

Formes à libération immédiate :

morphine AGUETTANT 5 mg/ml, sirop flacon 30 ml

morphine 10 mg et 20 mg, comprimé – SEVREDOL

morphine 5 mg, 10 mg, 20 mg et 30 mg gélule – ACTISKENAN

morphine COOPER, solution buvable en ampoules 10 et 20 mg/10 ml (Collectivités seules)

Formes à libération prolongée :

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

morphine 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg et 200 mg comprimé LP – MOSCONTIN

morphine 20 mg, 50 mg et 100 mg gélule – KAPANOL LP

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement
morphine 10 mg, gélule LP – SKENAN B/14

Le plus économique en coût de traitement

Ne peut être précisé du fait des variations de posologie inter-individuelles et entre les spécialités.

Le dernier inscrit

morphine AGUETTANT 5 mg/ml, sirop flacon 30 ml (JO du 03/12/2003)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les antalgiques de palier III

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les seules données disponibles sont issues de deux études randomisées en cross-over conduites chez 24 et chez 26 volontaires sains.

La première étude a comparé la biodisponibilité des traitements :

- comprimé de sulfate de morphine LP à 30 mg
- comprimé de sulfate de morphine à 30 mg
- solution de sulfate de morphine à 10 mg/5 ml.

La deuxième étude a comparé la biodisponibilité des traitements :

- comprimé de sulfate de morphine LP à 30 mg
- solution de morphine à 20 mg/ml.

Ces deux études ont montré la bioéquivalence entre les différents traitements.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse, se caractérisent par une évolution vers un handicap et une dégradation 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 en recours dans les situations chroniques.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

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 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.

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 ORAMORPH.

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités ORAMORPH n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres formes buvables de morphine.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Recommandations de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer et de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (août 1998) :

« La morphine orale est le médicament fondamental du traitement des douleurs cancéreuses quel que soit le stade évolutif de la maladie ».

Fiche de Transparence 1999 :

« Les douleurs intenses, qu'elles soient aiguës ou chroniques, superficielles ou profondes, justifient l'utilisation d'antalgiques opioïdes forts.

Il faut privilégier en première intention la prise per os.

Lorsque la voie orale n'est pas possible, la voie parentérale sera utilisée ».

Recommandations de l'ANAES (mars 2002) «Evaluation et stratégie de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans » :

« la prescription initiale dépend du niveau de la douleur :

- analgésiques de niveau 1 pour les douleurs modérées

- analgésiques de niveau 2 ou 3 pour les douleurs sévères

- analgésiques de niveau 3 pour les douleurs très sévères

Il est recommandé d'utiliser une forme à libération immédiate pour les douleurs sévères à très sévères »

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 le débiter par le sulfate de morphine orale à libération immédiate ou éventuellement à libération prolongée. »

Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (Afssaps juillet 2004) :

« seule la morphine est indiquée dans les douleurs persistantes ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. La buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone et l'oxycodone sont réservés aux douleurs intenses d'origine cancéreuse.

Le recours aux opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses est un traitement de deuxième intention.

Il convient de s'assurer que (...) la douleur est intense et non suffisamment calmée par les traitements étiologiques, que les traitements antalgiques symptomatiques « usuels » (autres que les opioïdes forts) sont inefficaces alors qu'ils ont été correctement prescrits et évalués.

Le choix de la forme galénique est déterminé par le rythme nyctéméral de la douleur, ses éventuels facteurs déclenchants, ou par l'existence d'accès douloureux intercurrents. Ainsi :

- une douleur quotidienne intense et permanente conduit à recommander une forme à libération prolongée
- des douleurs intenses mais intermittentes peuvent justifier le recours à une forme à libération immédiate.

Dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses, l'administration en ambulatoire par les voies parentérales est à proscrire sauf si le recours à la voie orale s'avère impossible.»

4.4. Population cible

Il s'agit de l'ensemble des patients souffrant de douleurs aiguës fortes nécessitant la prise d'antalgiques de niveau III.

Il n'existe pas de données épidémiologiques spécifiques sur la douleur. Seule une approche par sous-populations est possible ;

Les sous-populations suivantes ont été retenues :

- les patients en post-opératoire,
- les patients en soins palliatifs,
- les patients atteints de cancer,
- les personnes âgées,
- les patients en soins intensifs,
- les 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.

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.

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 % dont un tiers des 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 orale.

Au total, la population cible relevant de l'indication est difficile à estimer compte-tenu du manque de données épidémiologiques précises. De plus, 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.

La Commission souligne qu'une population tire cependant un bénéfice particulier de ces spécialités :

- les enfants à partir de 6 mois et jusqu'à 6 ans et atteints de cancers (pour les formes unidoses d'ORAMORPH). Il y a 2000 nouveaux cas par an de cancers chez l'enfant, parmi lesquels 40 à 50 % auraient entre 6 mois et 6 ans. 60 % connaissent la douleur et 36 % des enfants sont douloureux souvent ou très souvent. 49 % estiment que la douleur liée au traitement est importante.
- les enfants ayant des greffes de moelle osseuse, en particulier en cas de mucite associée.

Il est difficile d'additionner ces 2 sous-populations en raison du chevauchement fréquent du traitement des douleurs dans les greffes de moelle osseuse et les cancers chez l'enfant.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1 Conditionnement :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %