



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 OCTOBRE 2021

sulfate de morphine
**ACTISKENAN 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 30 mg, comprimé
orodispersible**
Mise à disposition de nouvelles présentations

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement 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.

Avis défavorable au remboursement 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.

► Quel progrès ?

Pas de progrès des nouvelles présentations par rapport aux présentations déjà disponibles.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités ACTISKENAN 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 30 mg, comprimé orodispersible.

Ces spécialités sont un complément de gamme des spécialités ACTISKENAN 5 mg, 10 mg, 20 mg et 30 mg gélule (sulfate de morphine à libération immédiate). Les dosages les plus faibles (1 mg et 2,5 mg) de la gamme ACTISKENAN, comprimé orodispersible permet une prise en charge de la douleur avec un ajustement posologique et une formulation adaptée pour les populations pédiatriques et gériatriques.

Les spécialités ACTISKENAN sont des spécialités hybrides de SEVREDOL, comprimé pelliculé. La bioéquivalence a été démontrée sur la base de 2 études de pharmacocinétique (ACTISKENAN 1 x 30 mg versus SEVREDOL 3 x 10 mg et ACTISKENAN 2 x 5 mg versus SEVREDOL 1 x 10 mg). Par ailleurs, il existe une autre spécialité à base de sulfate de morphine à libération immédiate : ORAMORPH solution buvable, en récipient unidose dosé à 10 mg/5ml, 30 mg/5ml, 100 mg/5ml, et en flacon compte-gouttes dosé à 20 mg/1ml.

Pour rappel, dans ses avis du 19 mars 2014 et du 3 juin 2015, la Commission a octroyé à SEVREDOL¹ et à SKENAN/ACTISKENAN un service médical rendu² :

- 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 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.

02 INDICATION

Douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des opioïdes.

03 POSOLOGIE

ACTISKENAN doit être administré de la manière suivante :

Population	Dose initiale
Adultes et adolescents de plus de 16 ans	10-20 mg de sulfate de morphine toutes les 4 à 6 heures

La dose doit ensuite être ajustée avec précaution, chaque jour si nécessaire, afin de soulager la douleur.

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735585/fr/moscontin-sevredol-morphine-sulfate-de

² https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735590/fr/actiskenan-skenan-sulfate-de-morphine

Les patients recevant déjà des opioïdes peuvent commencer le traitement à des doses plus élevées en fonction de leur expérience précédente.

Dans le cadre d'un ajustement posologique, ACTISKENAN doit être pris à horaire fixe (toutes les 4 à 6 heures).

L'objectif est de trouver pour chaque patient une dose permettant de maintenir une analgésie suffisante avec des effets indésirables acceptables.

La dose peut être augmentée sous surveillance médicale en fonction de l'intensité de la douleur, de la sensibilité du patient et de ses besoins antérieurs en analgésiques.

Durée d'utilisation

Ce médicament ne doit pas être administré plus longtemps que nécessaire. Si un traitement au long cours est jugé nécessaire en raison de la nature et de la sévérité de la maladie, la prescription doit être relayée par des analgésiques à libération prolongée. La dose journalière totale doit rester la même.

Si le patient a besoin de plus de deux prises par jour dans le traitement d'accès douloureux, cela signifie généralement que la dose d'analgésique à libération prolongée doit être augmentée.

ACTISKENAN peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Correspondance entre les différentes voies d'administration

La posologie de la morphine varie selon la voie d'administration.

Le passage d'une forme pharmaceutique de morphine à une autre doit tenir compte des facteurs de conversion afin de maintenir la même quantité de morphine disponible.

La dose doit être divisée par 3 lors du passage d'une forme orale à une forme intraveineuse, et par 2 lors du passage à une forme sous-cutanée.

Interruption du traitement

L'interruption soudaine de l'administration d'opioïdes peut favoriser l'apparition d'un syndrome d'abstinence. Par conséquent, il convient de réduire progressivement la dose avant d'interrompre le traitement.

Populations particulières

Sujets âgés

Une réduction de la dose peut être conseillée chez le sujet âgé (par exemple 2,5-5 mg toutes les 4 à 6 heures).

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Chez les patients insuffisants hépatiques ou rénaux, ACTISKENAN doit être administré avec une prudence particulière.

Patients chez lesquels on suspecte un ralentissement du transit intestinal

En cas de suspicion de ralentissement du transit intestinal, ACTISKENAN doit être administré avec une prudence particulière.

Population pédiatrique

Population	Dose initiale
Adolescents de 13 à 16 ans (40-60 kg)	5-20 mg de sulfate de morphine (correspondant à environ 0,1-0,5 mg/kg) toutes les 4 à 6 heures
Enfants de 6 à 12 ans (18-40 kg)	5-10 mg de sulfate de morphine (correspondant à environ 0,1-0,5 mg/kg) toutes les 4 à 6 heures
Enfants de 1 à 5 ans (9-18 kg)	2,5-5 mg de sulfate de morphine (correspondant à environ 0,1-0,5 mg/kg) toutes les 4 à 6 heures
Enfants de > 6 mois (6-9 kg)	1 mg de sulfate de morphine (correspondant à environ 0,1-0,2 mg/kg) toutes les 4 à 6 heures

ACTISKENAN est contre-indiqué chez les enfants âgés de moins de 6 mois (voir rubrique 4.3 du RCP).

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de ACTISKENAN, comprimé orodispersible sont nombreux et comprennent l'ensemble des spécialités princeps et génériques à base d'opioïdes forts à libération immédiate.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

05.1 Service Médical Rendu

► Les douleurs persistantes sévères ou rebelles, quelle qu'en soit l'étiologie, nuisent à la qualité de vie du patient. Les douleurs chroniques, définies par une durée de plus de 3 mois, non cancéreuses et non neuropathiques, sont essentiellement d'origine rhumatologique.

► 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,
- modeste dans les douleurs non cancéreuses et non neuropathiques de l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique.

► Il existe d'autres spécialités à base de morphine à libération immédiate administrées par voie orale.

► Il s'agit d'un traitement de première intention dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. 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, 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.

Intérêt de santé publique

ACTISKENAN comprimé orodispersible n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations de ACTISKENAN gélules déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par ACTISKENAN 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 30 mg, comprimé orodispersible (sulfate de morphine) est :

- **important dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires), et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathiques ;**
- **important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme.**

La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications.

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les 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 Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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

► Taux de remboursement proposé : 65%

05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont un complément de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à aux présentations déjà inscrites.

06 POPULATION CIBLE

La population cible de ACTISKENAN, comprimé orodispersible dans les douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des opioïdes comprend l'ensemble des patients rapportant une douleur persistante intense ou rebelle, aiguë ou chronique, d'origine cancéreuse, neuropathique ou des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques.

Le rapport de l'ANSM sur la consommation des antalgiques opioïdes³ a indiqué qu'en 2015, 17,1% des Français ont bénéficié du remboursement d'un antalgique opioïde (faible ou fort) ; ce qui permettait d'estimer à environ 10 millions le nombre de patients ayant reçu un antalgique opioïde sur prescription. En 2017, la consommation d'opioïdes forts (morphine, oxycodone, fentanyl) est environ 10 fois inférieure à celle des opioïdes faible. Le nombre de patients recevant un antalgique opioïde fort est donc estimé à environ un million de personnes.

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

³ ANSM. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Février 2019. Disponible à l'adresse : <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>

08 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 16 août 2021 Date d'examen et d'adoption : 13 octobre 2021
Présentations concernées	<u>ACTISKENAN 1 mg, comprimé orodispersible</u> Boîte de 14 comprimés (CIP : 34009 302 333 1 3) <u>ACTISKENAN 2,5 mg, comprimé orodispersible</u> Boîte de 14 comprimés (CIP : 34009 302 333 3 7) <u>ACTISKENAN 5 mg, comprimé orodispersible</u> Boîte de 14 comprimés (CIP : 34009 302 333 4 4) <u>ACTISKENAN 10 mg, comprimé orodispersible</u> Boîte de 14 comprimés (CIP : 34009 302 333 5 1) <u>ACTISKENAN 20 mg, comprimé orodispersible</u> Boîte de 14 comprimés (CIP : 34009 302 333 6 8) <u>ACTISKENAN 30 mg, comprimé orodispersible</u> Boîte de 14 comprimés (CIP : 34009 302 333 7 5)
Demandeur	Ethypharm
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 21 juillet 2021 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste stupéfiants Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée Prescription limitée à 28 jours
Code ATC	N02AA01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire