



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

3 septembre 2008

**OXYCONTIN LP 15 mg**  
**B/ 28 (CIP : 384 584-4)**

**OXYCONTIN LP 30 mg**  
**B/ 28 (CIP : 384 587-3)**

**OXYCONTIN LP 60 mg**  
**B/ 28 (CIP : 384 598-5)**

**OXYCONTIN LP 120 mg**  
**B/ 28 (CIP : 384 602-2)**

**OXYCONTIN LP 160 mg**  
**B/ 28 (CIP : 384 605-1)**

**MUNDIPHARMA SAS**

Chlorhydrate d'oxycodone

Stupéfiant : prescription limitée à 28 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999

Date de l'AMM : 11 mars 2008 (procédure nationale)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités, en complément des dosages existants (5, 10, 20, 40 et 80 mg)

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

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Chlorhydrate d'oxycodone

### 1.2. Indication

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

### 1.3. Posologie et mode d'administration

« Voie orale.

Réservé à l'adulte (à partir de 18 ans).

Les comprimés doivent être avalés entiers sans être croqués.

La posologie quotidienne totale doit être répartie en deux prises, le plus souvent équivalentes, à 12 heures d'intervalle. La posologie dépend de l'intensité de la douleur et de la quantité d'antalgiques prise antérieurement.

#### **Posologie initiale**

« *Patients recevant des morphiniques pour la première fois*

Utiliser le dosage : 10 mg toutes les 12 heures.

*Patients antérieurement traités par des morphiniques*

La dose initiale est à déterminer en fonction de la dose quotidienne de morphine prise antérieurement; le rapport d'équianalgésie est le suivant :

10 mg d'oxycodone par voie orale sont équivalents à 20 mg de morphine orale.

(A titre indicatif, pour être ramenées à une posologie par voie orale, les doses de morphine par voie intraveineuse doivent être multipliées par 3, les doses de morphine par voie sous-cutanée doivent être multipliées par 2).

*Patients porteurs d'une insuffisance hépatique légère à modérée, d'une insuffisance rénale, patients âgés, patients amaigris*

Ces patients peuvent bénéficier d'une dose de départ plus faible de 5 mg toutes les 12 heures 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. Chez certains patients, il peut être intéressant d'ajuster la posologie en utilisant un intervalle de dose de 5 mg.

*Fréquence de l'évaluation*

Il ne faut pas s'attarder plus de 24 à 48 heures sur un palier qui s'avère inefficace. Le patient doit donc être vu de manière rapprochée tant que la douleur n'est pas contrôlée. Dans la pratique, une évaluation quotidienne est recommandée en début de traitement.

*Augmentation de la dose*

Si la douleur n'est pas contrôlée, il convient d'augmenter les doses de 25 à 50 %, en conservant un intervalle de 12h entre les prises. Il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2008)

N02AA05

N      Système Nerveux  
 02     Analgésiques  
 A      Opioïdes  
 A      Alcaloïdes naturels de l'opium  
 05     Oxycodone

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1 Médicaments strictement comparables

Dosages déjà existants d'OXYCONTIN LP : 5, 10, 20, 40 et 80 mg

#### 2.2.2 Médicaments non strictement comparables

- Autres antalgiques opioïdes, agonistes purs, administrés par voie orale, comprimés à libération prolongée :

Nom (principe actif)	Dosages	Indication
KAPANOL LP (sulfate de morphine)	20, 50, 100 mg	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleur d'origine cancéreuse.
MOSCONTIN LP (sulfate de morphine)	5, 10, 15, 30, 60, 100, 200 mg	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.
SKENAN LP (sulfate de morphine)	10, 30, 60, 100, 200 mg	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.
SOPHIDONE LP (chlorhydrate d'hydromorphone)	4, 8, 16, 24 mg	Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine

- Autres antalgiques opioïdes, agonistes purs, administrés par voie orale, à libération immédiate

Nom (principe actif)	Présentation, dosages	Indication
OXYNORM (chlorhydrate d'oxycodone)	Gélules, 5, 10, 20 mg Comprimés 5, 10, 20 mg Solution buvable, 10 mg/ml	Douleurs d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte (à partir de 18 ans)
ACTISKENAN (sulfate de morphine)	Gélules 10, 20, 30 mg	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleur d'origine cancéreuse
SEVREDOL (sulfate de morphine)	Comprimés à 10, 20 mg	
MORPHINE AGUETTANT (sulfate de morphine)	Solution buvable, 5mg/ml	

- Autres antalgique opioïde, agonistes pur, administré par voie transdermique  
 DUROGESIC (fentanyl) dispositifs transdermiques à 12, 25, 50, 75, 100 µg/h.  
 Indication : « traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleur stable »

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Antalgique opioïde, agoniste-antagoniste morphinique :  
 TEMGESIC (chlorhydrate de buprénorphine), comprimés à 0,2 mg.  
 Indication : « douleurs intenses en particulier : douleurs post-opératoires, douleurs néoplasiques ».

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé deux études de pharmacocinétique comparant les nouveaux dosages à ceux déjà autorisés :

- Etude OIS1001 de proportionnalité de doses, en dose unique :  
Cette étude a montré la bioéquivalence (AUC et Cmax ajustés à la dose) de 4 des nouveaux dosages (15, 30, 60 et 120 mg) à un dosage de référence déjà existant (40 mg).
- Etude OC97-0301 de bioéquivalence en prise unique.  
Cette étude a comparé la biodisponibilité d'un comprimé de 160 mg à celle de 2 comprimés de 80 mg et de 4 comprimés de 40 mg. Elle a montré la bioéquivalence d'un comprimé de 160 mg à 2 comprimés de 80 mg et à 4 comprimés de 40 mg.

#### 3.2. Tolérance

Au cours des études de pharmacocinétique, le profil de tolérance des nouveaux dosages n'a pas paru différent de celui des dosages déjà existants.

#### 3.3. Conclusion

Deux études de pharmacocinétique ont montré d'une part la proportionnalité de doses entre les nouveaux dosages à 15, 30, 60 et 120 mg et le dosage à 40 mg déjà autorisé, d'autre part la bioéquivalence entre 1 comprimé à 160 mg (nouveau dosage), 2 comprimés à 80 mg et 4 comprimés à 40 mg (dosages déjà existants). Le profil de tolérance des nouveaux dosages n'a pas paru différent de celui des dosages déjà existants.

### 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### 4.1. Service médical rendu

- Les douleurs intenses accompagnant les cancers entraînent une dégradation très marquée de la qualité de vie.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- Ces spécialités sont des médicaments de première ou de deuxième intention.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Le service médical rendu par ces spécialités est important.

#### 4.2. Amélioration du service médical rendu

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

#### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

##### 4.3.1 Stratégie thérapeutique

Guide ALD N°30 – HAS-INCA<sup>1</sup> :

« Le traitement doit être adapté en fonction des mécanismes d'action, du contexte et du terrain.

Les douleurs par excès de nociception répondent aux antalgiques.

<sup>1</sup> Guide ALD N°30 : cancer colo rectal – Bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers – prise en charge de la douleur - HAS-INCA – février 2008

#### Échelle antalgique OMS :

Palier 1 : paracétamol, AINS

Palier 2 : opioïdes faibles

Palier 3 : opioïdes forts

Le traitement nécessite parfois des coantalgiques : corticoïdes, topiques locaux (anesthésiques, cicatrisants, AINS), antispasmodiques, bisphosphonates).

Les douleurs neuropathiques nécessitent un traitement spécifique de la classe des antiépileptiques (gabapentine ou prégabaline) ou antidépresseur (imipramine, amitryptiline) ou des topiques locaux. Pour les douleurs mixtes, on privilégiera en première intention les molécules à double action (tramadol, oxycodone). »

#### Recommandation de l'Anaes<sup>2</sup> :

« Conformément aux préconisations de l'OMS, il est recommandé de privilégier la voie orale, et d'utiliser les antalgiques selon la stratégie en trois paliers.

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.

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 ».

#### Recommandation de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer<sup>3</sup>

« La prescription d'opioïdes forts d'emblée est une possibilité en cas de douleur très intense (option, accord d'experts).

Sauf situation particulière, la morphine orale est l'opioïde de niveau 3 OMS de première intention (standard, accord d'experts).

Il n'y a pas de limite supérieure aux doses d'opioïdes agonistes purs tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

L'oxycodone est une autre alternative à la morphinothérapie orale dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse ou en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine (option, accord d'experts). »

L'oxycodone est un traitement de première ou de seconde intention selon les caractéristiques de la douleur.

#### **4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

4.4.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.4.2 Taux de remboursement : 65%

---

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

3 FNCLCC : Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour.