



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 avril 2016

chlorhydrate de morphine

MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml solution injectable

Boîte de 10 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 369 075 5 3)

Laboratoire COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE

Code ATC	N02AA01 (opioïdes forts)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 2 septembre 1994
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	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.
Classification ATC	2015 N Système nerveux N02 Analgésiques N02A Opioïdes N02AA Alcaloïdes naturels de l'opium N02AA01 Morphine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 17 juillet 2011.

Pour information, la présentation MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml solution injectable en boîte de 10 ampoules de 2 ml (CIP : 369 077-8) fait l'objet d'une radiation pour arrêt de commercialisation depuis 2014 (cf avis dédié).

Dans son avis de renouvellement du 25 mai 2011, la Commission a considéré que le SMR de MORPHINE CHLORHYDRATE COOPER était important dans l'indication « douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible ». Puis, dans son avis en date du 19 mars 2014 relatif à la réévaluation du service médical rendu des opioïdes forts dans « les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques », la Commission a considéré que le service médical rendu des spécialités de cette classe était :

- Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications.

- Insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Depuis les précédents avis de la Commission de la Transparence de mai 2011 et mars 2014, le laboratoire n'a réalisé aucune nouvelle étude clinique spécifique à cette spécialité.

Seules les études réalisées dans les indications de l'AMM ont été prises en compte à savoir :

- Deux méta-analyses Cochrane qui ont évalué l'efficacité des opioïdes dont la morphine dans la douleur post-opératoire, l'une¹ *versus* placebo dans les douleurs chroniques neuropathiques (31 études randomisées dont 9 études comportaient un groupe sous morphine injectable), et l'autre² a comparé deux méthodes d'administration (antalgie autocontrôlée - PCA par voie IV *versus* antalgie standard, 49 études dont 33 études ont utilisé de la morphine pour la PCA).
- Sept études^{3,4,5,6,7,8,9} ont évalué l'efficacité de la morphine administrée par différentes voies parentérales dans les douleurs aiguës consécutives à diverses interventions chirurgicales .

Ces données confirment l'efficacité de la morphine dans la douleur aiguë post-opératoire.

04.2 Tolérance

► Depuis les précédentes évaluations par la Commission, le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance, à savoir :

- Le dernier PSUR couvrant la période du 01/07/2009 au 31/07/2012, qui n'a pas mis en évidence de nouveau signal.
- Une méta-analyse Cochrane¹⁰ (77 études) analysant l'influence de la morphine, du fentanyl, de l'oxycodone ou de la codéine sur le niveau de conscience, et l'incapacité à boire ou à manger de 5000 patients cancéreux. Les effets indésirables rapportés étaient : constipation et somnolence (1 patient sur 4), nausées et bouche sèche (1 sur 5),

¹ McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database of Syst Reviews.2013

² McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient-controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. Cochrane Database of Syst Reviews. 2015

³ Elkousy H, Kannan V, Calder CT et al. Intra-articular morphine versus bupivacaine for postoperative pain management. Orthopedics 2013.

⁴ Kuchalik J, Granath B, Ljunggren A et al. Postoperative pain relief after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind comparison between intrathecal morphine and local infiltration analgesia. Br J naesth.2013

⁵ Özbek H, Deniz MN, Erakgun A et al. Comparison of 75 and 150 µg doses of intrathecal morphine for postoperative analgesia after transurethral resection of the prostate under spinal anesthesia. J Opioid Manag.2013

⁶ Hein A, Rösblä P, Gillis-Haegerstrand C et al. Low dose intrathecal morphine effects on post-hysterectomy pain: a randomized placebo-controlled study. Acta Anaesthesiol Scand.2012

⁷ Loane H, Preston R, Douglas MJ et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal morphine with transversus abdominis plane block for post-caesarean delivery analgesia. Int J Obstet Anesth.2012

⁸ Hippard HK, Govindan K, Friedman EM et al. Postoperative analgesic and behavioral effects of intranasal fentanyl, intravenous morphine and intramuscular morphine in pediatric patients undergoing bilateral myringotomy and placement of ventilating tubes. Anesth Analg.2012

⁹ Olive DJ, Barrington MJ, Simone SA, Kluger R. A randomized controlled trial comparing 3 analgesic regimens following total knee joint replacement: continuous femoral nerve block, intrathecal morphine or both. Anaesth Intensive Care.2015

¹⁰ Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. Cochrane Database of Syst Reviews.2014

vomissement, perte d'appétit et vertige (1 sur 8); faiblesse, diarrhées, insomnies, troubles de l'humeur, hallucinations, et déshydratation (1 sur 20 ou moins).

- Trois publications françaises^{11,12,13} analysant les effets indésirables de la morphine injectable.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, aucune modification de RCP n'est survenue.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), MORPHINE CHLORHYDRATE COOPER a fait l'objet de 9762 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Selon les données de vente GERS, 22 527 boîtes de 10 ampoules ont été vendues en ville et 9690 unités en hôpital en 2015.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible et leur modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 25 mai 2011 et du 19 mars 2014, la place de MORPHINE CHLORHYDRATE COOPER dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Il convient de rappeler que 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 peut dans de rares cas être administrée en ambulatoire (administrations continues ou discontinues par un cathéter).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

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

Les douleurs chroniques, définies par une durée de plus de 3 mois, non cancéreuses et non neuropathiques, sont essentiellement d'origine rhumatologique. Si elles se caractérisent en général par des douleurs modérées, elles peuvent parfois conduire à des douleurs sévères ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients, voir à un véritable handicap. Elles peuvent également avoir un impact psychologique, particulièrement lorsqu'elles sont intenses et/ou chroniques, provoquant une anxiété voire une dépression.

¹¹ Dupland A, Aubrun F, Donnadiou S et al. Effets secondaires de l'administration de morphine en titration intraveineuse : évaluation du retentissement sur la satisfaction des patients lors du séjour en SSPI. Douleurs.2012

¹² Dong SW, Mertes PM, Petitpain N et al. Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007). Minerva Anesthesiol.2012

¹³ Kintz P, Jamey C, Farrugia A et al. Fatal alfentanil/morphine mixture: a case report. Toxicol Anal Clin.2014

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

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

Il est modeste dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique.

▮ Cette spécialité est un médicament de **1^{ère} intention dans les situations aiguës sévères**.

Les spécialités à base d'opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de **dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose**, en cas de douleur rebelle sévère, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier. Les opioïdes forts **n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose digitale**.

Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement **de dernier recours dans la lombalgie chronique**, en cas de douleur rebelle sévère et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

En dehors des douleurs rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus, les spécialités à base d'opioïdes **forts n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite**.

▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MORPHINE CHLORHYDRATE COOPER reste :

- **Important** dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires), et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathiques.

- **Important** dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications.

- **Insuffisant** dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes à l'exception de l'administration par voie péridurale en ville :

- Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires), et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathiques.
- Douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications.

La Commission confirme son avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication :

- Douleurs intenses ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- aux présentations agréées aux seules collectivités :
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml, solution injectable, boîte de 50 ampoules de 2 ml (CIP : 34009 565 882 7 5) ;
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml, solution injectable, boîte de 100 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 566 366 2 4) ;
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml, solution injectable, boîte de 100 ampoules de 5 ml (CIP : 34009 566 941 7 4) ;
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml, solution injectable, boîte de 100 ampoules de 10 ml (CIP : 34009 566 944 6 4) ;
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER 10 mg/ml, solution injectable, boîte de 100 ampoules de 2 ml (CIP : 34009 566 939 2 4).

Par ailleurs, la Commission souhaite revoir les spécialités MORPHINE (CHORHYDRATE) RENAUDIN.