

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

hydromorphe

**HYDAGELAN 2 mg/mL,
10 mg/mL, 20 mg/mL et
50 mg/mL,**

solution injectable/pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 31 janvier 2024

- Douleurs
- Adulte / Adolescent / Enfant (> 7 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à d'autres opioïdes forts chez l'adulte et l'enfant de plus de 7 ans.

Place dans la stratégie thérapeutique	HYDAGELAN, solution injectable/pour perfusion est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à d'autres opioïdes de palier III.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à d'autres opioïdes de palier III Compte tenu : – des propriétés analgésiques connues de l'hydromorphe et des données cliniques 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'opioïdes de palier III, – de l'impact potentiel de cet antalgique opioïde injectable sur le parcours de soins ou de vie de ces patients, – de l'absence de données cliniques permettant de conclure à la supériorité de l'hydromorphe en termes d'efficacité et/ou de tolérance par rapport aux autres antalgiques utilisés dans le cadre d'une rotation d'opioïdes de palier III,

la Commission considère que HYDAGELAN 2 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL et 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à d'autres opioïdes de palier III.

Population cible

La population cible est inférieure à celle de SOPHIDONE LP mais ne peut être estimée avec précision.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.3 Profil de tolérance	10
3.4 Données d'utilisation	10
3.5 Modification du parcours de soins	11
3.6 Programme d'études	11
4. Discussion	11
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	12
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	12
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	13
5.3 Service Médical Rendu	13
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	14
5.5 Population cible	14
5.6 Autres recommandations de la Commission	14

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription d'un euro-générique (HYDAGELAN 2 mg/mL, solution injectable/pour perfusion) et des spécialités hybrides (HYDAGELAN 10, 20 et 50 mg/mL, solutions injectables/pour perfusion)
Précisions	HYDAGELAN 2 mg/mL, solution injectable/pour perfusion est un euro-générique¹ de la spécialité de référence PALLADON injekt 2 mg/mL Injektions-/Infusionslösung (Laboratoire Mundipharma) qui n'est pas autorisée en France. Le caractère hybride a été attribué aux spécialités HYDAGELAN 10 mg/mL, 20 mg/mL et 50 mg/mL, solutions injectables/pour perfusion dont le dosage est différent de celui de la spécialité de référence. Le libellé d'indication des spécialités HYDAGELAN n'est pas superposable à celui des spécialités PALLADON indiquées dans le traitement de la douleur sévère. En Europe, PALLADON injekt Injektions/Infusionslösung (2 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL et 50 mg/mL) est enregistré en Allemagne, en Suisse (collectivités), aux Pays-Bas et en Norvège. Ces 4 dosages sont enregistrés sous le nom de HYDAL en Autriche.² L'hydromorphone est commercialisé en France sous une forme orale : SOPHIDONE LP 4 mg, 8 mg, 16 mg et 24 mg, gélule à libération prolongée dans le « Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts ». Ces spécialités sont inscrites sur les listes Sécurité sociale et Collectivités depuis le 19/09/1999. Dans son avis de renouvellement du 30/05/2018, la Commission a octroyé à ces spécialités un service médical rendu important³. SOPHIDONE LP est contre-indiqué chez les enfants de moins de 7 ans (voir rubrique 4.3 du RCP). Chez les enfants de 7 à 15 ans, en raison de données cliniques et pré-cliniques insuffisantes, l'utilisation d'hydromorphone ne doit être envisagée que de manière exceptionnelle, et sous surveillance médicale attentive.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts chez l'adulte et l'enfant de plus de 7 ans. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	hydromorphone (N02AA03) HYDAGELAN 2 mg/mL, solution injectable/pour perfusion – 5 ampoules en verre de 1 mL (CIP : 34009 302 622 5 2) HYDAGELAN 10 mg/mL, solution injectable/pour perfusion – 5 ampoules en verre de 1 mL (CIP : 34009 302 622 6 9) – 5 ampoules en verre de 10 mL (CIP : 34009 550 918 4 4) HYDAGELAN 20 mg/mL, solution injectable/pour perfusion – 5 ampoules en verre de 1 mL (CIP : 34009 302 622 7 6) HYDAGELAN 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion – 5 ampoules en verre de 1 mL (CIP : 34009 550 918 5 1)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)

¹ conformément à la procédure prévue à l'article R.5121-29-1 du code de la santé publique

² Certains de ces dosages sont également enregistrés dans les pays suivants : Belgique, Danemark, Finlande, Islande, Luxembourg, Suède, Royaume-Uni.

³ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15969_SOPHIDONE_PISRI_AVIS1_CT15969.pdf

Laboratoire	G.L. PHARMA GMBH (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure nationale) : 12/10/2022 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Stupéfiant – Prescription sur ordonnance sécurisée – Prescription limitée à 7 jours ou à 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion
Posologie dans l'indication évaluée	Posologie « La posologie doit être ajustée en fonction de l'intensité de la douleur ainsi qu'en fonction de la pathologie du patient, de la réponse individuelle du patient et de son âge. La dose doit être ajustée jusqu'à l'obtention d'un effet analgésique optimal. [...] » Passage d'un traitement oral par hydromorphone à un traitement parentéral par hydromorphone La dose quotidienne doit être déterminée en se basant sur le rapport suivant : 3 mg d'hydromorphone par voie orale équivalent à 1 mg d'hydromorphone administrée par voie parentérale. Il convient de souligner qu'il ne s'agit que d'une indication de la dose nécessaire. La variabilité interindividuelle nécessite un ajustement minutieux de la dose correcte pour chaque patient. Passage d'un traitement par d'autres opioïdes à un traitement par hydromorphone Lorsqu'on remplace chez un patient l'administration d'un opiacé par l'hydromorphone, la dose d'hydromorphone et la durée de son effet antalgique varient de manière substantielle en fonction de l'accoutumance du patient aux opiacés. Des études dans lesquelles l'hydromorphone a été administrée par voie intraveineuse et sous-cutanée à des volontaires sains et des patients ont montré que l'hydromorphone (sur la base du milligramme) était 5 à 10 fois plus puissante que la morphine administrée par voie parentérale. Lors du passage d'un traitement par un autre opioïde à un traitement par hydromorphone, le traitement doit être initié à une dose approximativement équivalente à 1/10e de la dose correspondante de morphine parentérale. Cette dose doit être ajustée individuellement de manière à obtenir un soulagement optimal de la douleur en tenant compte de la sécurité du patient. » « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Analgésique opioïde - dérivé semi-synthétique de la morphine, appartenant au groupe du phénanthrène (hydrocarbure aromatique polycyclique)
Mécanisme d'action	L'hydromorphone est un agoniste opioïde sélectif des récepteurs μ . Les effets pharmacologiques de l'hydromorphone et de la morphine ne diffèrent pas de façon notable. L'hydromorphone et les opioïdes qui lui sont reliés agissent principalement sur le système nerveux central et sur l'intestin.
Évaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 31 janvier 2024. – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée⁴

On identifie classiquement deux types de douleurs en oncologie : les douleurs par excès de nociception et les douleurs neuropathiques (ou de désafférentation). En pratique clinique, ces mécanismes peuvent être intriqués. 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. Ce type de douleurs répond bien aux médicaments antalgiques dont les plus puissants sont les morphiniques forts. La douleur neuropathique, conséquence d'une lésion du système nerveux (compression d'un nerf par la tumeur, toxicité neurologique d'une chimiothérapie, séquelle d'une chirurgie par ex.) est observée seule ou en association avec une douleur nociceptive, dans environ 30% des cas.

2.2 Prise en charge actuelle^{5,6}

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, antispasmodiques) peuvent être associés à ces antalgiques 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 s'assurer que les traitements en cours sont adaptés et prescrits 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, le changement d'opioïde (ou rotation d'opioïdes) est devenu une pratique clinique courante pour optimiser la gestion de la douleur (nociceptive) 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 recommandée en cas de tolérance à un opioïde donné, de développement

⁴ Institut National Du Cancer. e-cancer.fr.

⁵ Rostaing-Rigattieri S. et al. Prise en charge des douleurs cancéreuses rebelles : stratégies pratiques. Médecine palliative, 2014;13(6):312-22.

⁶ Mercadante S, Bruera E. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;99:241-8.

d'une hyperalgésie ou d'une douleur non contrôlée. Elle peut également 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.

Un changement de voie d'administration de l'opioïde peut être recommandé en cas de nécessité clinique (voie per os impossible, équilibration rapide en IV, effets indésirables) ou proposé lors d'un changement de structure de prise en charge (ex. retour à domicile).

L'antalgie autocontrôlée est une technique qui permet au patient de s'auto-administrer, à l'aide d'une pompe programmable, des doses prédéterminées d'antalgique 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).

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 blocs neurolytiques du système nerveux sympathique peuvent avoir une place dans l'arsenal thérapeutique des douleurs d'origine cancéreuse (pancréas, petit bassin).⁷

Les techniques d'analgésie locorégionale notamment la morphine intrathécale (éventuellement associée aux anesthésiques locaux), le ziconotide⁸ en cas d'échec, voire les blocs analgésiques périphériques, pourront être envisagées. Des thérapeutiques radiologiques interventionnelles (de neurochirurgie 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 – 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...) – doit se mettre en place autour du patient afin d'adopter une attitude thérapeutique consensuelle.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les médicaments considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation sont les spécialités indiquées dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à d'autres opioïdes forts (morphine, oxycodone, fentanyl), cités dans le tableau ci-dessous :

⁷ Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique. Recommandations formalisées d'experts SFAR/SFETD. Beloeil H, Viel E, Navez ML, Fletcher D, Peronnet D. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2013;32:275-84.

⁸ PRIALT 100 mcg/ml, solution pour perfusion est indiqué pour le traitement des douleurs intenses, chroniques chez les adultes nécessitant une analgésie intrarachidienne (AMM 21/02/2005). Le médicament 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.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Hydromorphone				
SOPHIDONE LP 4 mg, 8 mg, 16 mg et 24 mg, gélule à libération prolongée (hydromorphone) Mundipharma <i>Sécurité sociale et Collectivités</i> <i>Commercialisé depuis novembre 1998</i>	Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts. SOPHIDONE est contre-indiqué chez les enfants de moins de 7 ans. Chez les enfants de 7 à 15 ans, en raison de données cliniques et pré-cliniques insuffisantes, l'utilisation d'hydromorphone ne doit être envisagée que de manière exceptionnelle, et sous surveillance médicale attentive.	30/05/2018 (RI)	Important	-
Méthadone				
ZORYON 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg, gélule ZORYON 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg, sirop (méthadone) Bouchara-Recordati <i>Sécurité sociale et Collectivités</i>	ZORYON est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 15 ans dans le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse 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.	18/09/2019 (inscription)	Important (Pas d'ISP)	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.

À noter que les spécialités à base d'hydromorphone DILAUDID 2 mg/mL, solution injectable et SOSEGAN 2 mg/mL, solution injectable (Knoll AG), indiquées dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine, n'ont jamais été inscrites sur les listes (AMM nationale en août 1999, archivée en mai 2011)

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet

2.3 Couverture du besoin médical

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.**

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Le dossier déposé par le laboratoire repose sur :

- les données d'une revue Cochrane⁹ publiée en 2016 sur l'hydromorphone et la douleur d'origine cancéreuse ;
- la publication d'une étude observationnelle de phase IV réalisée aux Pays-Bas entre décembre 2004 et juin 2010. Cette étude est résumée dans le chapitre 3.4 Données d'utilisation.

Le laboratoire a également fourni des données bibliographiques sur l'utilisation des opioïdes forts dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse^{10,11,12}, notamment dans le cadre de la rotation des opioïdes^{13,14,15}.

La revue Cochrane sur l'hydromorphone et la douleur d'origine cancéreuse publiée en 2021¹⁶ (issue d'une recherche interne) est résumée ci-dessous.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

La revue Cochrane publiée en 2021 avait pour objectif de déterminer l'efficacité analgésique de l'hydromorphone dans le soulagement des douleurs modérées à sévères d'origine cancéreuse, ainsi que l'incidence et la gravité des effets indésirables du produit. La recherche a porté sur les essais contrôlés randomisés comparant l'hydromorphone à un placebo ou à un autre analgésique actif dans le traitement de la douleur d'origine cancéreuse chez l'adulte et l'enfant (à partir des bases de données CENTRAL, MEDLINE, Embase et des registres d'essais cliniques, jusqu'en novembre 2020). Les principaux critères d'évaluation étaient l'intensité et le soulagement de la douleur déclarés par les patients. Les critères secondaires étaient les événements indésirables spécifiques (somnolence/sédation, nausées, vomissements, étourdissements, constipation), les événements indésirables graves, la qualité de vie, l'arrêt prématuré de l'étude et le décès.

La revue a inclus au total huit études cliniques (1283 patients adultes, moyennes d'âge allant de 53 à 59 ans) qui comparaient l'hydromorphone (toute dose et voie d'administration) à l'oxycodone (4 études : Hagen 1997, Yu 2014, Inoue 2017, Inoue 2018), à la morphine (3 études : Moriarty 1999, Hanna 2008, Ma 2020) ou au fentanyl (1 étude : Banala 2020). Il n'y a pas eu de recueil de données pour certains critères importants tels que la qualité de vie. Aucune de ces études n'a inclus d'enfants.

D'après les données recueillies, l'hydromorphone semble avoir un effet similaire à celui des médicaments de comparaison (oxycodone, morphine, fentanyl) sur l'intensité de la douleur rapportée par les patients souffrant de douleurs d'origine cancéreuse modérées à sévères. Des effets secondaires, tels que nausées, vomissements, étourdissements et constipation ont été rapportés dans des proportions similaires pour les différents traitements étudiés. Ces résultats d'analyse reposent sur un nombre restreint d'études contrôlées randomisées, avec de petits effectifs, avec des méthodologies, formulations et durées de suivi différentes, et avec un risque élevé de biais ; ils sont de très faible niveau de preuve et doivent donc être interprétés avec prudence. Les auteurs concluent que le produit peut être considéré comme une alternative lorsque d'autres opioïdes entraînent des effets indésirables

⁹ Bao YJ, Hou W, Kong XY, yang L, Xia J, et al. Hydromorphone for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev, 2016(10) : CD011108

¹⁰ HAS. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses. Mars 2022.

¹¹ Caraceni A. et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence based recommendations from the EAPC. Lancet oncol 2012 Feb ;13(2): e58-68.

¹² Oosten AW. et al. A systematic review of prospective studies reporting Adverse events of commonly used opioids for cancer-related pain: a call for the use of standardized outcome measures. J pain, 2015, 16 :935-946.

¹³ Poulain P. et al. Douleur due au cancer : changement d'opioïde ou de voie d'administration. Douleurs, Oct 2019, Vol 5, N°20, 211-215.

¹⁴ Treillet E. et al. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. J Pain Res. 2018 ;11 :2587-2601.

¹⁵ Drake R, Longworth J, Collins JJ. Opioid rotation in children with cancer. J palliat Med, 2004, 7 :419-422.

¹⁶ Li Y, Ma J, Lu G, Dou Z, Knaggs R, Xia J, Zhao S, Dong S, Yang L. Hydromorphone for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 8. Art. No.: CD011108.

majeurs tels que la sédation et la dépression respiratoire ou lorsque les personnes souffrent d'insuffisance rénale.

3.3 Profil de tolérance

Données du PGR/ PSUR

Sans objet

Données du RCP

Effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) : étourdissements, somnolence, constipation, nausées

Effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$) : diminution de l'appétit, anxiété, état de confusion, insomnie, céphalées, sécheresse buccale, vomissements, douleur abdominale, prurit, hyperhidrose, urgences mictionnelles, asthénie, réactions au niveau du site d'injection.

3.4 Données d'utilisation

L'étude rétrospective non comparative monocentrique de phase IV (Oldenmenger 2012¹⁷), réalisée aux Pays-Bas, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'hydromorphone administrée par voie sous-cutanée ou intraveineuse dans le cadre d'une rotation d'opioïdes. Tous les patients étaient atteints d'un cancer à un stade avancé [d'origine principalement pulmonaire (18%), urologique (17%), mammaire (14%), gastro-intestinale (14%) ou gynécologique (9%)].

Au total, 104 patients d'âge moyen 57 ($\pm 13,5$) ans étaient inclus dans l'étude. Avant passage à l'hydromorphone par voie parentérale, ces patients étaient traités par : de la morphine (n=19), du fentanyl (n=79), de l'oxycodone (n=6), de l'hydromorphone orale (n=5), l'association de deux opioïdes (n=5). Au moins deux rotations d'opioïdes (molécule et/ou voie d'administration) avaient été effectuées chez 91 patients (88%) avant le passage à l'hydromorphone ; 74% des patients avaient été traités par au moins deux opioïdes différents, 31% par au moins trois opioïdes différents. Les principales raisons du passage à l'hydromorphone parentérale étaient : un contrôle inadéquat de la douleur, associé ou non à des problèmes d'administration prévisibles en raison de dosages élevés d'opioïdes [n=61 (59%)]; des effets indésirables intolérables avec une douleur persistante [n=43 (41%)]. La dose journalière médiane équivalente de morphine orale avant l'instauration du traitement par hydromorphone était de 600 mg/jour (dose journalière comprise entre 72 et 2 592 mg/jour). L'hydromorphone a été administrée par voie sous-cutanée chez 91 patients, par voie IV chez 13 patients. La dose orale médiane initiale d'hydromorphone était de 48 mg/jour (dose initiale comprise entre 5 et 216 mg/jour).

Un contrôle adéquat de la douleur (sans effets indésirables intolérables) a été observé chez 86 patients (83%) sur 5 jours en moyenne ($\pm 3,4$). Avant ce changement d'opioïde, 54 patients (52%) avaient des effets indésirables [principalement somnolence (n=22) ou nausées (n=18)]. Des effets indésirables ont été rapportés chez 8/86 patients lors du contrôle adéquat de la douleur [principalement nausées (n=3) ou constipation (n=4)]; ces patients étaient cependant satisfaits de la gestion des effets secondaires et n'étaient pas disposés à changer de traitement. L'intensité moyenne de la douleur au repos est passée chez ces 86 patients de $5,4 \pm 2,1$ points à $2,4 \pm 1,5$ points (n=78). L'intensité moyenne de la douleur au mouvement est passée de $7,4 \pm 1,6$ points à $3,8 \pm 1,5$ points (n=53).

¹⁷ Oldenmenger W.H. Lieverse, P.J. Janssen P.J.J.M., Taal W. et al. Efficacy of opioid rotation to continuous parenteral hydromorphone in advanced cancer patients failing on other opioids. Support Care Cancer (2012) 20 :1639-1647. DOI 10.1007/s00520-011-1254-1.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet

3.6 Programme d'études

Sans objet

4. Discussion

L'hydromorphone 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 d'une rotation d'opioïdes.

Une revue Cochrane publiée en 2021 a mis en évidence le nombre limité d'études contrôlées randomisées ayant évalué l'efficacité de l'hydromorphone versus traitement actif dans les douleurs modérées à sévères d'origine cancéreuse et leur faible niveau de preuve. Sur la base des données recueillies, les auteurs concluent que les effets analgésiques de l'hydromorphone semblent être similaires à ceux des traitements opioïdes étudiés (morphine, oxycodone, fentanyl), mais ne peuvent préciser la place de l'hydromorphone par rapport à ces traitements.

Une revue de la littérature¹⁸ sur les ratios de conversion des opioïdes dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse a été publiée en 2011. 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 disponibles.¹⁹

Les seules données pédiatriques déposées sont issues d'une étude rétrospective non comparative réalisée chez 22 patients, de moyenne d'âge 8 ans, traités par hydromorphone dans le cadre d'un changement d'opioïde.

Les risques majeurs d'un traitement par HYDAGELAN sont la dépression respiratoire et les troubles du système nerveux central (somnolence, confusion, etc.) qui peuvent survenir avec tout opioïde fort. Ces risques peuvent également être augmentés par les traitements concomitants (interactions médicamenteuses).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des spécialités HYDAGELAN n'est à ce jour pas démontré.

¹⁸ Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliative Medicine*. 2011;25(5):504-15.

¹⁹ Treillet E, Laurent S, Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia *Journal of Pain Research*. 2018;11:2587-601.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique^{20,21,22,23}

L'hydromorphone est un dérivé semi-synthétique de la morphine commercialisé dans plusieurs pays sous différents noms de marque. Depuis son introduction clinique en 1926, cet opioïde 5 à 10 fois plus puissante que la morphine administrée par voie parentérale a été utilisé comme analgésique en alternative à la morphine. Comme la morphine, l'hydromorphone est principalement un agoniste des récepteurs μ -opioïdes affichant une faible affinité pour les récepteurs κ -opioïdes. Comme d'autres analgésiques opioïdes, l'hydromorphone peut entraîner des effets indésirables tels que la dépression respiratoire, les nausées, les vomissements, la constipation et les démangeaisons.

En France, l'hydromorphone sous forme orale (SOPHIDONE LP) est citée depuis de nombreuses années dans diverses recommandations relatives au traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse.²⁴

HYDAGELAN, solution injectable/pour perfusion est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à d'autres opioïdes de palier III. Ce traitement pourra être instauré dans le cadre d'une rotation d'opioïdes chez les patients présentant une douleur rebelle à d'autres opioïdes forts ou dans le cadre d'un changement de voie d'administration chez les patients traités par hydromorphone sous forme orale. La douleur rebelle est une problématique importante en situation palliative.

La pharmacodynamie et la pharmacocinétique des différents opioïdes, les comorbidités et les comédications du patient ainsi que 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. Chez les patients fragiles (personnes âgées, insuffisants rénaux²⁵ ou hépatiques²⁶), une réduction des doses ou une augmentation des intervalles entre les prises est recommandée.

Une prudence particulière est de mise pour l'utilisation des ratios de changement ; il convient de retenir des ratios qui privilégient la sécurité (fourchette basse). Pour le calcul des doses du nouvel opioïde, il est recommandé d'utiliser une table de conversion de type Opiconvert au format électronique (<https://opioconvert.fr>). Il est recommandé de tenir compte de la singularité de chaque situation et de prescrire des interdoses permettant l'adaptation thérapeutique (nouvelle titration).

²⁰ Caraceni A. and al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):58-68.

²¹ 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.

²² (2018) WHO Guidelines for the Pharmacological and Radiotherapeutic Management of Cancer Pain in Adults and Adolescents. World Health Organization, Geneva

²³ HAS. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses. Mars 2022.

²⁴ 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.

²⁵ En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone et la méthadone sont les opioïdes forts les mieux tolérés.

²⁶ En cas d'insuffisance hépatique, les opioïdes forts ne requérant pas un métabolisme hépatique complexe, notamment par l'intermédiaire des cytochromes, sont probablement les plus adaptés (morphine, hydromorphone).

Lors du passage d'un autre opioïde fort à l'hydromorphone, le traitement doit être instauré à une dose approximativement équivalente à 1/10^e de la dose correspondante de morphine parentérale. Cette dose doit être ajustée individuellement de manière à obtenir un soulagement optimal de la douleur en tenant compte de la sécurité du patient. **Lors du passage de l'hydromorphone orale à l'hydromorphone parentérale**, la dose quotidienne doit être déterminée en se basant sur le rapport suivant : 3 mg d'hydromorphone par voie orale équivalent à 1 mg d'hydromorphone administrée par voie parentérale. (cf. RCP)

Un suivi rapproché du patient et une réévaluation périodique et pluridisciplinaire de la pertinence de la prescription sont nécessaires ; 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.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les CCP cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les douleurs chroniques d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère non contrôlées retentissent de façon majeure sur la qualité de vie du patient.
- ➔ Les spécialités HYDAGELAN entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ➔ Leur rapport efficacité/effets indésirables est important dans l'indication.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention. HYDAGELAN est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à 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,
- du besoin médical partiellement couvert dans ces situations,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie des 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,

HYDAGELAN, solution injectable/pour perfusion (hydromorphone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par HYDAGELAN 2 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL et 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à d'autres opioïdes forts chez l'adulte et l'enfant de plus de 7 ans est important.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de HYDAGELAN 2 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL et 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à d'autres opioïdes forts chez l'adulte et l'enfant de plus de 7 ans et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des propriétés analgésiques connues de l'hydromorphone et des données cliniques 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'opioïdes de palier III,
- de l'impact potentiel de cet antalgique opioïde injectable sur le parcours de soins ou de vie de ces patients,
- de l'absence de données cliniques permettant de conclure à la supériorité de l'hydromorphone en termes d'efficacité et/ou de tolérance par rapport aux autres antalgiques utilisés dans le cadre d'une rotation d'opioïdes de palier III,

la Commission considère que HYDAGELAN 2 mg/mL, 10 mg/mL, 20 mg/mL et 50 mg/mL, solution injectable/pour perfusion n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance à d'autres opioïdes de palier III.

5.5 Population cible

La population cible de HYDAGELAN (hydromorphone) correspond aux patients ayant des douleurs intenses d'origine cancéreuse résistantes ou intolérants à d'autres opioïdes forts chez l'adulte et l'enfant de plus de 7 ans, pouvant bénéficier d'une administration du produit par voie injectable. Contrairement à SOPHIDONE LP, la spécialité ne sera pas inscrite en ville.

D'après des données du GIE GERS, le nombre d'UCD de SOPHIDONE LP (hydromorphone) dispensées dans les pharmacies hospitalières est d'environ 12 000 en 2023 : service de gériatrie (23%), service d'oncologie (19%), rétrocession (30%).

La population cible est inférieure à celle de SOPHIDONE LP mais ne peut être estimée avec précision.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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