

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 juin 2015****ACTISKENAN 5 mg, gélule**

Boîte de 14 (CIP : 34009 349 513 7 4)

ACTISKENAN 10 mg, gélule

Boîte de 14 (CIP : 34009 349 900 0 7)

ACTISKENAN 20 mg, gélule

Boîte de 14 (CIP : 34009 349 912 9 5)

ACTISKENAN 30 mg, gélule

Boîte de 14 (CIP : 34009 349 923 0 8)

SKENAN LP 10 mg, microgranules à libération prolongée en gélule

Boîte de 14 (CIP : 34009 333 235 2 3)

SKENAN LP 30 mg, microgranules à libération prolongée en gélule

Boîte de 14 (CIP : 34009 333 236 9 1)

SKENAN LP 60 mg, microgranules à libération prolongée en gélule

Boîte de 14 (CIP : 34009 333 237 5 2)

SKENAN LP 100 mg, microgranules à libération prolongée en gélule

Boîte de 14 (CIP : 34009 333 238 1 3)

SKENAN LP 200 mg, microgranules à libération prolongée en gélule

Boîte de 14 (CIP : 34009 340 537 0 2)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

DCI	morphine
Code ATC (année)	N02AA01 (alcaloïdes naturels de l'opium)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM (procédure nationale) : SKENAN LP : 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg : 28 août 1990 200 mg : 11 mars 1996 ACTISKENAN : 17 février 1999
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiant - Prescription limitée à 28 jours.

Classement ATC	2013 N Système nerveux central N02 Analgésiques N02A Opioïdes N02AA Alcaloïdes naturels de l'opium N02AA01 Morphine
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 16/02/2010 (JO du 13/10/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 16/02/2010, la Commission a considéré que le SMR d'ACTISKENAN et de SKENAN LP restait important dans l'indication de l'AMM.

Par ailleurs, le 19/03/2014, la Commission a évalué le SMR de ces spécialités dans les douleurs non cancéreuses et non neuropathiques et a considéré que celui-ci 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 spondyloarthrite.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Suite à une revue systématique de la littérature publiée au cours des 5 dernières années sur PubMed, le laboratoire a identifié 2 méta-analyses^{1,2} ayant évalué l'efficacité ou la tolérance de la morphine administrée par voie orale chez des patients avec des douleurs d'origine cancéreuse ou non.

04.1 Efficacité

La méta-analyse de Bekkering G et al a eu pour objectif de comparer indirectement l'efficacité et la tolérance de la morphine administrée par voie orale ou transdermique par rapport aux autres opioïdes du palier III (ou au placebo) chez des patients atteints de douleurs d'origine cancéreuse ou non. Au total 56 essais randomisés ont été sélectionnés dont 3 comparant la morphine au placebo et 13 comparant la morphine à un autre opioïde.

Cette méta-analyse n'a pas mis en évidence des différences entre les différents opioïdes évalués sur la base de l'intensité de la douleur ou de la tolérance, ce qui, d'après les auteurs, remet en cause l'utilisation en première intention de la morphine lorsqu'un opioïde de palier III doit être employé.

Toutefois, les études incluses étant très hétérogènes ($I^2=87\%$) et ayant évalué des doses disparates d'opioïdes ou parfois non renseignées, ces résultats sont à interpréter avec extrême précaution.

04.2 Tolérance

► La méta-analyse de Tassinari et al. a eu pour objectif de comparer la tolérance de la morphine orale à libération prolongée à celle du fentanyl administré par voie transdermique chez des patients avec une douleur d'origine cancéreuse ou non. Au total, 5 essais cliniques randomisés ont été inclus (n=1 309). Parmi ces études, 3 concernaient des patients avec une douleur d'origine cancéreuse (n=373) et 2 concernaient des patients avec une douleur d'origine non cancéreuse (n=936). Quelle que soit l'origine de la douleur, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur la base du critère de jugement principal du taux global d'effets indésirables. Ce critère étant difficilement interprétable d'un point de vue clinique, il n'est pas possible de tirer des conclusions sur le profil de tolérance comparatif des deux médicaments. A noter que des comparaisons par localisation anatomique de l'effet indésirable ont été réalisées, mais n'ont pas été prises en compte dans le calcul du risque global de première espèce et ne seront donc pas présentées ici.

► Le laboratoire n'a fourni aucun nouveau rapport périodique actualisé de tolérance (PSUR) depuis la réévaluation de ces spécialités en mars 2014.

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

¹Bekkering GE, Soares-Weiser K, Reid K et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain? A systematic review including pair-wise and network meta-analyses. *Curr Med Res Opin.* 2011. 27 (7) : 1477-91

²Tassinari D, Sartori S, Tamburini E et al. Transdermal fentanyl as a front-line approach to moderate-severe pain: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Palliat Care.* 2009. 25 (3) : 172-80.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), ACTISKENAN a fait l'objet de 170 827 prescriptions et SKENAN LP de 362 164 prescriptions.

SKENAN LP et ACTISKENAN sont majoritairement prescrits pour la prise en charge de certaines dorsalgies (56,8% et 20,67%) dont principalement les lombalgies basses, le lumbago et la sciatique.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'utilisation des opioïdes dans la prise en charge de la douleur ont également été prises en compte^{3,4}.

Depuis les dernières évaluations par la Commission le 16/02/2010 et le 19/03/2014, la place de SKENAN LP et d'ACTISKENAN dans la stratégie thérapeutique des douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse n'a pas été modifiée.

Il est conseillé d'initier le traitement avec une forme de morphine LI (libération immédiate) avant d'avoir recours à une forme de morphine LP (libération prolongée).

Il est rappelé que les spécialités SKENAN LP ne sont pas des traitements de l'urgence des accès douloureux.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 16/02/2010 et du 19/03/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathiques persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques

► Les douleurs d'origine cancéreuse sont souvent sévères et ont un impact majeur sur la qualité de vie du patient. Les douleurs neuropathiques ont un retentissement important (fatigue, anxiété, dépression) à l'origine d'une altération de la qualité de vie.

► Ces spécialités sont un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités reste important.

► Il existe des alternatives du même palier III.

► Ces spécialités constituent un traitement de première intention lorsqu'un antalgique de palier III est nécessaire et que la voie orale n'est pas contre-indiquée. Il est conseillé d'initier le traitement avec une forme de morphine à libération immédiate avant d'avoir recours à une forme de morphine à libération prolongée. Les spécialités SKENAN LP ne sont pas des traitements d'urgence des accès douloureux.

³NICE. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. Mai 2012.

⁴NICE. Neuropathic pain – pharmacological management: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. Novembre 2013.

5.1.2 Douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques intenses ou rebelles aux autres analgésiques

▸ 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.

▸ Ces spécialités sont un traitement à visée symptomatique.

▸ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modeste.

▸ Ces spécialités 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 des opioïdes forts 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SKENAN et ACTISKENAN reste :

▸ Important dans la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathique persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques

-

▸ Important dans la prise en charge des douleurs intenses 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 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 :

- ▶ Douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathique persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques
- ▶ Douleurs intenses 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 %

▶ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.