



Données d'addictovigilance Usage du sulfate de morphine en tant que Traitement de Substitution aux Opiacés

**ANSM - Commission des Stupéfiants et
psychotropes
21 juin 2018**

Dr H PEYRIERE

Centre d'Addictovigilance

CHU Montpellier

Introduction

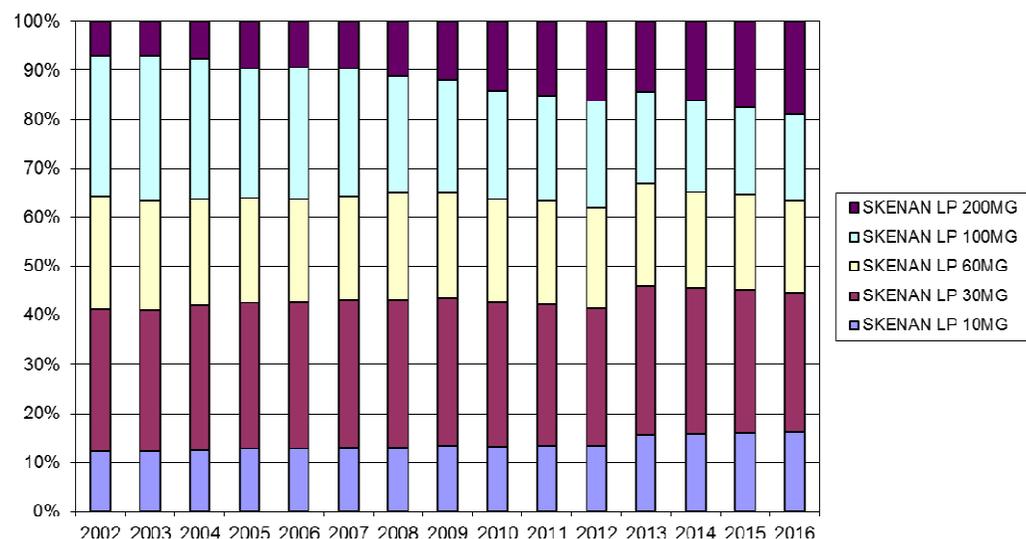


- Produits concernés : Moscontin® (cp LP), Sevredol® (cp LI), Skénan® (gélule LP), Actiskénan® (gélule LI), Oramorph® (sol buv LI)
- Stupéfiants
- Indications : « Les spécialités à base de sulfate de morphine sont indiquées dans le traitement des douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse (Skénan®) et dans le traitement des Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse (autres spécialités) »
- Suivi d'addictovigilance concernant les spécialités à base de sulfate de morphine depuis 2000
- Dernière évaluation : période 2013-2017
 - 418 NotS (867 en 2013) : 358 observations troubles liés à l'usage (85,6%)
 - 98% Skénan®
 - Dose médiane : 400 mg / IV versus 120 mg/PO
 - 72,1% hommes (2013 : 75,6%)
 - Injection IV 92%

Données générales

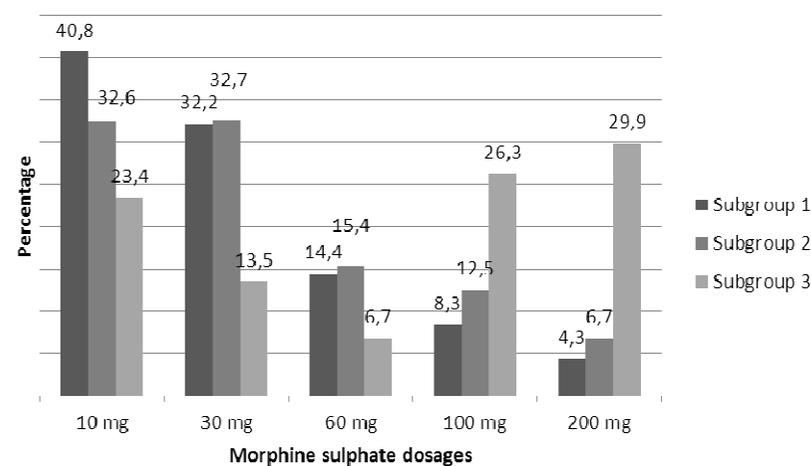


- Augmentation de la forme à 200 mg de Skénan® (Ameli)
- Note 2014 OFDT : La forme la plus recherchée par les usagers est Skenan® LP, à 100 mg ou 200 mg selon les sites.



- Étude en LR sur base de données CPAM
 - Groupe 3, sujets déviants
 - Sujets + jeunes, hommes, + de BZD et TSO
 - Index docteur Shopping 21%

Peyriere et al, FCP 2016

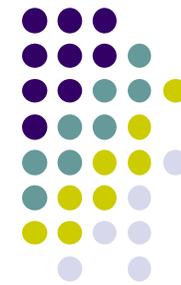


Sulfate de morphine comme TSO – données d'addictovigilance



- Quelques chiffres
 - *NotS* : 60 notifications, 14,4% utilisation comme TSO (versus 10,2% 2013)
 - *Enquête OPPIDUM 2017* : 39 sujets ont rapporté l'usage de morphine comme TSO, (36 sous Skenan®), 1,3% des sujets sous protocole
 - *ASOS 2013-2016* : 15 sujets usagers de sulfate de morphine comme TSO (0,7% sujets inclus dans ASOS sur période)
 - *OPEMA 2008-2012* : Le principal TSO rapporté est un traitement par Skénan® (26 patients, 59% des patients sous TSO).
- Spécialité concernée : Skénan®
 - Oppidum : 92%
 - NotS : 95%
 - ASOS : 73,3%

Sulfate de morphine comme TSO – données d'addictovigilance



- Modalités d'usage / NotS

- Dose médiane : 400 mg / 310 mg (abus)
- Age médian : 35,5 versus 34 (abus)
- Hommes : 80,7% versus 70,3% (abus)
- Voie IV : 90,4% versus 92,1% (abus) / Voie orale : 22,4% versus 54,1% (abus)
- Obtention (n=38) : **prescription médicale (12 cas), dans la rue (n=23)** ou les deux (n=3)

Conso associées	TSO	Abus
BHD	8,3%	7,3%
Méthadone	31,6%	26,8%
Héroïne	23,3%	10,3%
BZD	25%	14,5%
Cocaine	53,3%	23,4%

- ASOS

- Dose moyenne : 399 mg/j [30-300]

- Prescripteurs

- ASOS : Les prescripteurs (n=13) : MG 84.6% (n=11), un médecin d'un CSAPA (n=1) et un neuropsychiatre (n=1).

Autres données



- Enquête en LR 2012* :
 - 19.3% usagers sous TSO, CAARUD ++
 - 93,7% injection*
- Enquête EnaCaarud :
 - 2012 : 6.3%
 - 2015 : sulfate de morphine plus prescrit aux femmes (11%) qu'aux hommes (6%)
- Etude UTOPIA**
 - Analyse SNIRAM
 - 2015 : 805 sujets ayant potentiellement reçu sulfate de morphine comme TSO
 - Dose médiane : 328 mg/j
 - Age médian : 40 ans
 - Hommes : 75,7%
 - Traitement régulier : 76%
 - Sous méthadone 36%, Sous BHD 17%
 - MG 90,8%

*Peyrière H, et al, Evidence of slow-release morphine sulfate abuse and diversion: epidemiological approaches in a French administrative area. *Fundam Clin Pharmacol.* 2016;30:466-75.

*S Maumus-Robert, J Micallef, Y Mansiaux, M Mallaret, M Lapeyre-Mestre, N Authier, A Pariente. Off-label use of oral morphine sulfate for opioid maintenance purpose in France: results from the 2009–2015 UTOPIA study. Congrès de la SFPT, Toulouse 12-14 juin 2018, PM2004

Usage du sulfate de morphine comme tSO



- AMM sulfate de morphine comme TSO : Autriche, Slovaquie, Slovenie, Bulgarie et Luxembourg.
- Deux spécialités pharmaceutiques disponibles : le Substitol[®]/R (sulfate de morphine) et le Compensan[®]/R (chlorhydrate de morphine).
- Produits autorisés depuis 2002 et utilisés en cas d'intolérance à la méthadone à la posologie de 600 mg ± 200 mg/jour (seminar.osf.sk/docs/klion-present.ppt).
- Selon le RCP du Substitol[®], chaque comprimé contient 120 mg ou 200 mg de sulfate de Morphine. L'indication est « la thérapie de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opiacés », mais les autorités ont ajouté que le Substitol[®] doit être utilisé en cas d'intolérance aux autres TSO.
- La posologie initiale est de 120 mg en 1 prise quotidienne. La posologie d'entretien recommandée est de 300-600 mg/j mais peut-être augmentée jusqu'à 600-800 mg/jour. La posologie maximale peut être de 1200 mg dans de rares cas.
- Études post-commercialisation
 - Les spécialités à base de sulfate de morphine sont souvent injectées avec des risques de complications liées aux contenus insolubles (talc) (5).
 - En outre, Substitol[®] a été trouvé être la principale substance responsable de la plupart des décès liés à la drogue depuis sa commercialisation et a presque remplacé l'héroïne (5).

Donnée de la littérature



- Quelques études sur usage sulfate de morphine comme TSO
- Analyse 9 études cliniques (1) :
 - 1 seule était une étude randomisée et une étude contrôlée mais non randomisée.
 - Le taux de rétention dans le programme : 80.6% à 95%, comparable à la méthadone.
 - La majorité de ces études a montré que la qualité de vie, les symptômes de manque, le "craving" et la consommation d'autres substances étaient améliorés avec le sulfate de morphine.
 - Pas de comparaison avec autre TSO.
- Revue cochrane : même conclusion : pas d'identification d'éléments suffisants pour évaluer l'efficacité du sulfate de morphine à libération prolongé comme TSO
- Limites : courte durée d'action, un effet sur le renforcement positif et risque important de détournement d'utilisation par voie IV (3).

Donnée de la littérature



- Une étude a évalué les signes psychiques chez les sujets sous méthadone et morphine au cours d'une étude randomisée en crossover (6).
 - Le taux de rétention était élevé (75-78%) et ne différait pas en fonction de la période ou du traitement.
 - La consommation de substance n'était pas significativement différente entre les patients sous méthadone ou morphine.
 - La sévérité des signes psychiques a augmenté lors du passage morphine-méthadone et diminué lors du passage méthadone morphine.
 - L'évaluation de la satisfaction du traitement a évolué dans le même sens.
- Etude internationale, multicentrique et en deux phases a étudié l'efficacité et la tolérance de la morphine orale LP prolongée par rapport à la méthadone chez les patients recevant un traitement à la méthadone pour la dépendance aux opioïdes (7).
 - Dans cette étude, 211 des 276 patients initialement inclus ont terminé l'étude.
 - Le traitement par morphine et méthadone a été bien toléré.
 - Un taux de satisfaction plus élevé, moins de compulsions pour l'héroïne et un stress mental plus faible ont été rapportés avec la morphine.
- Dans une étude de non-infériorité randomisée en crossover, la morphine LP a été au moins aussi efficace que la méthadone dans le traitement de la dépendance aux opiacés (9).
- Dans une autre étude, sulfate de morphine plus efficace que la méthadone pour réduire le craving d'héroïne pendant un traitement d'entretien aux opioïdes, sans effet sur le craving en cocaïne (10).

Références bibliographiques



1. Jegu J, et al. Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 832-843.
2. Ferri M, et al. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 5; 6:CD009879. doi: 10.1002/14651858.CD009879.pub2.
3. White JM, et al. Opioid maintenance: a comparative review of pharmacological strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1-11.
4. Lobmaier P, et al. The pharmacological treatment of opioid addiction—a clinical perspective. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 537–545.
5. Beer B, et al. Impact of slow-release oral morphine on drug abusing habits in Austria. *Neuropsychiatr* 2010; 24: 108-117.
6. Verthein U, et al. Mental Symptoms and Drug Use in Maintenance Treatment with Slow-Release Oral Morphine Compared to Methadone: Results of a Randomized Crossover Study. *Eur Addict Res* 2015;21:97–104
7. Hämmig R, et al Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat* 2014 ; 47 : 275–281
8. Walton G, et al. Sustained release oral morphine as an alternative to methadone for the treatment of opioid-use disorder post torsades de pointes cardiac arrest. *BMJ Case Rep*. ; 2015: . doi:10.1136/bcr-2015-210239.
9. Beck T, et al. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction* 2013 ;109 : 617–626.
10. Falcato L, et al. Self-reported cravings for heroin and cocaine during maintenance treatment with slow-release oral morphine compared with methadone: a randomized, crossover clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 ;35:150-7.

Conclusions



- Peu de données disponibles en France sur l'usage du sulfate de morphine LP comme TSO
 - Hors AMM
 - Risque et prévalence de l'injection persiste
 - Quelques études dans la littérature : place du sulfate de morphine LP comme alternative aux TSO ayant une AMM
 - AMM dans quelques pays européens
-
- Si réflexions sur développement du sulfate de morphine comme TSO en France
 - Proposer une forme galénique difficilement injectable
 - Si Skénan[®], ajouter excipient pour limiter l'injection surtout forts dosages
 - Développer une autre forme galénique
 - Comprimé morphine Embeda (+ naltrexone)
 - morphine ADER-IMT : comprimé très dur et résistant