Commission de la Transparence

Avis

18 septembre 2019

Date d’examen par la Commission : 4 septembre 2019

|  |
| --- |
| ***méthadone***  |

|  |
| --- |
| **ZORYON 5 mg, gélule****boîte de 7 gélules sous plaquettes thermoformée sécurisée (PVC/PVDC/Aluminium)** **(CIP :** **34009 301 678 09)****ZORYON 10 mg, gélule****boîte de 7 gélules sous plaquettes thermoformée sécurisée (PVC/PVDC/Aluminium)** **(CIP : 34009 301 678 5 4)****ZORYON 20 mg, gélule****boîte de 7 gélules sous plaquettes thermoformée sécurisée (PVC/PVDC/Aluminium)** **(CIP : 34009 301 679 1 5)****ZORYON 40 mg, gélule****boîte de 7 gélules sous plaquettes thermoformée sécurisée (PVC/PVDC/Aluminium)** **(CIP : 34009 301 679 7 7)****ZORYON 5 mg, sirop****1 flacon unidose (verre brun) (CIP :** **34009 301 678 4 7)****70 flacons unidose (verre brun) (CIP :** **34009 550 614 3 4)****ZORYON 10 mg, sirop****1 flacon unidose (verre brun) (CIP :** **34009 301 679 0 8)****70 flacons unidose (verre brun) (CIP :** **34009 550 614 6 5)****ZORYON 20 mg, sirop****1 flacon unidose (verre brun) (CIP : 34009 301 679 6 0)****70 flacons unidose (verre brun) (CIP :** **34009 550 614 9 6)****ZORYON 40 mg, sirop****1 flacon unidose (verre brun) (CIP : 34009 301 680 2 8)****70 flacons unidose (verre brun) (CIP :** **34009 550 615 2 6)** |
| Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI |
| Code ATC | **N02AC52 (opioïdes)** |
| Motif de l’examen | **Inscription** |
| Listes concernées | **Sécurité Sociale** (CSS L.162-17)**Collectivités** (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | **« ZORYONest indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d’originecancéreuse d’intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d’autres opioïdes de palier 3, en raison d’une efficacité insuffisante et/ou d’effets indésirables excessifs. »**  |

|  |
| --- |
| ***Avis favorable à la prise en charge dans l’indication concernée*** |

|  |  |
| --- | --- |
| **SMR »** | **Important dans l’indication de l’AMM.** |
| **ASMR** | **Prenant en compte :*** **les propriétés analgésiques connues de la méthadone et les données cliniques qui plaident en faveur de l’efficacité du produit dans la prise en charge des douleurs d’origine cancéreuse chez les patients qui nécessitent une rotation d’opioïde de palier III,**
* **l’impact potentiel de cet antalgique opioïde, indiqué dans la pharmacodépendance majeure aux opiacés, sur le parcours de soins ou de vie de ces patients,**
* **l’absence de données cliniques permettant de conclure à la supériorité de la méthadone en termes d’efficacité et/ou de tolérance par rapport aux autres antalgiques utilisés dans le cadre d’une rotation d’opioïde de palier III et,**
* **la nécessité d’une prise en charge hospitalière pour l’instauration du produit et d’un suivi rapproché du patient par un médecin expérimenté dans l’utilisation de la méthadone,**

**La Commission considère que ZORYON n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la douleur chronique d’origine cancéreuse non soulagée de façon adéquate par d’autres opioïdes de palier III.** |
| **ISP** | **ZORYON n’est pas susceptible d’avoir un impact sur la santé publique.** |
| **Place dans la stratégie thérapeutique** | **La méthadone est utilisée hors AMM depuis de nombreuses années, dans la prise en charge de patients ayant des douleurs chroniques d’origine cancéreuse. Un traitement par ZORYON pourra être instauré chez ces patients à l’occasion d’une rotation d’opioïde de palier III.****Les caractéristiques pharmacocinétiques et les données de tolérance de la méthadone incitent à la prudence lors de l’instauration du traitement ; cette instauration sera effectuée en milieu hospitalier par une équipe spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et expérimentée dans l’utilisation du produit. Le choix du protocole à utiliser lors de l’instauration du traitement est laissé à l’appréciation de l’équipe hospitalière.** **Un suivi rapproché du patient et une réévaluation périodique et pluridisciplinaire de la pertinence de la prescription sont nécessaires sous traitement opioïde ; la situation clinique du patient devra faire l’objet d’évaluations régulières attentives et conjointes entre le médecin algologue ou formé aux soins palliatifs et l’oncologue.** |
| **Population cible**  | **Compte-tenu du profil des patients susceptibles de bénéficier d’un traitement par ZORYON, du nombre de centres hospitaliers susceptibles d’instaurer le traitement et des capacités organisationnelles de suivi de ces patients par des médecins expérimentés dans l’utilisation de la méthadone, une estimation de la population cible maximale de cet analgésique opioïde fort en France pourrait être de 10 000 patients.** |
| **Recommandations** | * Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

**La Commission souhaite que le traitement par naloxone, antidote aux surdoses d'opioïdes, soit rendu accessible aux patients traités par cet antalgique et à leur entourage.** **La naloxone est indiquée dans le traitement d’urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l’attente d’une prise en charge par une structure médicalisée.*** Demandes de données

**Compte tenu des interrogations portant sur la tolérance et les modalités pratiques d’utilisation du produit par les prescripteurs, la Commission souhaite disposer des données, demandées par l’ANSM (cf. 8.6) lors de sa prochaine évaluation. La Commission étudiera l’opportunité de prendre en considération les résultats de cette étude.*** Autres demandes

**Après obtention de la posologie optimale, la poursuite éventuelle du traitement à domicile nécessite une collaboration étroite entre l’équipe hospitalière qui a instauré le traitement et le médecin traitant, le cas échéant dans le cadre d’une HAD ou d’un réseau de soins palliatifs.****La Commission recommande la réalisation et la diffusion de documents techniques sur l’utilisation de la méthadone dans son indication antalgique à destination des professionnels de santé, notamment ceux qui n’exercent pas dans des centres spécialisés, et de documents d’information à destination des patients.**  |

# Informations administratives et réglementaires

|  |  |
| --- | --- |
| AMM | 27/12/2018 (AMM nationale) Plan de gestion des risques : * Mise en place d’une étude de cohorte prospective évaluant les protocoles de titration utilisés lors de l’instauration d’un traitement par ZORYON, l'efficacité et la tolérance du traitement chez des patients ayant des douleurs d’origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère, non soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier III.
* Mesures additionnelles de réduction des risques portant sur les risques de surdosage, les torsades de pointe/allongements du QT, les intoxications accidentelles chez l’enfant et l’utilisation hors AMM (matériel pédagogique pour les professionnels de santé et pour les patients).
 |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Médicament soumis à prescription initiale hospitalière.Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.Stupéfiant.Prescription sur ordonnances sécurisées. Prescription limitée à 28 jours. Délivrance fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Le prescripteur peut néanmoins préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois », ou préciser que la dispensation doit se faire quotidiennement.La délivrance est effectuée par une pharmacie de ville. |
| Classification ATC | N : Système nerveux N02 : AnalgésiquesN02A : OpioïdesN02AC  : Dérivés de la diphénylpropylamine N02AC52 : Méthadone  |

# Contexte

Il s’agit de la demande d’inscription des spécialités ZORYON gélule et sirop, à base de méthadone, sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l’usage des collectivités et divers services publics.

La méthadone est un opioïde fort de synthèse principalement agoniste des récepteurs opioïdes mu, mais aussi des récepteurs delta et kappa. Deux autres activités, antagoniste des récepteurs N-méthyl-d-aspartate (NMDA) et inhibitrice de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ont été mises en évidence. La pharmacocinétique du produit fait l’objet d’une grande variabilité intra- et interindividuelle. L’antalgie induite par la méthadone est similaire à celle de la morphine.

L’Assistance Publique-Hôpitaux de Paris est le titulaire de l’AMM des spécialités ZORYON ainsi que des spécialités METHADONE AP-HP, sirops et gélules, indiquées dans le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

Utilisée en Europe pour le traitement des douleurs sévères dès les années 60, la méthadone a été officiellement approuvée dans cette indication thérapeutique dans plusieurs pays, depuis plus de 15 ans dans certains cas (Irlande, Espagne). Le dépôt d’une demande d’autorisation de mise sur le marché reposait sur l’existence d’un usage bien établi dans l’indication demandée.

En France, cet analgésique opioïde est cité, depuis de nombreuses années, dans diverses recommandations en matière de traitement des douleurs d’origine cancéreuse[[1]](#footnote-2),[[2]](#footnote-3),[[3]](#footnote-4)dont celles de l’Afssaps en 2010 relatives aux douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l’adulte. METHADONE AP-HP, gélule et sirop, est utilisé hors AMM dans la prise en charge de ces douleurs sévères.

# Indications thérapeutiques

« ZORYONest indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d’originecancéreuse d’intensité modérée à sévère chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d’autres opioïdes de palier 3, en raison d’une efficacité insuffisante et/ou d’effets indésirables excessifs. »

# Posologie

« Le traitement doit être instauré par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et expérimentée dans l’utilisation de la méthadone. »

**Posologie**

« La posologie de chaque patient doit être déterminée individuellement, en fonction de la situation clinique (traitement antalgique antérieur, facteurs de risques d’addiction) et de l’objectif thérapeutique.

Plusieurs protocoles de conversion d’un traitement opioïde vers la méthadone ont été étudiés et sont actuellement utilisés lors de l’instauration d’un traitement par méthadone dans les douleurs d’origine cancéreuses. Les deux protocoles utilisés dans l’étude clinique ayant évalué ZORYON(EQUIMETH2) n’ont pas démontré une supériorité d’efficacité l’un par rapport à l’autre.

Le choix du protocole à utiliser lors de l’instauration du traitement est laissé à l’appréciation de l’équipe hospitalière.

**Mode d’administration**

Ce médicament est administré par voie orale.

*Surveillance particulière*

L’instauration et la titration du traitement nécessitent l’hospitalisation du patient.

Une surveillance ECG doit être réalisée chez tous les patients avec un examen avant l’instauration de la méthadone et poursuivie si nécessaire tout au long du traitement

**Phase de titration**

Le patient doit être hospitalisé lors de la phase de titration, du fait d’une surveillance attentive nécessaire afin de détecter tout signe de surdosage, en particulier afin de prévenir et prendre en charge tout risque de dépression respiratoire.

Ce risque est maximal durant les premiers jours après l’introduction de ZORYON.

Une fois que la posologie optimale a été obtenue, le traitement peut être poursuivi à domicile.

Le patient et son entourage doivent être avertis des signes de surdosage qui doivent les amener à consulter un médecin en urgence.

L’intérêt de la poursuite du traitement doit être régulièrement réévalué au regard des besoins analgésiques et des effets indésirables

**Ajustement de la posologie**

La posologie doit être ajustée au cas par cas en fonction de l’utilisation moyenne quotidienne d’analgésiques jusqu’à ce qu’un équilibre entre efficacité analgésique et tolérance soit atteint.

L’ajustement de la posologie peut être fait toutes les 24-48 heures. Toute augmentation de la posologie présente un risque de surdosage qui doit être surveillé. En cas de mauvaise tolérance, d’effets indésirables, la dose suivante peut-être diminuée ou les intervalles modifiés (p.ex. toutes les 8 heures ou toutes les 12 heures).

**Conversion de la méthadone vers d’autres opioïdes**

S’il s’avère nécessaire de remplacer ZORYON par un autre opioïde, il convient de tenir compte de la durée et de la variabilité de la demi-vie de la méthadone.

**Arrêt du traitement**

Comme tout traitement analgésique opioïde, le traitement par ZORYON doit être arrêté progressivement afin d’éviter les symptômes de sevrage.

*Populations particulières*

**Enfants et adolescents de moins de 15 ans**

ZORYON est contre-indiqué chez l’enfant de moins de 15 ans en raison de l’absence de données d’efficacité et de sécurité dans cette population.

**Patients âgés**

ZORYON doit être administré avec précaution chez le sujet âgé compte tenu du risque accru d’insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence d’affections concomitantes et de la prise d’autres médicaments.

Ces patients doivent être suivis de façon encore plus attentive pendant la titration, en particulier pour déceler tout signe de dépression respiratoire ou du système nerveux central.

**Insuffisance rénale ou hépatique**

La pharmacocinétique de la méthadone n’ayant pas été évaluée de façon approfondie chez des patients avec une insuffisance rénale ou hépatique, la prudence s’impose chez ces patients, notamment au moment de la titration, afin de détecter d’éventuels signes de dépression respiratoire ou du système nerveux central. »

# Propriétés pharmacocinétiques

 *« Absorption*

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif, le pic plasmatique est observé 2,5 à 4 heures après l’administration. Elle subit un effet de premier passage hépatique.

*Distribution*

La méthadone se lie à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques et tissulaires, ce qui peut expliquer ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination (son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 60% à 90%). Les concentrations tissulaires en méthadone (poumon, foie, rein) sont supérieures à la concentration plasmatique. Elle diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait. Sa demi-vie plasmatique est très variable d’un patient à l’autre : des demi-vies de 12 à plusieurs dizaines d’heures ont été rapportées.

*Biotransformation*

La méthadone est métabolisée principalement au niveau hépatique où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison. Les métabolites sont inactifs.

Des études in vitro et in vivo ont montré que le cytochrome P3A4 a peu d’influence sur la distribution, le métabolisme et la clairance de la méthadone. Par ailleurs, les cytochromes CYP2B6 et CYP2C19 ont des effets stéréosélectifs sur son métabolisme, le CYP2B6 métabolisant préférentiellement la S-méthadone et le CYP2C19 la R-méthadone. Le métabolisme de la méthadone dépend principalement de l’isoenzyme CYP2B6 ; la pertinence clinique de l’effet des substances inhibant cette isoenzyme est incertaine.

*Elimination*

La méthadone est excrétée par filtration glomérulaire puis subit une réabsorption rénale. Sa clairance rénale diminue avec l’augmentation du pH urinaire.

L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination. Après l'administration d'une dose unique de méthadone, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée. 20 à 40% de la dose initiale sont également excrétés dans les fèces sous forme métabolisée via la bile. La méthadone peut être trouvée dans la sueur et la salive. »

# Besoin médical[[4]](#footnote-5),[[5]](#footnote-6),[[6]](#footnote-7)

En oncologie, la mise en jeu de la nociception et/ou de mécanismes neuropathiques sont impliqués dans la majorité des douleurs. L’activation du système de la nociception par une lésion de l’organisme explique plus de 70% des syndromes douloureux ; la lésion peut être causée par le cancer comme par les traitements du cancer. Associée ou non à une douleur nociceptive, la douleur neuropathique est retrouvée dans environ 30% des cas.

Face à la douleur d’origine cancéreuse, il est recommandé de privilégier les voies d’administration non invasives des antalgiques, d’administrer ces médicaments à intervalles réguliers pour le traitement de fond et d’associer des antalgiques de modes d’action différents. Des traitements adjuvants (tels que biphosphonates, corticoïdes, anxiolytiques, antidépresseurs, antispamodiques) peuvent être associés dans certaines situations. Les douleurs neuropathiques peuvent nécessiter l’administration de médicaments spécifiques utilisés en monothérapie ou en association (antidépresseurs, anesthésiques locaux, antiépileptiques). La gestion pratique des médicaments antalgiques repose également sur la prévention et la correction d’éventuels effets indésirables, une évaluation régulière de l’efficacité et des effets indésirables du traitement (idéalement toutes les 24-48 h) permettant une adaptation personnalisée de la prescription. Différents médecins peuvent intervenir au cours de ce processus qui requiert une bonne coordination des acteurs.

En cas de douleur d’origine cancéreuse instable ou difficile à soulager, il convient de réaliser une évaluation approfondie des caractéristiques douloureuses, et de rechercher notamment une composante neuropathique, sous-estimée ou nouvellement apparue ; il faut vérifier si le traitement en cours est adapté et prescrit à posologies adéquates, et refaire un bilan étiologique d’extension de la maladie cancéreuse, en cas de modification récente et/ou rapide de la symptomatologie douloureuse. Il faut aussi s’assurer que les effets indésirables observés (nausées, vomissements, somnolence, arrêt du transit, troubles cognitifs, etc.) sont bien liés au traitement opioïde en cours, et éliminer les autres étiologies potentielles (hypertension intracrânienne, occlusion digestive maligne, hypercalcémie, insuffisance rénale, etc.).

Au cours des 20 dernières années, la rotation des opioïdes est devenue une pratique courante pour optimiser la gestion de la douleur dans de nombreux domaines de la médecine incluant l’oncologie, les soins postopératoires et les soins palliatifs. Ce changement d’opioïde se justifie en cas d’effets indésirables intolérables et/ou incontrôlables tels que nausées, vomissements, constipation, rétention urinaire aiguë, myoclonies, dépression respiratoire, sédation, troubles de fonctions cognitives (y compris hallucinations, cauchemars, agitation). La rotation des opioïdes est également particulièrement utile si le patient devient tolérant à un opioïde donné, développe une hyperalgésie ou ne peut plus atteindre un contrôle suffisant de la douleur. Elle peut être indiquée lors d’un changement de l'état clinique du patient, tel qu’une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique, de la fièvre et d’autres troubles pouvant altérer la pharmacocinétique ou le métabolisme des médicaments opioïdes.

Parfois, seul un changement de voie d’administration de l’opioïde en cours est proposé, pour faciliter le retour à domicile, en cas de changement de situation clinique du patient ou en situation de cachexie terminale.

L’antalgie autocontrôlée par le patient (ou *patient-controlled analgesia* [PCA]) est une technique qui permet au malade de s’auto-administrer à l’aide d’une pompe programmable des doses prédéterminées d’antalgiques par voie parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée). Les principales indications d’antalgie autocontrôlée sont les accès douloureux paroxystiques fréquents, les difficultés à poursuivre un traitement morphinique oral ou transdermique, la voie d’administration devenant impossible ou inadaptée.

Les blocs neurolytiques du système nerveux sympathique peuvent avoir une place précocement dans l’arsenal thérapeutique des douleurs d’origine cancéreuse (pancréas, petit bassin).[[7]](#footnote-8)

En cas de douleurs rebelles persistantes après rotation des opioïdes, ou changement de voie d’administration, voire utilisation de l’antalgie autocontrôlée, on aura recours à des alternatives thérapeutiques. La kétamine, anesthésique à forte dose et antalgique à faible dose, peut être utilisée en association avec les opioïdes forts dans les douleurs cancéreuses rebelles.

Les techniques d’analgésie locorégionale notamment la morphine intrathécale (éventuellement associée aux anesthésiques locaux), le ziconotide[[8]](#footnote-9) en cas d’échec, voire les blocs analgésiques périphériques, pourront être envisagées. Des thérapeutiques radiologiques interventionnelles (neurochirurgicales ou de neurostimulation) à visée curative et/ou palliative antalgique peuvent être proposées. La place respective de ces techniques invasives dans l’arsenal thérapeutique reste à préciser.

Il est fortement recommandé de faire appel à des équipes spécialisées dans le traitement de la douleur, au sein de structures identifiées (notamment les équipes mobiles « douleur » et/ou « soins palliatifs »). Un travail de concertation pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle, avec réflexion collective, doit se mettre en place autour du patient, permettant d’adopter une attitude thérapeutique consensuelle, impliquant le personnel médical (algologues, oncologues, radiothérapeutes, médecins généralistes ou autres spécialistes) et le personnel soignant non médical (infirmiers, psychologues, aides-soignants, cadres de santé, assistantes sociales, etc.). Seront prises en compte toutes les dimensions du syndrome douloureux chronique, à savoir, les dimensions physiologique, psychologique, socio-familiale et spirituelle, dans le respect des règles éthiques. En dépit des recommandations actuellement disponibles sur la prise en charge de la douleur d’origine cancéreuse, certains patients restent insuffisamment soulagés ou bien ressentent des effets indésirables sévères limitant l’augmentation des doses d’opioïdes. Le besoin médical n’est encore que partiellement couvert dans ces situations.

# Comparateurs cliniquement pertinents

## Médicaments

ZORYON est un médicament antalgique indiqué dans le traitement de fond de douleurs d’originecancéreuse d’intensité modérée à sévère, chez des patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d’autres opioïdes de palier 3, en raison d’une efficacité insuffisante et/ou d’effets indésirables excessifs.

ZORYON s’inscrit parmi les médicaments susceptibles d’être choisis dans le cadre d’une rotation d’opioïde chez des patients pour lesquels les douleurs chroniques d’origine cancéreuse deviennent instables ou difficiles à soulager.

**Tableau résumé des antalgiques de palier III utilisés dans les douleurs d’origine cancéreuse**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **NOM (DCI)*****Laboratoire*** | **Indication** | **Date de l’avis** | **SMR / ASMR****Douleurs d’origine cancéreuse** |
| **Morphine** |
| **SKENAN LP gélule**(sulfate de morphine)*Bristol-Myers Squibb***Adulte et enfant de plus de 6 mois** | Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. | 03/06/2015RIRéévaluation mars 2014 | Important dans la prise en charge des douleurs d’origine cancéreuse ou neuropathique persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques |
| **ACTISKENAN gélule**(sulfate de morphine)*Bristol-Myers Squibb***Adulte et l’enfant de plus de 6 mois** |
| **MOSCONTIN comprimé LP**(sulfate de morphine)*Mundipharma***Adulte et enfant de plus de 6 ans** | Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. | 07/09/2016RIRéévaluation mars 2014 | Important dans la prise en charge des 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 neuropathique. |
| **SEVREDOL comprimé** (sulfate de morphine)*Mundipharma***Adulte et enfant de plus de 6 ans** | Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. |
| **ORAMORPH solution buv, cp LP**(sulfate de morphine)*L. Molteni & C. dei F.lli Alitti SpA***Adulte et enfant de plus de 6 mois.** | Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. | 01/12/2010RIRéévaluation mars 2014 | Important |
| **MORPHINE (SULFATE)** **LAVOISIER injectable**(sulfate de morphine)*Chaix et Du Marais***Adulte et enfant** | 1 mg/mlDouleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.50 mg/mlDouleurs 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. | 06/04/2016RIRéévaluation mars 2014 | Important |
| **MORPHINE AGUETTANT** **injectable**(chlorhydrate de morphine)*Aguettant***Adulte et enfant** | 0,1, 1, 10, 20 mg/mlDouleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible40 mg/mlDouleurs 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. | 07/09/2016RIRéévaluation mars 2014 | Important |
| **MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER injectable**(chlorhydrate de morphine)*Chaix et Du Marais***Adulte et enfant** | Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. | 06/04/2016RIRéévaluation mars 2014 | Important |
| **MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN injectable**(chlorhydrate de morphine)*Renaudin***Adulte et enfant** | 1, 10, 20 mg/ml :Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. | 13/06/2018RIRéévaluation mars 2014 | Important dans la prise en charge des 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 neuropathique.. |
| 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. |
| **MORPHINE (CHLORHYDRATE) COOPER injectable**(chlorhydrate de morphine)*Cooper***Adulte et enfant** | Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. | 20/04/2016RIRéévaluation mars 2014 | Important |
| **Oxycodone** |
| **OXYCONTIN LP cp****OXYNORM cp****OXYNORMORO cp**(oxycodone)Mundipharmaet génériques**Adulte** | Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse. | RI30/05/2018 | - important dans la prise en charge des 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 neuropathique. |
| **TARGINACT cp**(oxycodone+naloxone)*Mundipharma***Adulte** | 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. | 7 décembre 2011InscriptionRéévaluation 03/06/2015 | Faible dans l’indication douleurs sévères d’origine cancéreuse - ASMR V - Spécialité non inscriteInsuffisant dans l’indication douleurs sévères non cancéreuses |
| **Hydromorphone** |
| **SOPHIDONE LP** **gélule**(hydromorphone chlorhydrate) *Mundipharma***Adulte et enfant de 7 à 15 ans** | Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts | 30/05/2018RI | **Important** |
| **Fentanyl** |
| **DUROGESIC, dispositif transdermique**et génériques**Adulte et enfant à partir de 2 ans** | Chez l'adulte DUROGESIC est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères, qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. Chez l'enfant DUROGESIC est indiqué dans le traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez les enfants à partir de 2 ans recevant des analgésiques opioïdes. | 08/02/2017RIRéévaluation mars 2014 | Important dans la prise en charge des douleurs d’origine cancéreuse ou neuropathique persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques |
| **Groupe générique du FENTANYL solution Injectable** **(**IV et péridurale)(fentanyl)*Renaudin, Mylan, Teva, Zentiva, Sandoz, Panpharma, Dakota Pharma, Janssen***Adulte** | Le fentanyl est un analgésique central réservé à l'anesthésie de courte, moyenne ou longue durée.Il est utilisé dans les protocoles de neuroleptanalgésie, d'anesthésie générale balancée et d'anesthésie analgésique à doses élevées.Le fentanyl peut également être utilisé : en analgésie post-opératoire exclusivement chez les patients soumis à une surveillance médicale intensive (unité de soins intensifs, salle de réveil) ; par voie péridurale, soit de façon isolée, soit en association aux anesthésiques locaux. | 30/08/2000 | Important |
| 05/09/2001 | Important |
| **Péthidine** |
| **PETHIDINE RENAUDIN** **solution injectable**(péthidine)*Renaudin***Adulte et enfant** | Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible | 18 janvier 2012(réévaluation saisine DSS juin 2011)Réévaluation mars 2014 | Reste Faible |

|  |
| --- |
| **Buprénorphine** |
| **TEMGESIC, cp sublingual, sol. inj**(buprénorphine)*Indivior***Adulte et enfant à partir de 15 ans** | Douleurs intenses, en particulier douleurs post-opératoires, douleurs néoplasiques | 06/12/2017RI | important dans l’indication de l’AMM, excepté dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (principalement la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite) où il reste insuffisant, en dehors d’un traitement de dernier recours des douleurs intenses et/ou rebelles de l’arthrose du genou ou de la hanche et de la lombalgie chronique après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique, recommandés dans ces indications où il reste important. |
| **Nalbuphine** |
| **NALBUPHINE MYLAN****NALBUPHINE RENAUDIN****NALBUPHINE SERB****solution injectable**(nalbuphine)**Adulte et enfant de 18 mois à 15 ans** | Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. | Réévaluation mars 2014 | important dans l’indication de l’AMM, excepté dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques (principalement la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite) où il reste insuffisant, en dehors d’un traitement de dernier recours des douleurs intenses et/ou rebelles de l’arthrose du genou ou de la hanche et de la lombalgie chronique après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique, recommandés dans ces indications où il reste important. |
| **Tapentadol** |
| **PALEXIA LP comprimé**(tapentadol)*Grünenthal***Adulte** | Douleurs chroniques sévères de l’adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes**Non inscrit** | Inscription 25 juin 2014Réévaluation 07/06/2017 | * faible dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l’adulte d’origine cancéreuse, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes, à l’exception des douleurs d’origine cancéreuse rebelles
* insuffisant dans le traitement des douleurs chroniques sévères non cancéreuses, non neuropathiques de l’adulte qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.
 |

RI : Renouvellement d’inscription - **Réévaluation du SMR des spécialités à base d’opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques du 19 mars 2014** (ACTISKENAN, MORPHINE AGUETTANT, MORPHINE COOPER, MORPHINE LAVOISIER, MORPHINE RENAUDIN, MOSCONTIN, ORAMORPH, NALBUPHINE AGUETTANT, NALBUPHINE MYLAN, NALBUPHINE RENAUDIN, NALBUPHINE SERB, PETHIDINE RENAUDIN, SEVREDOL, SKENAN LP, TEMGESIC).

## Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

* Conclusion

D’après les données du RCP de ZORYON, ses comparateurs cliniquement pertinents sont les opioïdes forts utilisés dans la prise en charge des douleurs d’intensité modérée à sévère d’origine cancéreuse dans le cadre de la rotation des antalgiques de palier III.

Le RCP du produit mentionne la possible conversion de la méthadone vers d’autres opioïdes.

# Informations sur le médicament àu niveau international

Des AMM ont été octroyées à la méthadone en tant qu’analgésique au niveau international :

* USA (1947) - douleur sévère justifiant un traitement opioïde quotidien continu sur le long terme lorsque les alternatives ne conviennent pas
* Canada - METADOL (chlorhydrate de méthadone) indiqué dans le soulagement de la douleur dont l’intensité justifie la prise d’un traitement opioïde quotidien continu sur le long terme, qui répond aux opioïdes, lorsque les autres traitements ne conviennent pas

METADOL n’est pas indiqué comme analgésique à prendre selon les besoins.

* Royaume-Uni - analgésique d’utilisation orale des douleurs modérées à sévères
* Italie - Syndromes douloureux sévères chez les patients ne répondant plus à un traitement séquentiel par des analgésiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des opioïdes faibles
* Irlande (1995) - douleurs sévères, notamment du cancer
* Espagne (1997) - douleurs sévères
* Suisse

On ne dispose pas des données sur la prise en charge de la méthadone à l’international.

# Analyse des données disponibles

Le dossier d’enregistrement du produit dans l’indication comportait dix études évaluant le traitement par méthadone en première ligne ; cinq de ces études, dont l’étude Bruera (2004), ont été retenues dans la revue Cochrane relative à l’efficacité et la tolérance de la méthadone dans la douleur d’origine cancéreuse, publiée en 2017. Cette revue systématique, issue d’une recherche bibliographique interne, sera brièvement décrite.

Le dossier comportait également 16 études prospectives et 5 études rétrospectives, non comparatives, publiées entre 1995 et 2013, évaluant l’utilisation de la méthadone dans le cadre d’une rotation d’opioïde. La plupart des études évaluaient l’instauration de la méthadone après arrêt de l’opioïde antérieur, sans chevauchement, le plus souvent avec une dose fractionnée en trois prises par jour et une dose de secours de 1/10 à 1/6 de la dose des 24 heures. Dans trois autres études, réalisées avec un relai immédiat, la méthadone était administrée à la demande et non pas à heure fixe ; un ratio de conversion Morphine : Méthadone de 10 : 1 à 12 : 1 était utilisé sans dépasser une prise unitaire de 30 mg. Lorsqu’un équilibre était atteint, la dose des 24 heures était répartie en trois prises par jour. Seules deux études évaluaient un relai avec un chevauchement du médicament antérieur à dose progressivement réduite sur 3 jours.

Enfin, une étude portant sur 42 patients, publiée par Moksnes en 2011, a comparé le relai avec chevauchement sur trois jours versus le relai immédiat (arrêt de l’opioïde antérieur et administration de méthadone toutes les 8 h avec une dose de secours de 1/6 de la dose journalière).

Seules trois études ont évalué le passage de la méthadone vers un autre opioïde.

Malgré l’absence de groupe comparateur, la constance et la taille de l’effet antalgique rapporté dans ces études plaident en faveur de l’efficacité de la méthadone.

A l’appui de sa demande d’inscription sécurité sociale et collectivités le laboratoire a fourni les résultats d’une étude de supériorité, randomisée, ouverte[[9]](#footnote-10), réalisée en France, ayant comparé deux protocoles d’instauration d’un traitement par ZORYON dans le cadre d’une rotation d’opioïde :

* posologie autocontrôlée par le patient sans chevauchement avec l’opioïde utilisé avant inclusion
* posologie fixe avec chevauchement avec le traitement opioïde antérieur (changement progressif).

## Efficacité

### Etude EQUIMETH2

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Etude EQUIMETH2** |
| **Type d’étude** | Etude de supériorité, randomisée, réalisée en ouvert  |
| **Date de réalisation et durée**  | Du 05/01/2012 au 06/05/201418 centres en France |
| **Objectif principal** | Comparer les effets cliniques (succès/échec) de deux méthodes de titration de la méthadone chez des patients ayant des douleurs d’origine cancéreuse non soulagées ou avec des effets indésirables intolérables avec un traitement opioïde de palier III. |
| **METHODE** |
| **Critères de sélection** | Principaux critères d’inclusion : * Patient adulte de plus de 18 ans
* Ayant un cancer, traité par chimiothérapie ou non, hospitalisé ou nécessitant une hospitalisation.
* Ayant des douleurs nociceptives ou mixtes traitées et insuffisamment soulagées par des opioïdes de palier III (morphine, oxycodone, fentanyl transdermique, hydromorphone) avec un score d'échelle numérique de la douleur ≥ 5 ou ayant des effets indésirables intolérables avec des opioïdes de niveau 3.

Principaux critères de non inclusion :* Patient ayant un cancer en phase terminale (espérance de vie < 2 mois) selon le jugement de l’investigateur.
* Traité avec un médicament pouvant entraîner une interaction avec la méthadone, comme les anti-arythmiques (Ia ou III), l’érythromycine, la spiramycine, la vincamine.
* Atteint d’une insuffisance respiratoire décompensée ou d’une maladie hépatique grave.
* Allongement de l'intervalle QT à l’ECG.
* Recevant un traitement concomitant par un médicament agoniste-antagoniste de type morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine), par le sultopride, ou par un antagoniste morphinique (naltrexone).
* Traité par radiothérapie analgésique dans les 15 jours précédant l'inclusion.
* Insuffisance respiratoire décompensée ou maladie hépatique grave
 |
| **Produits étudiés** | Les patients ont été hospitalisés pendant la phase de titration (J2-J7), puis traités en hospitalisation ou en ambulatoire pendant une période maximale de 56 jours. Groupe A : posologie de méthadone contrôlée par le patient sans chevauchement avec le traitement opioïde antérieur. Le titrage contrôlé par le patient était effectué sous la supervision de l’investigateur**:*** La posologie de l'opioïde à arrêter était convertie en équivalent morphine orale (OME) selon la table d’équiantalgie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception
* Arrêt de l’opioïde précédent et administration de méthadone « à la demande » jusqu'à stabilisation de la posologie entre J4 et J6.
* La première dose unitaire correspondait à 10% de l'OME par 24h sans dépasser 30 mg par prise.
* Après une 1e dose, une 2e dose pouvait être administrée après un délai de 1h en cas de douleur persistante sans dépasser 6 prises/j.
* Une évaluation quotidienne était nécessaire : si le patient avait pris plus de 3 doses/ 24 h, la dose unitaire était augmentée de 30 à 50 % et pouvait alors dépasser 30 mg.
* A partir de J6, il était possible de prendre 2 doses/j en cas de posologie stable depuis 48 h. La dose totale des 48 h, divisée par 4, sera administrée toutes les 12 h. De plus, en cas de nécessité, une interdose fixée au 1/6e de la dose fixe des 24 h pouvait être administrée sans dépasser 6 doses/j.
* Groupe B : posologie fixe de méthadone avec chevauchement avec le traitement opioïde antérieur. Cette méthode est basée sur un changement progressif pour éviter le syndrome de sevrage quand l’opioïde précédent est interrompu :
* La posologie de l'opioïde à arrêter était convertie en OME selon la table d’équiantalgie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception
* ratio 4/1 pour les patients recevant 30 mg à 90 mg d'OME par jour,
* ratio 6/1 pour les patients recevant 91 mg à 300 mg d'OME par jour,
* ratio 8/1 pour les patients recevant plus de 300 mg d’OME par jour.
	+ Répartition la posologie de méthadone en 3 prises orales sur une période de 24h sans dépasser 30 mg par prise.
	+ Réduction de 50% de la posologie de l'opioïde précédent au moment du changement, puis à nouveau le lendemain. Les deux opioïdes se chevauchaient pendant 2 jours.
	+ Évaluation du risque de surdosage à J4-J5, en mettant l’accent sur la somnolence et la dépression respiratoire. Adaptation de la posologie de méthadone selon la qualité du soulagement de la douleur et de la tolérance, maintien des 3 prises par jour.
	+ Le patient pouvait prendre 3 doses supplémentaires de 5 mg de méthadone, en cas de récurrence de la douleur entre J1 à J3.
 |
| **Critère de jugement principal** | Taux de réussite/échec associé au changement vers la méthadone à J4Le succès était défini comme un soulagement adéquat de la douleur à J4 **et** l’absence de surdosage\* entre J1 et J4. Le soulagement adéquat de la douleur était un critère composite comprenant :* une diminution d'au moins 2 points du score à l’échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur allant de 0 (aucune douleur) à 10 (douleur inacceptable) observée à J4 par rapport à l’inclusion,
* et un score EVA < 5 pendant 2 jours consécutifs (entre J1 et J4).

\*Un épisode de surdosage était défini par un score à l’échelle de Rudkin[[10]](#footnote-11) ≥ 3 et une fréquence respiratoire < 8 respirations/min. |
| **Critères de jugement secondaires** | Plusieurs critères secondaires ont été évalués sans hiérarchisation :* Soulagement de la douleur : scores EVA à J14, J21, J28, J42, J56 ; questionnaire BPI (*brief pain inventory*), pourcentage de patients avec un soulagement adéquat de la douleur, délai nécessaire pour obtenir un soulagement adéquat de la douleur.
* Administration de la méthadone : posologies moyennes, accès de douleur, interdoses et nombre d'ajustements posologiques (entre J1 et J6) dans le groupe A, doses supplémentaires (entre J1 et J3) dans le groupe B, médicaments adjuvants et médicaments de secours.
* Score de Rudkin moyen
* Qualité de vie (EORTC QLQ-C30 : *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30*) à J56.
* Opinion du prescripteur sur la commodité de l’instauration du traitement par méthadone.
* Tolérance de la méthadone : effets indésirables, score de Handelsman (syndrome de sevrage), syndrome de sevrage, modification de l'intervalle QT.
 |
| **Taille de l’échantillon**  | La taille de l'échantillon de 161 patients a été calculée en supposant un taux de réussite de 85% dans le groupe A et de 65% dans le groupe B et en supposant que 10% des patients éligibles ne seront pas randomisés.Test du chi2, α = 0,05, β = 80%  |
| **Population d’analyse des résultats** | Trois populations ont été analysées :* Population en intention de traiter (ITTmodifiée) : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de méthadone et ayant un score de douleur à l’inclusion
* Population *per protocole* (PP) : patients sans violation majeure au protocole
* Population de tolérance : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de méthadone
 |

**Résultats** **:**

* Effectifs

Au total, 146 patients ont été randomisés.

* Caractéristiques des patients à l’inclusion

Les patients avaient un âge moyen de 57,5 ans (± 11 ans) (21 à 87 ans).

Les localisations primitives du cancer les plus fréquentes étaient : poumon (21%), sein (13%), ORL (16%), pancréas (13%). Le cancer était nouvellement diagnostiqué dans 60% des cas, métastatique dans 75% des cas.

Le temps écoulé médian depuis le diagnostic était de 2 ans (0,1-22 ans).

Les scores ECOG[[11]](#footnote-12) les plus fréquents étaient de 2 (36% groupe A et 32% groupe B) ou de 3 (respectivement 33% et 36%). La douleur était de type mixte (nociceptif/neuropathique) dans 84% des cas ; le score moyen de la douleur avant la randomisation était de 5,61 dans le groupe A et 6,24 dans le groupe B. La douleur avait été diagnostiquée depuis 334 jours en médiane.

Au total, 85,4% des patients ont eu des épisodes de douleur paroxystique.

Seuls 70% des patients avaient antérieurement reçu dans les 12 derniers mois un opioïde de palier III ; ces patients avaient bénéficié d’au moins une rotation d’opioïde avant lors inclusion dans l’étude. Pour 30% des patients, le traitement par méthadone instauré après inclusion était une première rotation d'opioïde.

Tous les patients étaient traités à l’inclusion par au moins un opioïde de niveau 3 : l'oxycodone (51,4%), le fentanyl (19,4%), la morphine (18,8%), l'hydromorphone (9%) et le sufentanil (1,4%, 2 cas). Les patients ont reçu la méthadone en troisième intention (71%) ou en deuxième intention (29%). Les raisons du changement pour la méthadone étaient une efficacité insuffisante (56,3%), des effets indésirables (6,3%) ou les 2 raisons associées (37,5%).

* Résultats sur le critère de jugement principal

Deux patients n’ayant pas reçu de méthadone ont été exclus de l’analyse ; 144/146 patients ont été inclus dans une analyse en ITTmodifiée.

Aucune différence statistique n’a été mise en évidence entre les deux protocoles de titration de la méthadone sur le critère de jugement principal (cf. tableau 2).

**Tableau 2. Résultats sur le critère principal composite**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **N (%)** | **Critère** | **Groupe A - SAG****N = 71** | **Groupe B - 3DS****N=73** | ***P*** |
| **Succès à J4 [IC95%]** | **1+2+3** | **28 (39,4%) [28,9 ; 51,1]** | **34 (46,6%) [35,6 ; 57,9]** | **0,387** |
| Diminution ≥ 2 de l’EVA J1-J4 | 1 | 39 (54,9) | 45 (61,6) |  |
| EVA < 5 pendant 2 jours | 2 | 47 (66,2) | 53 (72,6) |  |
| Soulagement adéquat de la douleur | 1+2 | 29 (40,8) | 36 (49,3) |  |
| Pas de signe de surdosage | 3 | 66 (93,0) | 67 (91,8) |  |

Le pourcentage d’arrêts de traitement a été de 58,2% (85/146). Les raisons principales d’arrêt ont été :

* événements indésirables 36,6% (groupe A), 50,0% (groupe B)
* manque d’efficacité 12,2% vs 0%
* autres 39% vs 27,3% (progression de la maladie 56,3% vs 58,3% ; décision de l’investigateur 18,8% vs 25%).

Au moins une déviation majeure au protocole a été observée respectivement chez 32,4% et 65,8% des patients. La plus fréquente déviation observée a été l’adaptation de la posologie effectuée au cours de la journée (31,0% versus 60,3% des patients) : 22 patients du groupe A (52 déviations), 44 patients du groupe B (69 déviations).

* Résultats sur les critères de jugement secondaires

Aucune différence n’a été mise en évidence entre les deux groupes sur les critères secondaires.

### Revue Cochrane de 2017[[12]](#footnote-13)

La revue systématique de la littérature Cochrane, réalisée en 2017, avait pour objectif d’évaluer l’efficacité et la tolérance de la méthadone dans la prise en charge des douleurs d’origine cancéreuse chez l’adulte et l’enfant.

La recherche a porté sur les études contrôlées randomisées comparant la méthadone (toute formulation et par toute voie) à des comparateurs actifs ou à un placebo, réalisées chez des patients ayant des douleurs d’origine cancéreuse (à partir des bases de données CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL et clinicaltrials.gov, jusqu'en mai 2016) ; une vérification des listes de références dans les articles pertinents a été effectuée.

Après avoir réexaminé la version actualisée de 2007 de cette revue, cinq études précédemment retenues ont été exclues. Une nouvelle étude a été identifiée.

La revue a inclus au total six études cliniques ayant évalué 388 patients. Aucune étude réalisée chez l’enfant n’a été identifiée.

La synthèse des résultats des études retenues n’a pas été réalisable du fait de la diversité des méthodologies utilisées et des comparaisons effectuées.

Une seule étude (103 participants) a spécifiquement rapporté un pourcentage de participants ayant un niveau donné de soulagement de la douleur ; une réduction d’au moins 20% du score de douleur a été rapportée chez 76% des patients du groupe morphine et 75% de ceux du groupe méthadone suggérant une efficacité semblable de la méthadone à celle de la morphine. En utilisant le critère "pas plus qu'une douleur légère", l’efficacité de la méthadone était semblable à celle de la morphine ; en termes de tolérance, la qualité des données a été jugée très faible.

La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables avec la méthadone ont été rares (12/202) comme dans les autres groupes. Les décès ont été également rares, sauf dans une étude où la majorité des patients sont décédés, quel que soit le groupe de traitement. Concernant les événements indésirables spécifiques, la somnolence était plus fréquente sous méthadone que sous morphine, la sécheresse buccale plus fréquente avec la morphine qu'avec la méthadone. Aucune des études n’a rapporté d’effets sur l’appétit.

La qualité des preuves a été jugée faible en raison de l’insuffisance des données et des risques de biais.

Il n'y avait pas de données sur l'utilisation de la méthadone chez les enfants.

Les auteurs ont conclu que sur la base de données de faible qualité, les bénéfices analgésiques observés avec la méthadone sont semblables à ceux apportés par la morphine. Le médicament peut jouer un rôle dans la prise en charge des patients adultes ayant des douleurs d’origine cancéreuse ; la prise en charge des patients à l’aide d’opioïdes tels que la morphine et le fentanyl est cependant plus aisée.

## Qualité de vie

Sans objet.

## Tolérance

### Données issues de l’étude clinique

Dans l’étude EQUIMETH2, la durée médiane d’exposition à la méthadone a été de 35 jours (1-59).

Au total, 98% des patients ont eu au moins un événement indésirable (EI) ; 84% d’entre eux ont eu des EI reliés au traitement. Des EI graves ont été rapportés chez 58% des patients, reliés au traitement dans 25,4% (groupe A) et 32,9% (groupe B) des cas.

Le pourcentage d’arrêts de traitement pour EI a été de de 26,8 et 37%. Les EI reliés au traitement ont entraîné l’arrêt dans 5,6% (groupe A) et 13,7% (groupe B) des cas.

Le surdosage a été la raison la plus fréquente d’arrêt de traitement. Au total, 19 cas de surdosage ont été rapportés : 10 dans le groupe A (14%) et 9 dans le groupe B (12%), dans les quatre premiers jours dans 11 cas. Seize surdosages ont été qualifiés de graves et reliés au traitement dans 8 cas ; la naloxone a été administrée chez 9 patients : 5 (groupe A) et 4 (groupe B). Ces surdosages ont entraîné l’arrêt de la méthadone dans 9 cas : 3 (groupe A), 6 (groupe B). Une augmentation moyenne de l’intervalle QT à l’ECG a été observée chez 1,8% des patients dans les deux groupes ; un intervalle QTc > 500 ms a été observé chez 4 patients. Vingt-six décès ont été rapportés au cours de l’étude ; deux décès, rapportés dans le groupe A, ont été considérés comme liés au traitement (une insuffisance respiratoire et un arrêt cardiaque).

La somnolence a été l’EI relié au traitement le plus fréquemment rapporté, respectivement chez 49,3% et 47% des patients. La constipation était rapportée chez 18% des patients, les vomissements chez 17%, l’état confusionnel chez 16%, les nausées et l’hyperhidrose chez 13% des patients, les myoclonies (11%).

### Données issues de la pharmacovigilance et de la littérature

Le laboratoire dispose de données de pharmacovigilance relatives à l’utilisation hors AMM de la méthadone AP-HP. Entre le début de la commercialisation du produit en 1995 et le 31 décembre 2018, 146 utilisations dans la prise en charge de la douleur ont été déclarées au laboratoire Bouchara Recordati ; 12 cas graves dont 6 cas de surdosage (un cas d’issue fatale) et 2 cas de pharmacodépendance ont été notifiés.

L’analyse récente[[13]](#footnote-14) des données d’une étude rétrospective américaine, réalisée à partir des événements indésirables déclarés auprès du système de pharmacovigilance de la FDA entre janvier 2004 et mars 2019, plaide en faveur d’une surveillance de la glycémie chez les patients traités par tramadol ou par méthadone ; l’utilisation de ces médicaments seraient associée à la survenue d’hypoglycémies.

### Données issues du RCP

Les risques majeurs de ZORYON sont la dépression respiratoire et les troubles du système nerveux central (somnolence, confusion, etc.). Bien que ces risques puissent survenir avec tout opioïde, la probabilité de survenue est élevée et maximale quelques jours après l’instauration du traitement pour la méthadone. Ces risques peuvent également être augmentés par les traitements concomitants.

« Mises en garde spéciales

Des dépendances physique et psychique peuvent apparaitre au cours d’un traitement par méthadone.

L’arrêt brutal du traitement peut entraîner un syndrome de sevrage. L'apparition de ce syndrome de sevrage sera évitée par une diminution progressive des doses.

La méthadone est un stupéfiant qui peut donner lieu à un mésusage et un usage abusif chez des personnes à risque. L'usage détourné peut entraîner des effets indésirables graves pouvant être fatals.

La dose létale de la méthadone est de l’ordre de 1 mg/kg pour les enfants et les personnes naïves ou peu dépendantes aux opioïdes.

Des cas d’allongement de l’intervalle QT et des torsades de pointe ont été rapportés au cours de traitements par la méthadone, principalement pour des posologies élevées (> 120 mg/j). La méthadone doit être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et ECG. La surveillance ECG doit être réalisée chez tous les patients avant l’instauration de la méthadone, avec un autre test ECG à la stabilisation de la posologie.

La surveillance de l’ECG doit être poursuivie tout au long du traitement, et en particulier après chaque augmentation de posologie ou chez les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT.

Dépression du SNC

La surveillance et l’évaluation des patients pendant la première semaine sont primordiales. En effet lors de l’administration de méthadone, l’état d’équilibre est obtenu tardivement, avec en particulier un risque d’augmentation de la concentration plasmatique entre le 4ème et le 6ème jour, d’où une vigilance clinique accrue pendant cette période. »

### Plan de gestion des risques (PGR)

Les risques décrits dans le plan de gestion des risques des spécialités ZORYON sont les suivants :

|  |  |
| --- | --- |
| Risques identifiés importants | Surdosage ; torsades de pointe/allongement du QT ; dépression respiratoire |
| Risques potentiels importants | Intoxication accidentelle (pédiatrique et population naïve) ; mésusage (sniff, injection) ; indication hors-AMM (population, conditions d’utilisation, conditions de prescription et de dispensation) ; diversion (trafic) ; abus/dépendance, syndrome de sevrage, effets sédatifs |
| Informations manquantes | Patients âgésPatients avec une insuffisance hépatique et/ou rénaleUtilisation au long cours de méthadone |

Les risques de surdosage, de torsade de pointe, d’intoxication accidentelle (enfant et sujet naïf) et l’utilisation hors-AMM font l’objet de mesures additionnelles de réduction des risques avec notamment la mise à disposition de matériel pédagogique pour les prescripteurs, les professionnels de santé, les patients et l’entourage du patient validées par l’ANSM.

## Données d’utilisation

Le laboratoire n’a pas fourni de données sur l’utilisation hors AMM de la méthadone dans la prise en charge des patients ayant des douleurs d’origine cancéreuse.

## Résumé & discussion

La méthadone est un analgésique opioïde utilisé et recommandé depuis de nombreuses années dans la prise en charge de patients ayant des douleurs d’origine cancéreuse, notamment dans le cadre de rotation d’opioïde.

Une revue de la littérature Cochrane actualisée en 2017 a mis en évidence le nombre limité d’études contrôlées randomisées ayant évalué l’efficacité de la méthadone versus traitement actif dans la douleur d’origine cancéreuse. Aucune méta-analyse n’a pu être réalisée. Sur la base de données de faible qualité, les auteurs ont conclu que les bénéfices analgésiques observés avec la méthadone étaient semblables à ceux apportés par la morphine et que le médicament pouvait jouer un rôle dans la prise en charge des patients adultes ayant des douleurs d’origine cancéreuse.[[14]](#footnote-15)

Les données des études évaluant les différentes méthodes de conversion des opioïdes dans les douleurs d’origine cancéreuse faisant appel à la méthadone plaident en faveur de l’efficacité antalgique de la méthadone mais ont montré une hétérogénéité en termes de ratios d'opioïdes et de modalités de rotation.

Une revue de la littérature[[15]](#footnote-16) sur les ratios de conversion des opioïdes dans le traitement des douleurs d’origine cancéreuse a étudié le ratio de conversion méthadone orale/morphine orale à partir d’une vingtaine d’études publiées et n’a pas permis d’établir un ratio de conversion entre morphine et méthadone. La valeur de ce ratio est très variable et semble dépendre de plusieurs facteurs notamment la dose de morphine antérieure, la raison du changement et du sens dans lequel est effectué ce changement (Morphine vers Méthadone, ou Méthadone vers Morphine). Bien que l’utilisation des tables d’équianalgésie soit recommandée, le praticien doit être conscient des limites de cette approche et peut décider des alternatives possibles sur la base des dernières données.[[16]](#footnote-17)

L’étude EQUIMETH2 de supériorité, ouverte, a évalué deux protocoles de titration de la méthadone dans le cadre d’une rotation d’opioïde chez des patients ayant des douleurs d’origine cancéreuse. Le succès du changement d’opioïde vers la méthadone à J4 (critère de jugement principal) était défini selon un critère binaire incluant un soulagement adéquat de la douleur et une absence de surdosage. Aucune différence statistique n’a été mise en évidence entre les deux méthodes d’instauration du traitement avec un pourcentage de succès d’environ 40%. Ces deux protocoles d’instauration du traitement sont mentionnés, à titre indicatif, dans le chapitre Pharmacodynamie du RCP ; des protocoles alternatifs peuvent être utilisés.

Le dossier déposé par le laboratoire ne comporte pas d’étude d’efficacité contrôlée versus comparateur actif, réalisée dans le cadre d’une rotation d’opioïde.

Aucune donnée clinique n’a été versée au dossier concernant les patients âgés de 15 à 18 ans susceptibles de recevoir le traitement.

Les risques majeurs d’un traitement par ZORYON sont la dépression respiratoire et les troubles du système nerveux central (somnolence, confusion, etc.). Bien que ces risques puissent survenir avec tout opioïde, la probabilité de survenue est élevée et maximale quelques jours après l’instauration du traitement pour la méthadone. Ces risques peuvent également être augmentés par les traitements concomitants (cf. interactions médicamenteuses). Le traitement doit être administré avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et ECG, compte tenu des cas d’allongement de l’intervalle QT et de torsades de pointe rapportés au cours du traitement.

Compte tenu des données cliniques d’efficacité et de tolérance de ZORYON, l’impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des patients concernés par l’indication du produit n’est à ce jour pas démontré.En conséquence, ZORYON n’apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical partiellement couvert chez les patients qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d’autres opioïdes de palier III, en raison d’une efficacité insuffisante et/ou d’effets indésirables excessifs.

## Programme d’études

Dans le cadre du PGR, l’ANSM a recommandé de mettre en place une étude de cohorte prospective évaluant les protocoles de titration utilisés lors de l’instauration d’un traitement par ZORYON, l'efficacité et la tolérance du traitement chez des patients ayant des douleurs d’origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère, non soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier III.

Le protocole de cette étude devra être approuvé par l’ANSM à la fin de l’année 2019.

# Place dans la stratégie thérapeutique[[17]](#footnote-18),[[18]](#footnote-19),[[19]](#footnote-20),[[20]](#footnote-21)

La méthadone est utilisée hors AMM depuis de nombreuses années dans la prise en charge de patients ayant des douleurs chroniques d’origine cancéreuse. Un traitement par ZORYON pourra être instauré chez ces patients à l’occasion d’une rotation d’opioïde de palier III.

La pharmacodynamie et la pharmacocinétique des différents opioïdes, les comorbidités et co-médications du patient et le cadre de prise en charge sont des éléments à considérer lors du changement d’antalgique de palier III. Les modalités d’administration du nouvel antalgique doivent prendre en compte le motif du changement (inefficacité ou intolérance), la pharmacocinétique de la molécule, l’état métabolique du patient et les éventuelles interactions médicamenteuses.

Les caractéristiques pharmacocinétiques et les données de tolérance de la méthadone incitent à la prudence lors de l’instauration du traitement ; cette instauration sera effectuée en milieu hospitalier par une équipe spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs et expérimentée dans l’utilisation du produit. D’autres antalgiques de palier III semblent de maniement plus aisé dans la prise en charge de patients nécessitant une rotation d’opioïde.

Il n’y a pas de consensus concernant les protocoles de conversion d’un traitement antalgique opioïde vers la méthadone ; le choix du protocole à utiliser lors de l’instauration du traitement est laissé à l’appréciation de l’équipe hospitalière. Face à des douleurs instables, des interdoses sont utilisées ; la dose quotidienne totale administrée est fractionnée sur 24 heures.

Seuls les cliniciens familiarisés avec le profil de tolérance du produit, prêts à éduquer leurs patients et à les suivre de près (évaluation du risque d’allongement du QT, monitorage ECG) doivent prescrire la méthadone dans son indication antalgique.

Un suivi rapproché du patient et une réévaluation périodique et pluridisciplinaire de la pertinence de la prescription sont nécessaires sous traitement opioïde ; la situation clinique du patient devra faire l’objet d’évaluations régulières attentives et conjointes entre le médecin algologue ou formé aux soins palliatifs et l’oncologue.

En cas de nécessité, le passage de la méthadone aux autres opioïdes est possible en tenant compte des caractéristiques cinétiques du produit.

# Conclusions de la Commission

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

## Service Médical Rendu

**◗** Les douleurs chroniques d’originecancéreuse d’intensité modérée à sévère non contrôlées retentissent de façon majeure sur la qualité de vie du patient en limitant ses activités quotidiennes et en altérant de façon notable l’appétit, le sommeil, l’humeur et les relations sociales**.**

**◗** Les spécialités ZORYON entrent dans le cadre d’un traitement symptomatique.

**◗** Leur rapport efficacité/effets indésirables est important dans l’indication.

**◗** Les alternatives thérapeutiques sont les antalgiques de palier III utilisés dans le cadre d’une rotation d’opioïde.

**◗** ZORYON est une option thérapeutique non invasive supplémentaire dans le traitement de fond des douleurs d’intensité modérée à sévère chez les patients non soulagés de façon adéquate par d’autres opioïdes de palier III.

Intérêt de Santé Publique :

Compte tenu :

* de la répercussion psychosociale importante des douleurs d’origine cancéreuse instables ou difficiles à soulager,
* de la faible prévalence de ces douleurs,
* du besoin médical partiellement couvert dans ces situations,
* de l’absence de réponse supplémentaire apportée au besoin médical chez les patients insuffisamment soulagés ou qui ressentent des effets indésirables sévères limitant l’augmentation des doses d’opioïdes,
* et de l’absence d’impact démontré sur l’organisation des soins,

ZORYON n’est pas susceptible d’avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de l’ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZORYON est important dans l’indication de l’AMM.**

**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 l’indication et aux posologies de l’AMM.**

* Taux de remboursement proposé : 65 %

## Amélioration du Service Médical Rendu

**Prenant en compte :**

* **les propriétés analgésiques connues de la méthadone et les données cliniques qui plaident en faveur de l’efficacité du produit dans la prise en charge des douleurs d’origine cancéreuse chez les patients qui nécessitent une rotation d’opioïde de palier III,**
* **l’impact potentiel de cet antalgique opioïde, indiqué dans la pharmacodépendance majeure aux opiacés, sur le parcours de soins ou de vie de ces patients,**
* **l’absence de données cliniques permettant de conclure à la supériorité de la méthadone en termes d’efficacité et/ou de tolérance par rapport aux autres antalgiques utilisés dans le cadre d’une rotation d’opioïde de palier III et,**
* **la nécessité d’une prise en charge hospitalière pour l’instauration du produit et d’un suivi rapproché du patient par un médecin expérimenté dans l’utilisation de la méthadone,**

**La Commission considère que ZORYON n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la douleur chronique d’origine cancéreuse non soulagée de façon adéquate par d’autres opioïdes de palier III.**

## Population cible

La prévalence totale des cancers en France était estimée à 3,8 millions de personnes en 2017.[[21]](#footnote-22)

D’après les données de l’enquête VICAN5 sur les conditions de vie cinq ans après un diagnostic de cancer, pilotée par l’Institut national du cancer (INCa)[[22]](#footnote-23), réalisée en 2015 auprès de personnes vivant en France métropolitaine ayant eu un diagnostic de cancer en 2010, 73 % ont déclaré avoir ressenti des sensations douloureuses dans les 15 derniers jours, survenues il y a plus de 6 mois pour 78% d’entre eux ; 73% avaient consulté un médecin à ce sujet. Cette chronicisation est encore plus importante chez ceux dont la composante neuropathique avait été détectée. Le recours à des consultations médicales spécialisées dans le traitement de la douleur ne concernait que 19% des patients de l’enquête. La prescription annuelle d’antalgiques (extractions réalisées à partir du SNIIRAM) reste significative sur toute la période d’observation (cinq années après le diagnostic). La prescription annuelle de palier II varie entre 21% et 50% sur la période ; l’accès au palier III reste limité avec une prescription annuelle entre 3% et 6,5%.

Une étude prospective nationale publiée en 2017[[23]](#footnote-24) avait été réalisée dans les unités d’oncologie de 12 établissements français. Parmi les 1885 patients ambulatoires ayant consulté dans les 2 semaines précédentes pour un traitement anticancéreux sollicités pour participer à l’étude, 1805 avaient été inclus. La prévalence totale des douleurs chroniques était de 28,2% (95% CI: 26,3-30,5), (entre 22,5% et 35,4%). Des caractéristiques neuropathiques étaient présentes dans 20,9% des cas, avec une prévalence de 2,9% à 9,7%.

873/1285 patients avaient été vus au moins une fois à 3 ou 6 mois ; les incidences des douleurs chroniques sur 6 mois variaient de 13 à 28% avec une proportion de douleurs neuropathiques de 20%. Seulement 7,3% de ces patients douloureux auraient rencontré un médecin algologue.

Aucune étude épidémiologique récente ne permet actuellement de vérifier ces données qui ont possiblement évolué eu égard à l’évolution des traitements à visée carcinologique et des traitements à visée antalgique.

D’après les données d’un rapport ANSM daté de février 2019[[24]](#footnote-25), en 2017, la consommation des antalgiques opioïdes forts représente 2% de la consommation totale d’antalgiques en France, celle des antalgiques opioïdes faibles est de 20%. En 2015, 9 966 944 français (17%) ont reçu un antalgique opioïde sur prescription.

Selon l’analyse des chiffres de vente et des données de l’Assurance maladie sur les antalgiques opioïdes forts, sur 444 questionnaires recueillis, les antalgiques stupéfiants les plus cités en 2017 sont la morphine (37,3%), l’oxycodone (31,9%), le fentanyl transdermique (26,5%) et le fentanyl à action rapide (3,7%). La douleur traitée est chronique (62,2%), aiguë (21,6%) ou les deux (1,8%). L’indication est rhumatologique (36,5%), cancérologique (30,3%), autres (douleurs post-opératoires, amputation, plaies, ulcères) (19,9%), neurologique (11,7%), substitution aux opioïdes (1,6%). Le prescripteur est majoritairement un médecin généraliste (81,3%), plus rarement un cancérologue (5,4%), un rhumatologue (2%), un pneumologue (1,4%), un chirurgien (1,1%) et un anesthésiste (1,1%).

L’analyse des dispensations de la méthadone en ville à partir de la base de données Medic’AM/Ameli et celle du GIE GERS Officine indique un nombre d’unités communes de dispensation (UCD) dispensées ou remboursées dans les officines qui varie de 13,5 millions à 14,3 millions. La majorité des prescriptions sont effectuées par des prescripteurs exerçant en libéral.

L’analyse des dispensations hospitalières à partir des données du GIE GERS indique un nombre d’UCD dispensées dans les services hospitaliers d’un peu plus de 8,4 millions en moyenne pour la méthadone. D’après la base de données HospiWard, la méthadone est principalement dispensée ou consommée dans les services d’addictologie ou de toxicologie (40% des UCD), en médecine carcérale (15% à 19%) et dans les services de psychiatrie (8% à 15%) et d’imagerie et exploration médicale (4%). A titre indicatif, le nombre d’UCD dispensées dans les services hospitaliers pour les spécialités SOPHIDONE (hydromorphone) indiquées dans le « Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts » est de 88 690 : services de gérontologie (26%), services d’oncologie (19%).

Selon l’Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS-Health auprès d’un panel de médecins libéraux en France métropolitaine et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel Printemps 2019), le nombre de prescriptions des spécialités à base de méthadone est estimé à 453 957 ; dans la grande majorité des cas, ces prescriptions sont effectuées dans le cadre de traitements de substitution aux opiacés. Les spécialités SOPHIDONE (hydromorphone) ont fait l’objet de 1474 prescriptions ; l’instauration de ce traitement qui ne requiert pas l’hospitalisation du patient se fait généralement en ambulatoire.

Compte-tenu du profil des patients susceptibles de bénéficier d’un traitement par ZORYON, du nombre de centres hospitaliers susceptibles d’instaurer le traitement et des capacités organisationnelles de suivi de ces patients par des médecins expérimentés dans l’utilisation de la méthadone, l’estimation de la population cible maximale de cet analgésique opioïde fort en France est de 10 000 patients.

# Autres Recommandations de la Commission

* Conditionnements

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

* Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission souhaite que le traitement par naloxone, antidote aux surdoses d'opioïdes, soit rendu accessible aux patients traités par cet antalgique et à leur entourage.

La naloxone est indiquée dans le traitement d’urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l’attente d’une prise en charge par une structure médicalisée.

* Demandes de données

Compte tenu des interrogations portant sur la tolérance et les modalités pratiques d’utilisation du produit par les prescripteurs, la Commission souhaite disposer des données, demandées par l’ANSM (cf. 8.6) lors de sa prochaine évaluation. La Commission étudiera l’opportunité de prendre en considération les résultats de cette étude.

* Autres demandes

Après obtention de la posologie optimale, la poursuite éventuelle du traitement à domicile nécessite une collaboration étroite entre l’équipe hospitalière qui a instauré le traitement et le médecin traitant, le cas échéant dans le cadre d’une HAD ou d’un réseau de soins palliatifs.

La Commission recommande la réalisation et la diffusion de documents techniques sur l’utilisation de la méthadone dans son indication antalgique à destination des professionnels de santé, notamment ceux qui n’exercent pas dans des centres spécialisés, et de documents d’information à destination des patients.

La commercialisation d’une forme injectable de la méthadone dans l’indication serait souhaitable. Des ATU nominatives de méthadone injectable sont délivrées par l’ANSM dans le cadre de traitements antalgiques.

1. 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. [↑](#footnote-ref-2)
2. Afssaps, Recommandations de bonne pratique : Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l’adulte, 2010. [↑](#footnote-ref-3)
3. Poulain P. et al. Mise au point sur l’utilisation pratique de la méthadone dans le cadre des douleurs en oncologie, Juin 2014 - AFSOS/SFAP/SFETD. [↑](#footnote-ref-4)
4. Institut National Du Cancer. La douleur en cancérologie [en ligne]. e-cancer.fr. [consulté le 20/08/2019]. Disponible sur <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-douleur-en-cancerologie> [↑](#footnote-ref-5)
5. Rostaing-Rigattieri S. et al. Prise en charge des douleurs cancéreuses rebelles : stratégies pratiques. Médecine palliative, 2014;13(6):312-22. [↑](#footnote-ref-6)
6. [Mercadante S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mercadante%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26806145), [Bruera E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bruera%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26806145). Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. [Crit Rev Oncol Hematol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26806145) 2016;99:241-8. [↑](#footnote-ref-7)
7. Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique. Recommandations formalisées d’experts SFARSFETD. Beloeil H, Viel E, Navez ML, Fletcher D, Peronnet D. Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation. 2013;32:275-84. [↑](#footnote-ref-8)
8. indiqué pour le traitement des douleurs intenses, chroniques chez les adultes nécessitant une analgésie intrarachidienne. Il a obtenu un SMR faible et une ASMR V dans le périmètre restreint « traitement des douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements antalgiques y compris la morphine par voie intrathécale » - Avis de la Commission du 7 mars 2018. [↑](#footnote-ref-9)
9. Poulain P. et al. Efficacy and Safety of Two Methadone Titration Methods for the Treatment of Cancer-Related Pain: The EQUIMETH2 Trial (Methadone for Cancer-Related Pain). J Pain Symptom Manage. 2016;52:626-36. [↑](#footnote-ref-10)
10. |  |
| --- |
|  Cette échelle de sédation varie de 1 (éveillé, orienté) à 5 (yeux fermés, ne répondant pas à une stimulation tactile légère. |

 [↑](#footnote-ref-11)
11. Cet indice sert habituellement pour la description de l'état du malade et varie de 0 (pleinement actif) à 4 (complètement handicapé). [↑](#footnote-ref-12)
12. Nicholson AB et al. Methadone for cancer pain (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017, Issue 2. [↑](#footnote-ref-13)
13. Tigran Makunts, Andrew U, Rabia S. Atayee & Ruben Abagyan. Retrospective analysis reveals significant association of hypoglycemia with tramadol and methadone in contrast to other opioids. Scientific Reports. 2019;9:12490. [↑](#footnote-ref-14)
14. Mercadante S, Bruera E. Methadone as a First-Line Opioid in Cancer Pain Management: A Systematic Review. J Pain Symptom Manage. 2018;55:998-1003. [↑](#footnote-ref-15)
15. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. Palliative Medicine. 2011;25(5):504-515. [↑](#footnote-ref-16)
16. Treillet E, Laurent S, Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia Journal of Pain Research. 2018;11:2587-601. [↑](#footnote-ref-17)
17. Caraceni A. and al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. [Lancet Oncol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300860) 2012;13(2):58-68. [↑](#footnote-ref-18)
18. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. JAMA. 2016 Apr - CDC Centers for Disease Control and Prevention. [↑](#footnote-ref-19)
19. (2018) WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. World Health Organization, Geneva [↑](#footnote-ref-20)
20. McPherson ML. et al. Safe and Appropriate Use of Methadone in Hospice and Palliative Care: Expert Consensus White Paper. J Pain Symptom Manage. 2019;57:635-45. [↑](#footnote-ref-21)
21. Institut national du cancer (INCa). L’essentiel des faits et chiffres des cancers en France (édition 2019). [↑](#footnote-ref-22)
22. Institut national du cancer (INCa). La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Juin 2018. [↑](#footnote-ref-23)
23. [Bouhassira D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bouhassira%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28267066), [Luporsi E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Luporsi%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28267066), [Krakowski I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Krakowski%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28267066). Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer. [Pain.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28267066) 2017;158(6):1118-25. [↑](#footnote-ref-24)
24. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Rapport ANSM Février 2019. [↑](#footnote-ref-25)