

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 avril 2016

morphine

MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 10 mg/ml, solution injectable

Boîte de 10 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 340 213 0 5)

Boîte de 10 ampoules de 5 ml (CIP : 34009 342 912 3 4)

MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 20 mg/ml, solution injectable

Boîte de 10 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 344 109 3 2)

Boîte de 10 ampoules de 5 ml (CIP : 34009 342 914 6 3)

MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 1 mg/ml, solution injectable

Boîte de 10 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 356 206 9 9)

MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 50 mg/ml, solution injectable

Boîte de 1 ampoule de 10 ml (CIP : 34009 356 199 2 1)

Boîte de 10 ampoules de 10 ml (CIP : 34009 356 201 7 0)

Laboratoire CHAIX ET DU MARAIS

Code ATC	N02AA01 (alcaloïdes naturels de l'opium)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>«MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 10 mg/ml, solution injectable, MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 20 mg/ml, solution injectable, MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 1 mg/ml, solution injectable : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.</p> <p>MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 50 mg/ml, solution injectable : 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. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 10 mg/ml, solution injectable : 28 février 1997 MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 10 mg/ml, solution injectable : 4 février 1997 MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 1 mg/ml, solution injectable MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 50 mg/ml, solution injectable 28 mars 2001
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Stupéfiant : prescription limitée à 7 jours, ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion. Prescription sur une ordonnance sécurisée répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.
Classification ATC	2016 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 26/03/2011 (JO du 03/03/2011).

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 3 novembre 2010, la Commission a considéré que le SMR était important dans les indications de l'AMM. Dans son avis de réévaluation du service médical rendu en date du 19 mars 2014, la Commission a considéré que le SMR 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

MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 10 mg/ml, solution injectable,
MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 20 mg/ml, solution injectable,
MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 1 mg/ml, solution injectable :
« Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. »

MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 50 mg/ml, solution injectable :
« 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. »

03.2 Posologie

1 mg de sulfate de morphine équivaut à 1 mg de morphine chlorhydrate.
La présentation à 50 mg/ml est spécifiquement adaptée à l'injection continue à l'aide de dispositifs médicaux programmables (pompes).
La présentation à 1 mg/ml est destinée d'une part à la voie péridurale chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant et d'autre part à la voie péridurale, intrathécale ou exceptionnellement intraventriculaire chez l'adulte.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique de pharmacovigilance couvrant la période du 15/11/2005 au 15/09/2010.

► Aucune modification du RCP concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications » n'a été réalisée depuis l'avis précédent.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2015), MORPHINE sans conservateur LAVOISIER 20 mg/ml B/10 ampoules de 1 ml a fait l'objet de 1 239 prescriptions. Ce faible nombre n'en permet pas l'analyse.

04.4 Stratégie thérapeutique

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

Depuis les dernières évaluations par la Commission en date du 3 novembre 2010 et du 19 mars 2014, la place de MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 10 mg/ml, solution injectable, MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 20 mg/ml, solution injectable, MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 1 mg/ml, solution injectable, MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 50 mg/ml, solution injectable dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Il convient de rappeler que compte tenu des indications et des précautions à mettre en œuvre pour l'administration de la morphine par voie intrathécale et par voie péridurale, leur usage est essentiellement hospitalier. Seule la morphine par voie intrathécale peut dans de rares cas être administrée en ambulatoire (administrations continues ou discontinues par un cathéter).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 3 novembre 2010 et du 19 mars 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les douleurs intenses et/ou rebelles ont un caractère de gravité se caractérisant par une évolution vers un handicap et/une altération marquée de la qualité de vie.

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

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

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. Il est modeste dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique.

► Ces spécialités sont des médicaments de 1^{ère} intention dans les situations aiguës sévères. Les spécialités à base d'opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de douleur rebelle sévère, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

Les opioïdes forts n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose digitale.

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

médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os est à privilégier.

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

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 10 mg/ml, solution injectable, MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 20 mg/ml, solution injectable, MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 1 mg/ml, solution injectable, MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 50 mg/ml, solution injectable est :

- **important** dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible,
- **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.

05.2 Recommandations de la Commission

MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 50 mg/ml, solution injectable

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

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

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

MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 10 mg/ml et 20 mg/ml, solution injectable et MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER 1 mg/ml, solution injectable

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

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

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

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

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

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

► Portée de l'avis

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

- à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités
- aux présentations agréées aux seules collectivités :
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 20 mg/ml, solution injectable, boîte de 100 ampoules de 5 ml (CIP : 34009 560 278 4 2) ;
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 10 mg/ml, solution injectable, boîte de 100 ampoules de 5 ml (CIP : 34009 560 276 1 3) ;
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 20 mg/ml, solution injectable, boîte de 100 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 553 533 2 4) ;
- MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 10 mg/ml, solution injectable, boîte de 100 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 553 532 6 3).

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