



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 septembre 2012

*L'avis de la Commission de la transparence du 20 juin 2012
a fait l'objet d'une audition le 19 septembre 2012*

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du
31 mars 2007 (JO du 23 décembre 2008)

**OXYCONTIN LP 5 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
B/28 (CIP : 366 903.4)**

**OXYCONTIN LP 10 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
B/28 (CIP : 354 209.0)**

**OXYCONTIN LP 20 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
B/28 (CIP : 354 215.0)**

**OXYCONTIN LP 40 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
B/28 (CIP : 354 222.7)**

**OXYCONTIN LP 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
B/28 (CIP : 354 294.8)**

**OXYNORM 5 mg, gélule
B/14 (CIP : 362 419.0)**

**OXYNORM 10 mg, gélule
B/14 (CIP : 362 421.5)**

**OXYNORM 20 mg, gélule
B/14 (CIP : 362 423.8)**

Laboratoire MUNDIPHARMA

Chlorydrate d'oxycodone

Code ATC : N02AA05

Stupéfiant – Prescription limitée à 28 jours.

Date des AMM (procédure nationale)

OXYCONTIN LP 10, 20, 40 et 80 mg : 5 décembre 2000

OXYCONTIN LP 5 mg : 14 mars 2005

OXYCONTIN LP 15, 30, 60 et 120 mg : 11 mars 2008

OXYNORM 5, 10, 20 mg gélule : 11 juin 2003

OXYNORMORO 5, 10 mg : 19 juillet 2007

OXYNORMORO 20 mg : 16 juillet 2007

Date du dernier rectificatif d'AMM : 09 juillet 2010 (modification du libellé d'indication)

Renouvellement conjoint des spécialités :

OXYCONTIN LP 15 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
B/28 (CIP : 384 584.4)

OXYCONTIN LP 30 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
B/28 (CIP : 384 587.3)

OXYCONTIN LP 60 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
B/28 (CIP : 384 598.5)

OXYCONTIN LP 120 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
B/28 (CIP 384 602.2)

OXYNORMORO 5 mg, comprimé orodispersible
B/14 (CIP : 380 421.3)

OXYNORMORO 10 mg, comprimé orodispersible
B/14 (CIP : 380425.9)

OXYNORMORO 20 mg, comprimé orodispersible
B/14 (CIP : 380428.8)

Motifs de la demande :

- Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux listées ci-dessus,
- Extension d'indication dans la douleur non cancéreuse pour toutes les présentations d'OXYCONTIN LP, OXYNORM et OXYNORMORO y compris celles inscrites uniquement aux collectivités notamment :

OXYNORM 10 mg/ml, solution buvable
1 flacon de 30 ml avec seringue graduée pour administration orale
(CIP : 366 912.3)

OXYNORM 10 mg/ml, solution injectable
B/5 ampoules de 1 ml (CIP: 366 914.6)
B/5 ampoules de 2 ml (CIP : 366 915.2)
B/4 ampoules de 20 ml (CIP : 392 317.1)

OXYNORM 50 mg/ml, solution injectable
B/5 ampoules de 1 ml (CIP : 387 625.3)

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Chlorhydrate d'oxycodone

1.2. Indications

Ancien libellé

« OXYNORM et OXYNORMORO

Douleur d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans).

OXYCONTIN LP

Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans). »

Nouveau libellé faisant l'objet de la demande (concerne toutes les présentations) :

« Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse. »

1.3. Posologie

« Formes orales

Réservé à l'adulte

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur, à la quantité d'antalgique prise antérieurement et à la réponse clinique de chaque patient.

Posologie initiale

Patients recevant des opioïdes forts pour la première fois

OxyContin LP : Utiliser le dosage 10 mg toutes les 12 heures.

OxyNorm – OxyNormORO : Utiliser le dosage 5 mg toutes les 4-6 heures.

Patients antérieurement traités par des opioïdes forts

La dose initiale est à déterminer en fonction de l'équivalent de la dose quotidienne de morphine prise antérieurement. A titre indicatif et en l'absence d'équivalence clairement établie, le rapport d'équianalgésie est le suivant : 10 mg d'oxycodone par voie orale sont équivalents à 20 mg de morphine orale. La dose d'oxycodone sera donc environ la moitié de la dose de morphine administrée précédemment.

Patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une insuffisance rénale, patients âgés, patients amaigris

L'administration d'oxycodone doit être prudente. Débuter le traitement à la dose la plus faible, 5 mg toutes les 12 heures pour les comprimés à libération prolongée, 5 mg toutes les 4 à 6 heures pour les gélules et comprimés orodispersible, 2,5 mg toutes les 6 heures pour la solution buvable, afin de minimiser l'incidence des effets indésirables. La dose sera ensuite ajustée individuellement en fonction de l'état clinique du patient.

Adaptation de la posologie

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 jusqu'à ce que la douleur soit contrôlée. Dans la pratique, une évaluation quotidienne est recommandée en début de traitement.

Augmentation de la dose

Si la douleur n'est pas contrôlée avec les comprimés à libération prolongée, il convient d'augmenter les doses de 25 à 50 %, en conservant un intervalle de 12h entre les prises.

Si la douleur n'est pas contrôlée avec les formes à libération immédiate, il convient d'augmenter les doses de 25 à 50 % :

- soit en réduisant l'intervalle entre les prises (si la douleur est contrôlée au début mais pas en fin d'intervalle),
- soit en augmentant la dose à chaque prise (si la douleur n'est pas 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 sont contrôlés.

Changement de forme pharmaceutique

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

Arrêt du traitement

Il convient de réduire les doses d'oxycodone progressivement afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Formes injectables

Réservé à l'adulte

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 (cf. adaptation de posologie). Il n'y a pas de dose maximale tant que les effets secondaires peuvent être contrôlés.

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

Voie orale	SC	IV
1 mg	0,5 mg	0,5 mg

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

Voies d'administration

Injection intraveineuse ou perfusion intraveineuse,

Injection sous-cutanée ou perfusion sous-cutanée.

Posologie initiale

La posologie dépend de l'intensité de la douleur, de l'état général du patient et des traitements antérieurs ou concomitants.

Traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse

Voies IV et Sous-cutanée.

Chez les patients recevant des opioïdes forts pour la première fois

La dose initiale est de 0,125 mg/kg/jour (environ 7,5 mg/jour), de préférence en perfusion continue plutôt qu'en injections itératives toutes les quatre à six heures.

Chez les patients recevant déjà de l'oxycodone par voie orale

La dose initiale est calculée à partir du ratio suivant : 2 mg d'oxycodone orale est équivalent à 1 mg d'oxycodone injectable. Ce ratio est donné à titre indicatif, la variabilité inter-patient nécessite de titrer prudemment jusqu'à obtention de la posologie appropriée.

Chez les patients présentant des douleurs d'intensité variable dans la journée

Il est possible d'utiliser un système d'analgésie contrôlée par le patient ; la perfusion continue à la posologie habituelle sera alors associée à des bolus auto-administrables, dont la dose sera environ équivalente à une heure de perfusion, suivi d'une période sans injection possible (période réfractaire) de 5 minutes minimum.

A titre indicatif, le rapport d'équianalgésie oxycodone injectable/morphine injectable est en moyenne de 1 : 1. Ce ratio est donné à titre indicatif, la variabilité interindividuelle nécessitant de titrer prudemment jusqu'à obtention de la posologie appropriée.

Patients présentant une insuffisance hépatique non sévère, une insuffisance rénale, patients âgés, patients amaigris

L'administration d'oxycodone doit être prudente. Débuter le traitement à la dose la plus faible. La dose sera ensuite ajustée individuellement en fonction de l'état clinique du patient.

Adaptation de la posologie

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

Arrêt du traitement

Il convient de réduire les doses d'oxycodone progressivement afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage. »

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Ce rappel ne concernent que les spécialités qui font l'objet du renouvellement de leur inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (OXYCONTIN LP, OXYNORM gélules et OXYNORMORO).

- OXYCONTIN LP comprimés pelliculés à libération prolongée

Avis du 20 juin 2001 – Inscription initiale 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg :

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

OXYCONTIN LP, comprimé pelliculé à libération prolongée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux morphiniques à libération prolongée.

Avis du 7 septembre 2005 – Inscription initiale 5 mg :

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

OXYCONTIN LP 5 mg, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à OXYCONTIN LP 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg.

Avis du 3 janvier 2007 – Renouvellement inscription 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg :

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

Avis du 3 septembre 2008 – Inscription initiale 15 mg, 30 mg, 60 mg, 120 mg :

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Les nouveaux dosages d'OXYCONTIN LP n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux dosages déjà existants.

- OXYNORM gélule

Avis du 26 novembre 2003 – Inscription initiale 5 mg, 10 mg, 20 mg :

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

OxyNorm n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à OXYCONTIN LP. La Commission regrette l'absence de comparaison d'OXYNORM à un sulfate de morphine à libération immédiate.

Avis du 3 janvier 2007 – Renouvellement inscription 5 mg, 10 mg, 20 mg :

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

- OXYNORMORO comprimés orodispersibles

Avis du 6 février 2008 – Inscription initiale 5 mg, 10 mg, 20 mg :

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Ces spécialités sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2012)

N : Système nerveux
 N02 : Analgésiques
 N02A : Opioïdes
 N02AA : Alcaloïdes naturels de l'opium
 N02AA05 : Oxycodone

3.2. Comparateurs pertinents

Il s'agit des autres opioïdes forts (palier III de l'OMS) inscrits sur la liste des spécialités remboursables et commercialisés :

- À base de morphine administrés par voie orale et à libération prolongée (comparables à OXYCONTIN LP)

Spécialité	Indications	Derniers avis de la commission
Sulfate de morphine		
SKENAN L.P microgranules LP en gélule à : 10, 30, 60, 100 et 200 mg	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	RI 10 février 2010 : SMR important
MOSCONTIN Cp enrobé à : 10, 30, 60 et 100 mg MOSCONTIN L.P. Comprimé pelliculé LP à 200 mg	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	RI 27 avril 2011 SMR important
ZOMORPH LP 20, 40, 60, 120 et 200 mg, gélule à libération prolongée	Douleur sévère, chronique et stable. Ce médicament n'est pas adapté à l'initiation du traitement, par conséquent son utilisation sera limitée aux patients dont la douleur est déjà contrôlée par de la morphine à libération immédiate ou par de la morphine à libération prolongée administrée deux fois par jour.	SMR important (non commercialisé)

RI : renouvellement d'inscription, SMR : service médical rendu

- À base de morphine administrés par voie orale et à libération immédiate (comparables à OXYNORM, OXYNORMORO)

Spécialité	Indications	Avis CT
Sulfate de morphine		
ACTISKENAN Gélule à : 5, 10, 20 et 30 mg	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	RI 10 février 2010 SMR important
SEVREDOL Comprimé pelliculé sécable à : 10 et 20 mg	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	RI 27 avril 2011 SMR important
ORAMORPH Solution buvable à : 10, 30 et 100 mg/5 ml, 20 mg/ml	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	RI 1 ^{er} décembre 2010 SMR important

- À base de morphine administrés par voie injectable (comparables à OXYNORM solution injectable)

Spécialité	Indications	Avis CT
Sulfate de morphine		
MORPHINE LAVOISIER Solution injectable en ampoule à : 1 mg/ml 50 mg/ml	1mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. 50 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.	RI 10 février 2010 SMR important
MORPHINE AGUETTANT Solution injectable en ampoule à : 0,1, 1, 10, 20 et 40 mg/ml	0,1, 1, 10, 20 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. 40 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.	SMR important
Chlorhydrate de morphine		
MORPHINE LAVOISIER Solution injectable en ampoule à : 10 mg/ml 20 mg/ml	10 et 20 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	SMR important
MORPHINE RENAUDIN Solution injectable en ampoule à : 1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml et 40 mg/ml	1, 10, 20 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. 40 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.	SMR important

Autres opioïdes forts à libération immédiate ou prolongée :

Fentanyl		
DUROGESIC Dispositif transdermique à : 12, 25, 50, 75 et 100 µg/h	Traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes (extension d'indication aux douleurs non cancéreuses en mars 2008)	<u>10 décembre 2008</u> <u>douleurs d'origine cancéreuse</u> : SMR important ; ASMR : conserve son intérêt <u>douleurs non cancéreuses</u> : SMR insuffisant
MATRIFEN (médicament essentiellement similaire au DUROGESIC), dispositif transdermique 12 µg/heure, 25 µg/heure, 50 µg/heure, 75 µg/heure, 100 µg/heure	« Traitement transdermique des douleurs chroniques intenses, en relais des opioïdes forts, après que leur efficacité ait été établie».	Idem DUROGESIC
Buprénorphine TEMGESIC 0,2 mg, comprimé sublingual	Douleurs intenses, en particulier douleurs post-opératoires, douleurs néoplasiques	<u>18 octobre 2006</u> SMR important
Hydromorphone chlorhydrate		
SOPHIDONE L.P Gélule LP à 4,8, 16 et 24 mg	Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts.	RI 4 juillet 2007 SMR important
Péthidine PETHIDINE RENAUDIN 50 mg/ml	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible	<u>18 janvier 2012</u> SMR faible
Nalbuphine NALBUPHINE AGUETTANT	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	SMR important

20 mg/ 2 ml NALBUPHINE MYLAN 20 mg/ 2 ml NALBUPHINE QUALIMED 20 mg/ 2 ml NALBUPHINE SERB 20 mg/ 2 ml		
--	--	--

Le ratio d'équianalgésie est de 2 : 1 entre morphine orale et oxycodone orale (2 mg de morphine = 1 mg d'oxycodone) et de 41 entre oxycodone orale et l'hydromorphone (4 mg d'oxycodone = 1 mg d'hydromorphone) (cf. tableau ci-après) :

Conversion en équivalent morphine orale

DCI	Ratio	Équivalence de la dose de morphine orale
Codéine	1/6	60 mg de C = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de DC = 20 mg de morphine
Tramadol	1/5	50 à 60 mg de T = 10 mg de morphine
Péthidine	1/5 à 1/6	50 mg de P = 10 mg de morphine
Morphine IV	3	1 mg de morphine IV = 3 mg de morphine orale
Morphine SC ou IM	2	1 mg de morphine SC = 2 mg de morphine orale
Oxycodone orale	2	5 mg d'O = 10 mg de morphine orale
Hydromorphone	7,5	4 mg d'Hydromorphone = 30 mg de morphine
Buprénorphine SL	30	0,2 mg de B = 6 mg de morphine orale
Nalbuphine SC	2	5 mg de Nalbuphine SC = 10 mg de morphine orale
Fentanyl transdermique (FTD)	variable	25 µg/h de FTD = 60 mg de morphine environ

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique :

L'association TARGINACT (oxycodone + naloxone) indiquée dans la « Douleur sévère qui ne peut être correctement traitée que par des analgésiques opioïdes. La naloxone, antagoniste opioïde, est ajoutée afin de neutraliser la constipation induite par l'opioïde en bloquant localement l'action de l'oxycodone au niveau des récepteurs intestinaux. »

Le service médical rendu par cette spécialité est faible dans la douleur sévère d'origine cancéreuse et insuffisant au regard des thérapies existantes pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les autres types de douleur sévère (Avis de la commission de la transparence du 07 décembre 2011, non commercialisé).

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES/ ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

4.1.1. Dans les douleurs cancéreuses

Le laboratoire a fait état de trois nouvelles publications^{1,2,3} :

- une méta-analyse (Reid 2006) ayant inclus 4 études cliniques qui ont comparé l'oxycodone orale à la morphine orale (n = 3) et à l'hydromorphone (n=1). Aucune différence n'a été mise en évidence en termes de réduction de l'intensité moyenne de la douleur entre l'oxycodone et les autres traitements ;
- Une étude randomisée (Mercadante 2010) dans laquelle, aucune différence d'efficacité antalgique n'a été mise en évidence entre l'oxycodone 20 mg/jour et la morphine 30 mg/jour administrée pendant 4 semaines chez 66 patients ayant une douleur associée à un cancer pancréatique ;
- Une revue non systématique de la littérature (Nunez 2008) qui a évalué le rôle de l'oxycodone dans la prise en charge de la douleur cancéreuse neuropathique

Au total, ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation du service médical rendu par l'oxycodone dans la douleur cancéreuse qui reste important.

4.1.2. Dans les douleurs non cancéreuses

Contexte :

L'extension d'indication de l'oxycodone dans la douleur non cancéreuse a été obtenue auprès de l'Afssaps à l'issue d'une procédure simplifiée compte tenu :

- du dépôt de données pré-cliniques de génotoxicité dont l'absence avait motivé la restriction de l'AMM initiale de l'oxycodone à la douleur cancéreuse
- du fait que l'oxycodone est un opioïde fort comme la morphine, son efficacité dans la douleur sévère quelque soit le type a été considérée comme démontrée ;
- de l'obtention d'une AMM par le même laboratoire dans le cadre d'une procédure européenne décentralisée pour la spécialité TARGINACT, association fixe d'oxycodone et de naloxone, dans la « Douleur sévère qui ne peut être correctement traitée que par des analgésiques opioïdes. La naloxone, antagoniste opioïde, est ajoutée afin de neutraliser la constipation induite par l'opioïde en bloquant localement l'action de l'oxycodone au niveau des récepteurs intestinaux. », incluant la douleur non cancéreuse.

Données cliniques fournies par le laboratoire

Dans le cadre de sa demande d'extension de l'indication remboursable des spécialités à base d'oxycodone dans les douleurs non cancéreuses, le laboratoire a fourni plusieurs rapports d'études issus du dossier d'AMM et publications relatives à l'évaluation de l'efficacité de l'oxycodone administrée sous forme à libération immédiate ou prolongée :

- dans des douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère notamment,
 - les douleurs post-opératoires (5 à 15 mg pour la forme LI et 10 à 40 mg pour la forme LP en prise unique),
- dans des modèles de douleurs chroniques d'intensité modérée à sévère notamment :
 - les douleurs rhumatologiques (arthrosiques, lombaires) et cervicalgies chroniques

1 Mercadante S et al. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study. Clin J Pain 2010 ; 26 : 794-797

2 Reid C M et al. Oxycodone for Cancer-Related Pain. Arch Intern Med 2006 ; 166 : 837-845

3 Nunez Orlate JM. Oxycodone and the challenge of neuropathic cancer pain : a review. Oncology 2008; 74 (suppl. 1) : 83-90

- les douleurs neuropathiques (diabétique, post-zostérienne)
- Douleurs aiguës d'intensité modérée à sévère (douleurs post-opératoires)

Trois publications ont été fournies :

Revue systématique Cochrane (2009)⁴

Cette revue systématique a évalué l'efficacité, la durée d'action et la tolérance d'une dose unique d'oxycodone associée ou non au paracétamol dans le traitement de la douleur aiguë post-opératoire d'intensité modérée à sévère. Elle a inclus 20 études contrôlées incluant 2641 patients (484 patients sous oxycodone seule, 1192 patients sous oxycodone + paracétamol et 967 patients sous placebo), randomisées, double-aveugle. Dans ces études, les patients étaient traités par :

- l'oxycodone à libération immédiate (dose comprise entre 5 et 15 mg),
- l'oxycodone à libération prolongée (dose comprise entre 10 et 30 mg),
- l'association paracétamol oxycodone (dose d'oxycodone comprise entre 5 et 15 mg et dose de paracétamol comprise entre 325 et 1000 mg),
- d'autres traitements antalgiques.

La proportion de patients ayant eu une amélioration d'au moins 50% de leur douleur dans les 4 à 6 heures après le traitement n'a pas été statistiquement différente entre l'oxycodone 5 mg et le placebo (taille de l'effet 1,26 [0,84, 1,88]). L'oxycodone 15 mg a été supérieure au placebo sur ce critère : taille de l'effet 1,68 [1,22, 2,30]. La supériorité de l'oxycodone associée au paracétamol par rapport au placebo a été démontrée pour toutes les doses (oxycodone 5 mg + paracétamol 325 mg, oxycodone 10 mg + paracétamol 650 mg, oxycodone 10 mg+ paracétamol 1000 mg). Les effets indésirables ont été plus fréquents avec l'association qu'avec le placebo. Globalement, l'efficacité de l'oxycodone LI et LP à une dose supérieure à 5 mg a été démontrée dans le traitement de la douleur post-opératoire.

Remarque :

Le RCP recommande de débiter le traitement par oxycodone LI par une dose de 5 mg chez les patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes forts. Or cette dose ne semble pas efficace au vu des résultats de la méta-analyse Cochrane.

Sunshine (1996), oxycodone LP versus oxycodone LI⁵

Cette étude contrôlée, randomisée, double aveugle, a évalué l'efficacité antalgique de l'oxycodone LP (10, 20, et 30 mg) à l'oxycodone LI (15 mg), à l'oxycodone 10 mg associée au paracétamol 650 mg et, au placebo en prise unique chez 182 patients ayant une douleur modérée à sévère après chirurgie abdominale ou gynécologique. Ayant été inclus dans la revue systématique Cochrane, les résultats ne seront pas décrits.

Curtis (1999), oxycodone LP versus morphine LP⁶

Dans cette étude contrôlée, randomisée, double aveugle, l'efficacité antalgique d'une dose unique orale de morphine (45 ou 90 mg) et d'oxycodone (20 ou 40 mg) à libération prolongée ont été comparées chez 169 patientes ayant une douleur modérée à sévère suite à une hystérectomie. Les patientes ont reçu en per opératoire de la péthidine ou de la morphine injectable, ce traitement a été arrêté au moins une heure avant l'administration du traitement oral. Cette étude a montré que la puissance analgésique de l'oxycodone LP était

4 Gaskell H et al. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. Cochrane database of Systematic reviews 2009, Issue3. Art. N°: CD002763. D OI: 10.1002/14651858.CD002763.pub2.

5 Sunshine A. et al. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. The Journal of clinical Pharmacology 1996; 36: 595-603

6 Curtis G.B. et al. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 425-429

1,8 fois supérieure à celle de la morphine LP. Ainsi dans le cadre de la rotation des opioïdes, la dose initiale d'oxycodone doit être la moitié de celle de la morphine. Les effets indésirables ont été ceux connus des opioïdes.

Conclusions sur l'efficacité de l'oxycodone dans la douleur post-opératoire :

On peut considérer notamment sur la base de la méta-analyse Cochrane de 2009, que l'efficacité de l'oxycodone à une dose supérieure ou égale à 10 mg en prise unique dans le traitement de la douleur post-opératoire est démontrée. Sa tolérance est comparable à celle des autres opioïdes forts.

• Douleurs chroniques d'intensité modérée à sévère rhumatologiques : arthrose

Le laboratoire a fourni trois études^{7,8,9} ayant évalué l'efficacité de l'oxycodone dans le traitement de l'arthrose.

Markenson (2005)⁷

Cette étude contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de l'oxycodone LP 10 mg toutes les 12 heures pendant 90 jours sous forme de comprimé (n= 56) versus placebo (n = 51) chez des patients ayant une arthrose et souffrant de douleur modérée à sévère dans la semaine précédant l'inclusion, définie par un score moyen de douleur ≥ 5 (≥ 3 si le patient était traité par opioïdes) sur une échelle à 11 points (0 = pas de douleur et 10 = la pire douleur pouvant être imaginée). Les patients étaient autorisés à poursuivre leur traitement par AINS ou corticoïdes.

Les critères principaux de jugement de l'efficacité ont été :

- l'intensité moyenne de la douleur à 15 jours (dose stable) et à 1 mois (pour les patients qui n'avaient pas atteint une posologie stable), mesurée par le brief pain inventory (BPI) qui est un questionnaire comprenant 32 items dont un diagramme anatomique pour situer la douleur, 4 échelles numériques (0 à 10) relatives à l'intensité de la douleur ;
- l'indice de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) qui est un questionnaire d'auto-évaluation des symptômes et du handicap physique liés à l'arthrose de la hanche et/ou du genou à 1 et à 2 mois ;
- le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement du fait d'un contrôle inadéquat de la douleur.

Les caractéristiques des patients étaient comparables dans les 2 groupes à l'inclusion :

- la proportion de patients ayant reçu un traitement antérieur par opioïdes a été de 65% avec le placebo et de 54% avec l'oxycodone ;
- l'intensité de la douleur moyenne mesurée par le BPI était de $6,3 \pm 0,2$ avec le placebo et de $6,9 \pm 0,2$ avec l'oxycodone.

Après 15 jours de traitement, les scores moyens d'intensité de la douleur sur la sous-échelle du BPI à posologie stable ont été significativement plus faibles dans le groupe oxycodone ($5,1 \pm 0,3$) par rapport au groupe placebo ($6,0 \pm 0,3$) ; $p=0,042$. Après 1 mois, il en a été de même, $4,9 \pm 0,3$ dans le groupe oxycodone versus $5,8 \pm 0,3$ avec le placebo ; $p=0,022$.

La différence observée de moins d'un point (0,9) après 15 jours et 1 mois de traitement sur la sous-échelle du BPI à 11 points évaluant la douleur entre l'oxycodone LP et le placebo est faible et n'est pas cliniquement significative, elle a été de 1,1 point après 3 mois de traitement (critère secondaire).

7 Markenson JA et al. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled-release oxycodone tablets in a randomised controlled clinical trial. Clin J Pain 2005; 6: 524-535

8 Roth SH et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. Arch Intern Med 2000 ;160:853-860

9 Caldwell JR et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. J Rheumatol 1999;26:862-869

La fonction a été mesurée à partir de la sous-échelle de l'indice de WOMAC. Il s'agit d'un score composite (de 0 -100), validé dans l'évaluation de l'arthrose, qui explore trois domaines (douleur, incapacité fonctionnelle et raideur). Le score composite WOMAC à 3 mois a été significativement amélioré sous oxycodone LP ($46,3 \pm 2,7$) comparativement au placebo ($62,9 \pm 3,0$), soit une réduction de 16,6 points sur un index à 100 points, $p < 0,001$. En ce qui concerne spécifiquement la fonction, une différence statistiquement significative en faveur de l'oxycodone a été mise en évidence : le score de la sous-échelle « fonction » à 2 mois a été de $46,1 \pm 2,6$ avec l'oxycodone LP versus $59,1 \pm 2,9$ avec le placebo soit une différence de 13 points, $p < 0,001$.

Le nombre de patients ayant arrêté prématurément le traitement a été de 38/51 dans le groupe placebo (34 pour inefficacité et 2 pour effets indésirables) versus 33/56 dans le groupe oxycodone (9 pour inefficacité et 20 pour effets indésirables).

Roth (2000)⁸

Étude contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle, chez 133 patients arthrosiques souffrant de douleur modérée à sévère recevant toutes les 12 heures pendant 14 jours oxycodone LP 10 mg ($n = 44$), oxycodone LP 20 mg ($n = 44$) ou un placebo ($n = 45$).

Le critère principal de jugement de l'efficacité a été l'intensité de la douleur moyenne, calculée à partir des scores de douleur auto-évalués par tous les patients sur une échelle à 4 points (0= pas de douleur, 1= douleur légère, 2= douleur modérée, 3= douleur sévère) aux semaines 1 et 2 et au global (moyenne des semaines 1 et 2).

À l'inclusion les patients avaient un score moyen de la douleur de $2,4 \pm 0,1$ sous placebo et de $2,5 \pm 0,1$ sous oxycodone 10 mg et $2,4 \pm 0,1$ sous oxycodone 20 mg (échelle à 4 points). La proportion de patients préalablement traités par opioïdes forts était de 60,9%.

Les résultats de la posologie à 20 mg ne sont pas présentés car la posologie d'instauration du traitement par oxycodone est selon l'AMM de 10 mg.

Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre l'oxycodone 10 mg et le placebo sur le score d'intensité moyenne de la douleur après 7 et 14 jours de traitement : le score d'intensité moyenne de la douleur était de 2,02 à la Semaine 1 sous oxycodone versus 2,05 sous placebo et de 1,91 à la Semaine 2 sous oxycodone 2,09 sous placebo. Aucune différence statistique n'a également été mise en évidence sur l'incapacité fonctionnelle entre les deux groupes.

Le nombre de patients ayant arrêté prématurément le traitement a été de 27/45 patients dans le groupe placebo (22 pour inefficacité et 2 pour effets indésirables) versus 24/44 dans le groupe oxycodone 10 (12 pour inefficacité et 12 pour effets indésirables).

Remarque :

La durée de traitement est très courte et ne correspond pas à celle validée dans le cadre d'un modèle de douleur chronique. Pour rappel, pour obtenir une indication dans le traitement de la douleur chronique modérée à sévère, le médicament doit avoir été évalué dans une étude d'une durée supérieure ou égale à 1 mois (Guidelines de l'EMA).

Caldwell (1999)⁹

Cette étude avait pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'oxycodone LP administré toutes les 12 heures et de l'oxycodone LI associé au paracétamol administrée 4 fois par jour dans le traitement de la douleur de l'arthrose versus placebo.

Cent soixante-sept (167) patients arthrosiques souffrant de douleur modérée à sévère malgré l'utilisation d'AINS ont été inclus dans une 1^{ère} période de titration ouverte de 30 jours au cours de laquelle ils ont reçu une dose d'oxycodone LI comprise entre 20 et 60 mg, la dose moyenne à la fin de cette période était de 40 mg par jour. L'intensité de la douleur mesurée sur une échelle à 4 points a diminué de 1 point entre l'inclusion et la fin de la période de titration par oxycodone LI, passant de $2,44 \pm 0,04$ à $1,38 \pm 0,05$ ($p = 0,0001$). La

qualité du sommeil a été améliorée de $2,58 \pm 0,08$ à $3,57 \pm 0,07$ ($p=0,0001$), échelle à 5 points (1 : très faible à 5, excellent).

Les patients ont ensuite été randomisés pour être traités pendant 30 jours au cours de la 2^{ème} phase double-aveugle par :

- oxycodone LP 10 mg deux fois par jour ($n=34$) ;
- oxycodone LI 5 mg + paracétamol 325 mg ($n=37$) ;
- ou placebo ($n=36$).

La supériorité des traitements actifs a été démontrée par rapport au placebo :

Dans la seconde période (semaine 2), l'intensité moyenne de la douleur a été de 1,41 dans le groupe oxycodone LP versus 2,03 avec le groupe placebo, $p=0,0003$ (différence de 0,62 points sur une échelle à 4 points). A la semaine 4, l'intensité moyenne de la douleur a été de 1,59 dans le groupe oxycodone LP versus 2,08 dans le groupe placebo, $p=0,0067$ (différence de 0,49 points sur une échelle à 4 points). La qualité du sommeil a également été statistiquement améliorée sous oxycodone comparativement au placebo.

Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement actif en termes d'efficacité et de tolérance.

Au cours de la phase double-aveugle, 18/36 patients du groupe placebo ont arrêté le traitement (13 pour inefficacité et 3 pour effets indésirables) versus 7/34 du groupe oxycodone LP (3 pour inefficacité et 3 pour effets indésirables) versus 11/37 du groupe oxycodone LI/paracétamol (4 pour inefficacité et 5 pour effets indésirables).

Conclusion sur l'efficacité de l'oxycodone dans la douleur modérée à sévère de l'arthrose

Les données d'efficacité de l'oxycodone dans la douleur de l'arthrose suggèrent au mieux une quantité d'effet faible (réduction de la douleur de 0,49 sur une échelle à 4 points et de 0,9 point sur une échelle à 11 points) après un mois de traitement. Le nombre d'arrêt de traitements est important dans ces études.

• Douleurs chroniques d'intensité modérée à sévère rhumatologiques : lombalgies

Le laboratoire a fourni trois études dont 2 non publiées ayant évalué l'efficacité de l'oxycodone dans le traitement de la douleur de la lombalgie.

Hale 1999¹⁰

Cette étude croisée, peu pertinente dans un contexte d'évaluation de l'efficacité de l'oxycodone dans la douleur chronique rhumatologique, a comparé l'efficacité de deux formes galéniques d'oxycodone : LP 10 mg administrée toutes les 12 heures versus LI 5 mg 4 fois par jour chez 47 patients ayant une douleur liée à une lombalgie stable, chronique, modérée à sévère malgré l'utilisation d'antalgiques (incluant des opioïdes pour 80 % des patients inclus). Après une phase de titration ouverte d'une durée maximale de 10 jours (dose moyenne d'oxycodone de 40 mg ou moins pour 68% des patients), les patients ont été inclus dans la phase double aveugle de 4 à 7 jours. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 formes en termes de contrôle de la douleur ni de tolérance.

Les effets indésirables fréquents ont été : constipation, nausée, prurit, somnolence.

Le laboratoire a également fait état de deux études non publiées qui ont été versées au dossier d'AMM initial et ont été déposées à nouveau dans le cadre de la procédure européenne de reconnaissance mutuelle :

Étude OC961002

10 Hale ME et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. Clin J Pain 1999 ;15:179-183.

Dans cette étude (réalisée entre janvier 1998 et Mai 1999) randomisée, double aveugle, l'oxycodone 10 mg LP administrée toutes les 12h pendant au maximum 3 mois a été comparée au placebo chez 110 patients ayant une douleur modérée à sévère, liée à une lombalgie.

Après une phase de titration de 2 semaines au cours de laquelle les patients ont reçu de l'oxycodone jusqu'à stabilisation de leur douleur, ils ont été inclus dans la phase randomisée double aveugle au cours de laquelle ils ont reçu soit l'oxycodone soit le placebo. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre l'oxycodone et le placebo ($4,7 \pm 0,3$ sous oxycodone vs $5,3 \pm 0,3$ sous placebo) sur le score moyen de douleur et le score de fonction. Le pourcentage de patients sortis prématurément de l'étude du fait d'un contrôle inadéquat de la douleur a été significativement plus faible dans le groupe oxycodone LP par rapport au groupe placebo : 7/57 patients (12%) versus 21/51 patients (41%), $p < 0,001$.

Etude OXCOCLIN0014

Une étude (réalisée entre juin 1999 et août 2001), peu pertinente dans un contexte d'évaluation d'une douleur chronique, a eu pour objectif de comparer deux formulations galéniques d'oxycodone (LI en solution buvable vs LP en comprimé) chez 245 patients. Aucune différence en termes de réduction de la douleur n'a été mise en évidence entre ces deux formulations.

Conclusion sur l'efficacité de l'oxycodone dans la lombalgie :

Les données fournies ne démontrent pas l'efficacité de l'oxycodone dans le traitement de la douleur associée à la lombalgie, l'une d'entre-elle est négative versus placebo sur la douleur et la fonction et les deux autres non publiées comparent différentes formulations galéniques d'oxycodone.

- Douleurs chroniques d'intensité modérée à sévère rhumatologiques : exacerbations aiguës de cervicalgie chronique

Ma (2008)¹¹

Dans cette étude randomisée en double aveugle, l'efficacité de l'oxycodone LP a été comparée au placebo dans le traitement des exacerbations aiguës de cervicalgie chronique chez 116 patients. Pour les patients ayant eu un score entre 4 et 6 sur une échelle visuelle analogique (EVA) à 11 points (0 = pas de douleur et 10 = la pire douleur pouvant être imaginée) lors de la visite d'inclusion, la dose initiale d'oxycodone LP a été de 5 mg toutes les 12 h. Pour ceux ayant un score compris entre 7 et 10, elle a été de 10 mg. Après 3 jours de traitement à la dose initiale, une seconde visite a eu lieu pour un réajustement de la dose qui était soit maintenue, soit augmentée de 25 à 50%, soit diminuée de 25 à 50% en fonction des résultats sur l'échelle de douleur. Les douleurs paroxystiques étaient traitées par 325 à 650 mg de paracétamol toutes les 4 à 6 heures. La durée de traitement était comprise entre 2 et 4 semaines.

Comparativement à l'inclusion, la fréquence des exacerbations douloureuses aiguës (68,97% dans le groupe placebo et 56,89% dans le groupe oxycodone ; $p < 0,05$) et l'intensité moyenne de la douleur ($5,53 \pm 1,25$ dans le groupe placebo versus $3,35 \pm 1,57$ dans le groupe oxycodone $p < 0,05$) ont été statistiquement plus faibles sous oxycodone que sous placebo dès le 3^{ème} jour de traitement. Les résultats sont confirmés au 7^{ème} jour pour les 2 critères ($p < 0,05$).

Il a été observé un pourcentage plus élevé d'effets indésirables notamment nausée, constipation, prurit et vertiges chez les patients traités par l'oxycodone par rapport à ceux recevant le placebo.

11 Ma K et al. The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. Int J Clin Pract 2008;6:241- 247

- Douleurs chroniques d'intensité modérée à sévère : douleur neuropathique chez le diabétique

Hanna (2008)¹² :

Cette étude randomisée, double-aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association gabapentine et oxycodone LP (de 5 mg toutes les 12 h à 80 mg/j) versus la gabapentine + placebo pendant 3 mois dans le traitement de la douleur neuropathique d'intensité modérée à sévère chez 338 patients diabétiques. La majorité des patients ont été traités selon l'investigateur par la dose maximale tolérée de gabapentine : 48% des patients du groupe oxycodone et 43 % de ceux du groupe placebo étaient traités par une dose < 1200 mg par jour et 36% des patients du groupe oxycodone et 39% de ceux du groupe placebo étaient traités par une dose comprise entre 1200 et 1800 mg par jour. Après 12 semaines (3 mois) de traitement, la réduction de l'intensité de la douleur mesurée par la sous-échelle à 11 points du BPI a été statistiquement plus importante avec la gabapentine associée à l'oxycodone LP qu'avec la gabapentine seule : réduction de 2,1 points dans le groupe oxycodone/gabapentine versus 1,5 point dans le groupe gabapentine/placebo, soit une différence de 0,55 [0,15 ; 0,95], $p=0,007$.

La proportion de patients ayant eu un événement indésirable a été de 88% avec l'oxycodone/gabapentine et de 71% avec le placebo/gabapentine. Les événements indésirables les plus fréquents ont été gastro-intestinaux : 54% avec l'oxycodone/gabapentine et de 27% avec le placebo/gabapentine.

Pour rappel, selon les recommandations de la SFETD¹³ sur la prise en charge des douleurs chroniques neuropathiques, la gabapentine est recommandée en première intention à une posologie journalière comprise entre 1200 et 3600 mg.

Watson (2003)¹⁴

Cette étude ayant comparé l'oxycodone LP à la benztrapine qui n'est pas disponible en France (mais au Canada) chez 36 patients ayant une neuropathie diabétique ne sera pas décrite.

Gimbel (2003)¹⁵

Dans cette étude randomisée, double aveugle, l'oxycodone a été comparée au placebo chez 159 patients souffrant de douleurs neuropathiques modérées à sévères du diabétique. Les patients ont reçu une dose initiale d'oxycodone LP de 10 mg toutes les 12 heures ou le placebo, la dose d'oxycodone pouvait être augmentée tous les 3 jours jusqu'au maximum 60 mg toutes les 12 h soit 120 mg par jour pendant 6 semaines. La posologie journalière moyenne d'oxycodone LP sur l'ensemble de l'étude a été de 37 ± 21 mg. La réduction de l'intensité de la douleur mesurée par la sous-échelle à 11 points du BPI entre J14 et J 42 a été statistiquement plus importante avec l'oxycodone ($-2,6 \pm 0,28$) qu'avec le placebo ($-1,5 \pm 0,29$); $p=0,004$. Le nombre de patients ayant arrêté prématurément l'étude a été de 19 avec l'oxycodone dont 1 pour inefficacité et 7 pour intolérance et de 25 dans le groupe placebo dont 11 pour inefficacité et 4 pour intolérance. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : constipation (35 cas avec l'oxycodone versus 11 avec le placebo), somnolence (33 cas avec l'oxycodone versus 1 avec le placebo), nausée (30 cas avec l'oxycodone versus 6 avec le placebo).

Finnerup (2005)¹⁶

12 Hanna M et al. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. European Journal of Pain 2008 ; 12: 804-813

13 Martinez V et al. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs Evaluation – Diagnostic – Traitement 2010; 11: 3-21.

14 Watson CP et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. Pain 2003 ; 105:71-78

15Gimbel JS et al. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 2003 ; 60:927-934.

16 Finnerup NB et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005;118:289-305

Il s'agit d'une analyse des résultats exprimés en termes de NNT des traitements antalgiques dont l'oxycodone dans la névralgie post-zostérienne et les douleurs neuropathiques diabétiques sur la base des études cliniques décrites ci-dessus (Watson 1998 et 2003, Gimbel 2003).

Conclusion sur l'efficacité de l'oxycodone dans les douleurs chroniques, douleurs neuropathiques chez le diabétique

Sur la base des données disponibles, l'efficacité de l'oxycodone dans le traitement de la douleur neuropathique du diabétique a été démontrée. La tolérance est celle d'un opioïde fort.

- Douleurs chroniques d'intensité modérée à sévère : douleur neuropathique post-zostérienne

Watson (1998)¹⁷

Dans cette étude croisée, double-aveugle, 55 patients ayant une douleur post-zostérienne ont été randomisés pour recevoir pendant 4 semaines soit l'oxycodone LP (10 mg toutes les 12 h, dose initiale puis possibilité d'augmenter la dose jusqu'à 30 mg maximum toutes les 12 h). Trente-huit (38) patients ont terminé l'étude. Comparé au placebo, la réduction de la douleur a été plus importante avec l'oxycodone ($2,9 \pm 1,2$ versus $1,8 \pm 1,1$, $p=0,0001$).

- Autres données dans la douleur non cancéreuse (revues systématiques)

Noble¹⁸(2008) et Papaleontiou¹⁹ (2010)

Deux revues systématiques de la littérature ayant évalué l'oxycodone ont été fournies. Seule celle de Papaleontiou, la plus récente et ayant inclus le nombre le plus élevé d'études ($n = 9$) sera détaillée.

Dans cette revue systématique ayant inclus 9/18 études cliniques contrôlées, randomisées, ayant évalué l'effet des opioïdes dans la douleur non cancéreuse (arthrose 70%, douleur neuropathique 13%, autres douleurs 17%).

L'âge moyen des patients était de 64 ans et la durée moyenne de traitement a été de 4 semaines.

La réduction de la douleur a été de $-0,557$ ($p < 0,001$) ou incapacité fonctionnelle $-0,432$ ($p < 0,001$).

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : constipation (30 %), nausée (28 %). Les arrêts prématurés de traitement ont été de 25%.

- Autres données d'efficacité

Gatti (2009)²⁰

Les résultats de cette étude ouverte donc de faible qualité méthodologique suggère l'intérêt des formes orales à libération immédiate et prolongée dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse ou non.

17 Watson CP et al. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. Neurology 1998 50:1837- 1841.

18 Noble M et al. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. J Pain Symptom Manage 2008;35:214-228.

19 Papaleontiou M et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic non cancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2010; 58:1353-1369.

20 Gatti A et al. Adequacy assessment of oxycodone/paracetamol (acetaminophen) in multimodal chronic pain: a prospective observational study. Clin Drug Investig 2009;29:31-40

4.2. Tolérance

Les données de tolérance issues des études fournies^{21,22} n'ont pas fait apparaître de nouveau signal de tolérance.

Portenoy (2007)²¹

Les résultats à 3 ans de ce registre de suivi non comparatif de certains patients ayant participé aux études évaluant l'efficacité de l'oxycodone LP dans le traitement de la douleur liée à l'arthrose, lombalgie, neuropathie diabétique.

Compte tenu de la méthodologie (absence de comparaison), seuls les résultats de tolérance sont pris en compte. Les effets indésirables étaient ceux attendus d'un opioïde fort : constipation (15% des patients), nausées (12%), somnolence (8%), vomissements (7%), et dépression (2%). Parmi les EI graves, 7 décès ont été observés au cours de l'étude.

Ytterberg (1998)²²

Dans cette étude américaine de cohorte rétrospective, les prescriptions d'opioïdes (oxycodone et codéine) enregistrées dans une base pharmaceutique pendant 3 ans ont été analysées. Trente huit pour cent des patients ont eu des effets indésirables dont les plus fréquents étaient : nausée, dyspepsie, constipation et sédation.

Données de pharmacovigilance :

Sur la période du 13 avril 2010 au 12 avril 2011 (1 an), aucun nouveau signal de tolérance n'a été rapporté au niveau international ou en France.

Plus de 79 % des événements indésirables ont concerné :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration (26 %)
- Affections psychiatriques (24 %)
- Affections gastro-intestinales (12 %)
- Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (10 %)
- Affections du système nerveux (7 %).

A titre d'information, une demande de modification de la rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP des spécialités à base d'oxycodone comme de morphine et d'hydromorphone est en cours d'évaluation à l'AFSSAPS (puis ANSM) depuis janvier 2009.

Suite à une procédure d'arbitrage européen concernant l'interaction entre l'alcool et les formes à libération prolongées de morphine, oxycodone et hydromorphone, (décision de la Commission Européenne du 20 Avril 2011), une modification du RCP d'OxyContin LP est également en cours d'évaluation à l'ANSM.

L'oxycodone, comme tout stupéfiant, peut donner lieu à une utilisation détournée et à un usage abusif.

Au total, les données fournies n'ont pas fait apparaître de nouveau signal par rapport à la tolérance connue de cet opioïde fort.

4.3. Conclusion

L'efficacité de l'oxycodone, sous formes à libération immédiate et prolongée a été étudiée dans la douleur sévère d'origine cancéreuse et non cancéreuse.

Dans la douleur sévère d'origine cancéreuse, les données fournies confirment que l'efficacité et la tolérance de l'oxycodone sont comparables à celle de la morphine.

21 Portenoy RK et al. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. Clin J Pain 2007;23:287-299

22 Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR. Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. Arthritis Rheum 1998;41:1603-1612

Dans les douleurs sévères d'origine non cancéreuse, les conclusions varient selon le type de modèle de douleur étudié :

- dans la douleur aiguë post-opératoire, l'efficacité de l'oxycodone (dose unique ≥ 10 mg), a été démontrée notamment sur la base de la méta-analyse Cochrane de 2009 ;
- dans la douleur neuropathique du diabétique et la douleur post-zostérienne, sur la base des données disponibles, l'efficacité de l'oxycodone a été démontrée;
- dans la douleur liée à une arthrose, les données disponibles suggèrent une efficacité au mieux modeste cliniquement. En effet, après un mois de traitement, la quantité d'effet (réduction de 0,49 sur une échelle à 4 points et 0,9 point sur une échelle à 11 points) est faible et le nombre d'arrêt de traitements est important;
- dans la douleur associée à la lombalgie, les données disponibles (dont une étude négative versus placebo) n'ont pas démontré l'efficacité de l'oxycodone ni sur le contrôle de la douleur ni sur l'amélioration du handicap fonctionnel ;
- dans les exacerbations aiguës de cervicalgies, l'oxycodone en cure courte a significativement réduit la fréquence et l'intensité moyenne de la douleur par rapport placebo dès le 3^{ème} jour de traitement. Les résultats sont confirmés au 7^{ème} jour pour les 2 critères.

L'oxycodone, comme tout stupéfiant, expose à un risque de dépendance à prendre en compte dans le cadre de son utilisation au long cours.

Au total, la Commission de la Transparence considère que :

- dans les douleurs chroniques rhumatologiques, le rapport efficacité/effets indésirables de l'oxycodone est mal établi compte tenu des résultats des études cliniques qui ne démontrent pas formellement son intérêt clinique, de ses effets indésirables et du risque de dépendance,
- dans la douleur aiguë post-opératoire et dans la douleur chronique sévère neuropathique, le rapport efficacité/effets indésirables de l'oxycodone est similaire à celui de la morphine.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Ces données ne sont fournies que pour les spécialités inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (OXYCONTIN LP, OXYNORM et OXYNORMORO).

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2012), les spécialités OXYCONTIN LP ont fait l'objet de 141 000 prescriptions, la posologie moyenne journalière a été de 2 comprimés et la durée de prescription a été de 26,1 jours.

Les spécialités OXYNORM ont fait l'objet de 37 000 prescriptions et les spécialités OXYNORMORO de 9000 prescriptions, ce faible nombre de prescriptions ne permet pas une analyse qualitative des données.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu / réévaluation du service médical rendu

Dans les douleurs d'origine cancéreuses

Les douleurs sévères d'origine cancéreuse 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 ou deuxième intention

Les données d'efficacité et de tolérance disponibles n'ont pas montré de différence entre l'oxycodone et la morphine. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.

Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de leur fréquence et de leur répercussion psychosociale (fatigue, anxiété, dépression), les douleurs sévères d'origine cancéreuse représentent un fardeau de santé publique modéré à important.

L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques intenses constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO* sur la prise en charge de la douleur).

Dans les douleurs sévères d'origine cancéreuse, au vu des données disponibles versus morphine, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de l'oxycodone sur la morbidité. En l'absence de données disponibles, l'impact de l'oxycodone sur la qualité de vie des patients traités n'est pas quantifiable. De plus, on ne peut exclure un impact négatif du fait des effets indésirables fréquents des opioïdes forts et de leurs retentissements sur la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne des patients.

Aussi, l'oxycodone, alternative possible à la morphine dans les douleurs sévères d'origine cancéreuse, apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, il est attendu un intérêt de santé publique faible de l'oxycodone dans les douleurs d'origine cancéreuse.

Il existe des alternatives thérapeutiques en particulier, les autres opioïdes forts.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans le traitement des douleurs sévères d'origine cancéreuse qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes.

* Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS 2003)

Dans les douleurs non cancéreuses

- Douleurs aiguës sévères (douleurs post-opératoires)

Les douleurs sévères aiguës postopératoires entraînent une dégradation très marquée de la qualité de vie.

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

En tant qu'opioïde fort, ces spécialités sont des médicaments de première intention pour la prise en charge des douleurs aiguës sévères.

L'efficacité de l'oxycodone a été démontrée dans le traitement de la douleur post-opératoire. Sa tolérance est comparable à celle des autres opioïdes forts.

Leur rapport efficacité/effets indésirables est important.

Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de leur fréquence, les douleurs sévères postopératoires représentent un fardeau de santé publique faible à modéré.

L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques intenses constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO* sur la prise en charge de la douleur).

Dans les douleurs sévères postopératoires, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de l'oxycodone sur la morbidité. En l'absence de données disponibles, l'impact de l'oxycodone sur la qualité de vie des patients traités n'est pas quantifiable. De plus, on ne peut exclure un impact négatif du fait des effets indésirables fréquents des opioïdes forts et de leurs retentissements sur la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne des patients.

Aussi, l'oxycodone, dans les douleurs sévères postopératoires, apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, il est attendu un intérêt de santé publique faible de l'oxycodone dans les douleurs postopératoires.

Il existe des alternatives thérapeutiques en particulier, les autres opioïdes forts.

Le service médical rendu par ces spécialités **est important**.

- Douleurs chroniques sévères : douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques sont des douleurs chroniques. Elles peuvent survenir dans de multiples situations cliniques : neuropathie diabétique, suites d'un zona, herpès, VIH, accident vasculaire cérébral, suites d'amputation (douleurs du membre fantôme), suite d'intervention chirurgicale ou de traumatisme par exemple. Elles peuvent être spontanées et associer la survenue d'accès paroxystiques (à type de décharge électriques) à un fond douloureux permanent (à type de sensations de brûlures). Elles peuvent aussi être provoquées. Des troubles sensitifs peuvent leur être associés. Ces douleurs ont un retentissement psychosocial important (fatigue, anxiété, dépression) à l'origine d'une altération de la qualité de vie.

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

Les douleurs de type neuropathique réagissent de manière imprévisible à un traitement opioïde. Il s'agit, selon les recommandations disponibles, de médicaments de deuxième intention, après échec des traitements de première intention (anti-dépresseurs tricycliques ou antiépileptiques).

L'efficacité de l'oxycodone a été démontrée dans le traitement de la douleur neuropathique du diabétique et de la douleur post-zostérienne. Sa tolérance est comparable à celle des autres opioïdes forts. Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de leur fréquence et de leur répercussion psychosociale (fatigue, anxiété, dépression), les douleurs sévères d'origine neuropathique représentent un fardeau de santé publique faible.

L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques intenses constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO* sur la prise en charge de la douleur).

Dans les douleurs sévères d'origine neuropathique, au vu des données disponibles (versus comparateur actif ou placebo), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de l'oxycodone sur la morbidité. En l'absence de données disponibles, l'impact de l'oxycodone sur la qualité de vie des patients traités n'est pas quantifiable. De plus, on ne peut exclure un impact négatif du fait des effets indésirables fréquents des opioïdes forts et de leurs retentissements sur la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne des patients (travail, conduite notamment).

Aussi, l'oxycodone, dans les douleurs sévères neuropathiques, n'apporte pas de réponse au besoin de santé publique identifié.

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de l'oxycodone dans les douleurs d'origine neuropathique.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités est **important**.

- Douleurs chroniques sévères rhumatologiques : arthrose, lombalgie et cervicalgies

L'arthrose et la lombalgie sont des maladies inflammatoires chroniques qui peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

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

Au vu des données disponibles, l'efficacité de l'oxycodone est inconstante, au mieux modeste voire non établie dans le traitement de la douleur de l'arthrose et de la lombalgie. Elle n'a pas été évaluée sur des critères algo-fonctionnels spécifiques.

Les effets indésirables ont été fréquents et ont conduit à un nombre important d'arrêts de traitement dans les études cliniques. Il existe un risque de pharmacodépendance.

En conséquence, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est mal établi dans la lombalgie et l'arthrose.

Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de leur fréquence et de leur répercussion psychosociale (fatigue, anxiété, dépression), les douleurs sévères d'origine rhumatismale représentent un fardeau de santé publique modéré à important.

L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques intenses constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (priorité du GTNDO* sur la prise en charge de la douleur).

Dans les douleurs sévères d'origine rhumatismale, au vu des données disponibles (taille de l'effet antalgique faible et absence de données comparatives par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles), il n'est pas attendu d'impact de l'oxycodone

* Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS 2003)

sur la morbidité. En l'absence de données disponibles, l'impact de l'oxycodone sur la qualité de vie des patients traités n'est pas quantifiable. De plus, on ne peut exclure un impact négatif du fait des effets indésirables fréquents des opioïdes forts et de leurs retentissements sur la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne des patients (travail, conduite notamment), et en particulier des personnes âgées.

Aussi, l'oxycodone, dans les douleurs d'origine rhumatologique, n'apporte pas de réponse au besoin de santé publique identifié.

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de l'oxycodone dans les douleurs d'origine rhumatologique.

Compte tenu de leurs effets indésirables, du risque de dépendance et surtout des résultats des études publiées dans la littérature qui montrent une efficacité inconstante au mieux modeste et non démontrée sur certains critères pertinents, la Commission de la transparence considère que les spécialités à base d'oxycodone n'ont pas de place dans le traitement de la douleur chronique rhumatologique.

Au vu de ces éléments, le service médical rendu par ces spécialités **est insuffisant**, au regard des thérapies existantes, pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale dans ce type de douleur.

6.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités OXYCONTIN, OXYNORM et OXYNORMORO n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de morphine à libération immédiate et prolongée dans la prise en charge de la douleur sévère cancéreuse, post-opératoire et neuropathique.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Douleur d'origine cancéreuse

Pour traiter les douleurs cancéreuses d'intensité modérée à forte, la morphine est l'opioïde de palier III recommandé par l'OMS à utiliser en première intention chez l'adulte (standard, accord d'experts)²³.

D'après les recommandations de l'ANAES²⁴ :

« Conformément aux préconisations de l'OMS, il est recommandé de privilégier la voie orale, d'administrer les antalgiques de manière préventive et non au moment de la survenue de la douleur, d'individualiser le traitement, de réévaluer régulièrement ses effets (au minimum quotidiennement jusqu'à obtention d'une antalgie efficace), d'informer le patient et son entourage des effets indésirables possibles du traitement, de mettre à leur disposition des moyens permettant d'y faire face et d'utiliser les antalgiques selon la stratégie en trois paliers.

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. Chez le sujet âgé ou les patients nécessitant des doses inférieures à 5 milligrammes par prise, la solution de chlorhydrate de morphine est utile.

Une fois la dose de morphine efficace quotidienne déterminée (titration morphinique), le relais peut être proposé soit par une forme de morphine orale à libération prolongée (sulfate de morphine), soit par du fentanyl transdermique (patch). En complément du traitement de

²³ 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, mise à jour.

²⁴ Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs - ANAES / Service des recommandations et références professionnelles / décembre 2002

base, il est recommandé de prévoir un supplément d'antalgie par un morphinique d'action rapide (interdoses).

En cas d'échec de la morphine par voie orale, il faut réévaluer soigneusement le patient douloureux et rechercher en particulier un mécanisme d'action neurogène ou une composante émotionnelle ou cognitive importante.

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

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale, il est recommandé le passage à la morphine soit par voie injectable, sous-cutanée ou intraveineuse si le malade dispose d'une chambre d'injection implantable ou d'un cathéter veineux ou le passage au fentanyl transdermique (patch). »

Douleur non cancéreuse aiguës

Suite au retrait des associations à base de dextropropoxyphène, l'AFSSAPS a publié en 2010 une mise au point²⁵, qui a été actualisée en 2011, sur la prise en charge des douleurs modérées à intenses chez l'adulte. Elle précise que pour les douleurs intenses, aiguës nociceptives (en particulier les douleurs aiguës post-traumatiques, post-chirurgicales, en rhumatologie, et en gynécologie) le traitement peut faire appel à des opioïdes faibles ou de palier III dans les douleurs très intenses, selon l'urgence à obtenir un soulagement et le contexte clinique.

Recommandations dans la douleur postopératoire (SFAR 2008)^{26, 27}

Selon la conférence de consensus relative à la prise en charge de la douleur post-opératoire de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) actualisée en 2008, « la voie parentérale est largement utilisée dans la période péri-opératoire. Il est toutefois recommandé de réserver les voies sous-cutanée et intraveineuse aux patients pour lesquels la voie orale n'est pas disponible. Il est recommandé d'utiliser la morphine à libération immédiate par voie orale, en postopératoire immédiat ou en relais de la voie parentérale. En pratique, le traitement peut débuter en même temps qu'une reprise de l'alimentation orale. En revanche, il n'y a pas de place pour la titration morphinique par voie orale en postopératoire immédiat. La titration IV est préférable.

Les morphiniques oraux sont un traitement de secours efficace en association avec l'analgésie multimodale. À titre d'exemple, l'oxycodone per os peut être une alternative à la morphine en postopératoire de chirurgie douloureuse (hors AMM).

Les recommandations MAPAR de 2010 ont précisé que pour la prise en charge de la douleur post-opératoire, la morphine restait l'opioïde fort le plus utilisé en post-chirurgie²⁷. L'oxycodone constitue une alternative avec une efficacité équivalente.

Douleur non cancéreuse chroniques

La prise en charge de ce type de douleur est multimodale, incluant le traitement de la pathologie causale, les traitements antalgiques médicamenteux et non médicamenteux et la prise en charge psycho-socio-professionnelle.

Si les opioïdes forts ont démontré leur efficacité et sont largement utilisés dans les douleurs aiguës, post-chirurgicales et cancéreuses, leur utilisation dans les douleurs chroniques non cancéreuses reste controversée du fait de leurs effets indésirables, de l'inquiétude concernant la tolérance et la dépendance et surtout le peu d'études publiées dans la littérature confirmant leur efficacité dans cette indication.

25 Mise au point AFSSAPS – Prise en charge des douleurs modérées à intenses – 2010/2011

26 Information professionnelle. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la SFAR. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2008; 27 :1035-1041

27 MAPAR. 2010

La mise au point de l'Afssaps de 2004²⁸ sur la place des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse (DCNC) précise que « si l'intérêt du recours aux opioïdes forts est aujourd'hui reconnu dans le traitement des douleurs chroniques nociceptives d'origine cancéreuse, le rapport bénéfice/risque d'une telle prescription dans le traitement de douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) doit être évalué avec précision afin de ne pas utiliser un médicament qui pourrait soit être inefficace ou peu efficace, soit provoquer des effets indésirables délétères, voire entraîner le patient vers un état de dépendance physique et/ou psychique. ». Il est également indiqué que « certains syndromes douloureux chroniques sont peu sensibles aux opioïdes et constituent une non indication » et qu'« il convient de s'assurer que la cause somatique est clairement identifiée, que la douleur est intense, non suffisamment calmée par les traitements étiologiques et que les traitements antalgiques symptomatiques « usuels » (autres que les opioïdes forts) sont inefficaces alors qu'ils ont été correctement prescrits et évalués. Le traitement opioïde doit être intégré dans une prise en charge globale, faisant appel à d'autres traitements médicamenteux et à des traitements non médicamenteux (psychothérapie, traitement physique et réadaptation). »

Douleurs neuropathiques^{29,30}

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou répondent peu aux traitements antalgiques usuels (AINS, paracétamol, salicylés).

Les traitements antalgiques médicamenteux des neuropathies reposent de manière consensuelle sur l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques ou sur l'utilisation d'antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques ou calciques. Ces traitements ont une efficacité modérée. Leur profil de tolérance peut en limiter la prescription. Les répondeurs à ces différents traitements sont encore mal identifiés.

Du fait de l'efficacité souvent incomplète des traitements, des associations d'analgésiques de mécanismes d'action complémentaires peuvent être proposées.

Selon les recommandations de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) publiées en 2010, les opioïdes forts dont l'oxycodone sont recommandés dans le traitement de la douleur neuropathique chronique (non cancéreuse) après échec des traitements de première intention (anti-dépresseur tricyclique ou antiépileptique) utilisés en monothérapie et le cas échéant en association.

L'efficacité des opioïdes forts (oxycodone, morphine, méthadone) est établie sur la douleur neuropathique périphérique, notamment diabétique et post-zostérienne (Grade A). Les doses nécessaires pour obtenir cette efficacité sont souvent élevées et nécessitent une titration individuelle. La prescription des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses ne doit être proposée qu'après échec des autres traitements disponibles en s'entourant des précautions d'emploi usuelles de l'utilisation des morphiniques au long cours (accord professionnel, mise au point de l'Afssaps 2004). Le risque d'abus a été estimé à 2,6% dans une revue systématique.

28 Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. AFSSAPS. 2004

29 V. Martinez et al. Société française d'étude et traitement de la douleur. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs 2010;11: 3-21.

30 V. Martinez, M. Lantéri-Minet. Traitements pharmacologiques actuels, recommandations et perspectives des douleurs neuropathiques. Douleur analg 2010; 23 : 93-98

6.4. Population cible

La population cible des spécialités à base d'oxycodone (OXYCONTIN LP, OXYNORM et OXYNORMORO) est représentée par les patients adultes souffrant de douleurs sévères d'origine cancéreuses, de douleurs aiguës sévères post-opératoires et de douleurs chroniques sévères neuropathiques qui ne peuvent être traitées que par opioïdes forts.

Douleurs sévères d'origine cancéreuse :

Selon une projection réalisée par l'INVS³¹, le nombre de nouveaux de cancers est estimé en 2011 à 207 000 chez l'homme et 158 500 chez la femme soit au total 365 500 cas.

On peut estimer à partir des résultats d'une enquête européenne d'utilisation (Enquête Européenne sur la Douleur Cancéreuse - EPIC)³² réalisée en 2007 incluant 642 patients français ayant un cancer que 43% de ces patients souffrent de douleurs sévères à un moment ou à un autre de leur maladie, soit 157 200 patients.

Douleurs sévères chroniques neuropathiques :

La sous-population souffrant de douleurs neuropathiques sévères et qui relève en deuxième intention d'un traitement par opioïde fort, peut être approchée à partir des sources suivantes :

Selon l'INSEE, au 1^{er} janvier 2012, la population française adulte (≥ 18 ans) était de 49 551 871. La prévalence des douleurs neuropathiques périphériques et centrales pourrait être estimée à 1%³³, soit environ 495 519 patients en France.

Selon les résultats d'une étude épidémiologique¹⁸, 79% des patients sont traités soit par antiépileptiques, soit par antidépresseurs ou par opioïdes et 41% de ces patients sont soulagés de façon limitée par ces traitements.

Ainsi, la population cible de l'oxycodone peut être estimée au maximum à 392 000 dans la douleur neuropathique.

Douleurs aiguës sévères post-opératoires :

En l'absence de données épidémiologique, il n'est pas possible de quantifier cette population cible.

6.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de 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 dans les douleurs sévères d'origine cancéreuses.

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 dans les douleurs aiguës sévères et les douleurs chroniques sévères neuropathiques.

Avis défavorable 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 les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques.

6.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

6.5.2. Taux de remboursement : 65%

31 INVS : Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/rapport_projections_nationales_cancer_2010.pdf

32 H.breivik et al. Cancer related pain : a pan european survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. Annals of oncology 2009;20: 1420-1433

33EPAR Lyrica.