



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 octobre 2011

07 décembre 2011

L'avis adopté par la commission le 05 octobre 2011
a fait l'objet d'une audition le 07 décembre 2011

TARGINACT 5 mg/2,5 mg, comprimé à libération prolongée

B/14 (CIP : 395 163.5)

B/28 (CIP : 395 165.8)

TARGINACT 10 mg/5 mg, comprimé à libération prolongée

B/14 (CIP : 395 179.9)

B/28 (CIP : 395 181.3)

TARGINACT 20 mg/10 mg, comprimé à libération prolongée

B/14 (CIP : 395 190.2)

B/28 (CIP : 395 192.5)

TARGINACT 40 mg/20 mg, comprimé à libération prolongée

B/14 (CIP : 395 200.8)

B/28 (CIP : 395 202.0)

Laboratoire MUNDIPHARMA

Chlorhydrate d'oxycodone, chlorhydrate de naloxone

Code ATC (2011) : N02AA55 (oxycodone en association)

Liste I

Stupéfiant – Prescription limitée à 28 jours.

Date de l'AMM : 1 juillet 2009 (procédure décentralisée, rapporteur : Allemagne)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

« Les laboratoires MUNDIPHARMA ont sollicité l'inscription de TARGINACT dans une sous-partie de l'indication à savoir la douleur sévère d'origine cancéreuse. »

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Chlorhydrate d'oxycodone, chlorhydrate de naloxone

1.2. Originalité

Ce médicament est une association fixe d'oxycodone et de son antagoniste : la naloxone, sous forme de comprimé à libération prolongée, indiquée dans la douleur sévère de l'adulte. La naloxone est métabolisée à 98 % par le foie après administration par voie orale, la compétition avec l'oxycodone a donc lieu au niveau local intestinal, ce qui permet potentiellement une réduction de la constipation induite par l'opioïde sans provoquer de modification de l'efficacité analgésique centrale de l'oxycodone.

Cette association pourrait éventuellement limiter le détournement du médicament vers un usage toxicomane.

1.3. Indications thérapeutiques

« 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. »

1.4. Posologie

« TARGINACT doit être administré par voie orale. L'efficacité antalgique de TARGINACT est équivalente à celle des formes d'oxycodone à libération prolongée. La posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la sensibilité individuelle de chaque patient. Sauf mention contraire du médecin, Targinact® doit être administré selon les recommandations suivantes :

Adultes

La dose initiale habituelle chez un patient naïf d'opioïdes est de 10 mg/5 mg de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone, toutes les 12 heures.

Les patients recevant déjà un traitement par opioïdes peuvent débiter le traitement par une dose plus élevée de TARGINACT, en fonction de leur réaction aux traitements opioïdes précédents.

TARGINACT 5 mg/2,5 mg, comprimé à libération prolongée est indiqué en titration lors de l'initiation d'un traitement par opioïde et pour l'ajustement des doses.

La dose journalière maximale de TARGINACT est de 80 mg de chlorhydrate d'oxycodone et de 40 mg de chlorhydrate de naloxone.

Pour les patients nécessitant de plus fortes doses de TARGINACT, il convient d'administrer un traitement complémentaire par oxycodone à libération prolongée à la même fréquence d'administration, en ne dépassant pas une dose journalière maximale d'oxycodone à libération prolongée de 400 mg. En cas de traitement complémentaire par oxycodone, l'effet bénéfique de la naloxone sur la fonction intestinale peut être diminué.

Lors de l'arrêt complet du traitement par TARGINACT et en cas de changement par un autre opioïde, une altération de la fonction digestive peut être attendue.

Certains patients prenant TARGINACT à intervalles réguliers doivent recourir à un antalgique à libération immédiate (médicament de secours) pour le traitement des accès douloureux transitoires. TARGINACT à libération prolongée n'est cependant pas indiqué pour le traitement de ces accès douloureux transitoires. Pour le traitement d'un accès douloureux transitoire, une dose unique du médicament de secours, correspondant approximativement au 1/6^{ème} de la dose journalière de chlorhydrate d'oxycodone, doit être administrée. La nécessité d'administrer plus de deux doses par jour d'un médicament de secours indique généralement que la dose de TARGINACT doit être augmentée. Cette adaptation de posologie doit être effectuée toutes les 24-48 heures, par paliers de

chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone 5 mg /2,5 mg ou si cela est nécessaire 10 mg/5 mg deux fois par jour, jusqu'à atteindre une dose stable. L'objectif est de déterminer une dose spécifique au patient en deux prises par jour qui permettra de maintenir un niveau d'analgésie adéquat et d'utiliser le moins possible le médicament de recours aussi longtemps que le traitement est nécessaire.

TARGINACT doit être administré à la dose déterminée, deux fois par jour, à heures régulières. Bien qu'une administration symétrique (même dose administrée le matin et le soir) à heures régulières (toutes les 12 heures) soit appropriée chez la majorité des patients, certains patients du fait de leur état douloureux, peuvent tirer un meilleur bénéfice thérapeutique d'une administration asymétrique adaptée au profil de leur douleur. En général, la plus faible dose antalgique efficace doit être choisie.

Pour le traitement de douleurs non cancéreuses, des doses journalières maximales de 40 mg/20 mg de chlorhydrate d'oxycodone / chlorhydrate de naloxone sont habituellement suffisantes, mais des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Enfants et adolescents (âgés de moins de 18 ans)

L'administration de TARGINACT n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison du manque de données d'efficacité et de tolérance dans cette classe d'âge.

Personnes âgées

Comme chez les plus jeunes adultes, la posologie doit être adaptée en fonction de l'intensité de la douleur et de la sensibilité individuelle du patient.

Patients insuffisants hépatiques

Une étude clinique a montré que les concentrations plasmatiques d'oxycodone et de naloxone sont plus élevées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cette élévation de concentration est plus marquée avec la naloxone. Chez le patient insuffisant hépatique, l'incidence clinique d'une exposition à une dose relativement élevée de naloxone, n'est pas encore connue. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de TARGINACT chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère, TARGINACT est contre-indiqué.

Patients insuffisants rénaux

Une étude clinique a montré que les concentrations plasmatiques d'oxycodone et de naloxone sont plus élevées chez les insuffisants rénaux. Les concentrations de naloxone étaient plus affectées que celles de l'oxycodone. Chez le patient insuffisant rénal, l'incidence clinique d'une exposition à une dose relativement élevée de naloxone, n'est pas encore connue. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de TARGINACT chez les patients présentant une insuffisance rénale. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

Classement ATC (2011)

N	: Système nerveux
N02	: Analgésiques
N02A	: Opioïdes
N02AA	: Alcaloïdes naturels de l'opium
N02AA55	: Oxycodone en association

2.1. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.1.1. Médicaments de comparaison

Aucune autre association fixe à base d'oxycodone et de naloxone indiquée dans la douleur sévère n'est disponible.

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres antalgiques opioïdes forts (palier III OMS de la douleur d'origine cancéreuse) associés à :

- des laxatifs ou,
- en cas d'échec des laxatifs « habituels » à RELISTOR (bromure de méthyl-naltrexone), antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes dans le traitement de la constipation chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante. » ; son service médical rendu a été jugé important.

Rappel des indications et des derniers avis pertinents de la Commission de la Transparence relatifs aux autres opioïdes forts (cf. tableaux 1 et 2).

Tableau 1. Opioïdes forts à libération prolongée (LP)

Spécialité	Indications	Avis CT
Sulfate de morphine		
SKENAN L.P. microgranules LP en gélule à : 10, 30, 60, et 100 et 200 mg	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	RI 10 février 2010 : SMR important
MOSCONTIN L.P. Comprimé pelliculé LP à : 200 mg Cp enrobé à : 10, 30, 60 et 100 mg	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	RI 27 avril 2011 SMR important 1986 : 1 ^{ère} spécialité contenant du sulfate de morphine administrable par voie orale, sous forme galénique retard.
Hydromorphone chlorhydrate		
SOPHIDONE L.P Gélule LP à 4,8, 16 et 24 mg	Traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts.	RI 4 juillet 2007 SMR important
Chlorhydrate d'oxycodone		
OXYCONTIN L.P Comprimé pelliculé LP à : 5, 10, 20, 40 et 80,15, 30, 60, 120 et 160 mg	Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse. (extension d'indication aux douleurs non cancéreuses en juillet 2010)	Douleurs chroniques d'origine <u>cancéreuse</u> : RI 3 janvier 2007 SMR important Douleurs d'origine non cancéreuse : en cours d'évaluation
Fentanyl		
DUROGESIC Dispositif transdermique à : 12, 25, 50, 75 et 100 µg/h	Traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes (extension d'indication aux douleurs non cancéreuses en mars 2008)	<u>10 décembre 2008</u> <u>douleurs d'origine cancéreuse</u> : SMR important ; ASMR : conserve son intérêt <u>douleurs non cancéreuses</u> : SMR insuffisant

RI : renouvellement d'inscription, SMR : service médical rendu

Tableau 2. Opioides forts à libération immédiate

Spécialité	Indications	Avis CT
Sulfate de morphine		
ACTISKENAN Gélule à : 5, 10, 20 et 30 mg	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	RI 10 février 2010 SMR important
SEVREDOL Comprimé pelliculé sécable à : 10 et 20 mg	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	RI 27 avril 2011 SMR important
ORAMORPH Solution buvable à : 10, 30 et 100 mg/5 ml, 20 mg/ml	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	RI 1 ^{er} décembre 2010 SMR important
Chlorhydrate d'oxycodone		
OXYNORM Gélule à : 5, 10 et 20 mg OXYNORMORO Comprimé orodispersible à : 5, 10 et 20 mg	Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse. (extension d'indication aux douleurs non cancéreuses en juillet 2010)	<u>Douleurs d'origine cancéreuse</u> : SMR important 6 février 2008 : inscription comprimés orodispersibles RI 3 janvier 2007 (gélules) <u>Douleurs d'origine non cancéreuse</u> : en cours d'évaluation

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique de l'association à doses fixes oxycodone + naloxone (TARGINACT) repose sur plusieurs études cliniques :

- une étude dans la douleur sévère d'origine cancéreuse (OXN 2001¹) et;
- trois études dans la douleur sévère non cancéreuse (OXN 3401², OXN 3001³ et OXN 3006⁴) et les phases d'extension ouvertes (OXN 3001S⁵ et OXN 3006S - non publiée).

Ont également été versées au dossier :

- une méta-analyse (OXN 9001⁶) réalisée à partir des études OXN 3001 et OXN 3006, qui n'a pas été prise en compte dans la mesure où la méthodologie statistique utilisée n'a pas été décrite ;
- une étude observationnelle (OXN 9002)⁷ réalisée en Allemagne à la demande des autorités sanitaires.

3.1. Efficacité antalgique

3.1.1 Douleur d'origine cancéreuse

L'efficacité et la tolérance de l'association fixe oxycodone et naloxone à libération prolongée (TARGINACT) dans le traitement de la douleur d'origine cancéreuse ont été évaluées dans une seule étude clinique : OXN 2001.

Etude OXN 2001 (réalisée entre novembre 2007 et mars 2010¹)

Méthodologie :

Etude contrôlée, randomisée, double aveugle.

Objectifs :

- 1) démontrer la supériorité de l'association fixe oxycodone+naloxone LP (TARGINACT) sur l'oxycodone LP seule en termes d'amélioration de la constipation induite par les opioïdes mesurée par le BFI (Bowel Function Index) et de consommation des laxatifs chez les patients ayant une douleur modérée à sévère d'origine cancéreuse.
- 2) démontrer la non-infériorité de l'association par rapport à l'oxycodone seule en termes de soulagement de la douleur évalué par le score BPI (Brief Pain Inventory) et l'utilisation d'antalgique de secours.

1 Sam H Ahmedzai et al. A randomized, double-blind, active controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. Palliative Medicine 2011; 1-11.

2 Vondrackova D. et al. Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination with Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients with Moderate to Severe Chronic Pain. J Pain 2008; 9 :1144-54

3 Simpson K. et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate to-severe noncancer pain. Curr. Med. Res. Opin. 2008; 24, 3503-12.

4 Lowenstein O. et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. Expert Opin Pharmacother 2009; 10, 531-43.

5 Sander-Kiesling A. et al. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. Int J Clin Pract 2010; 64: 763-74.

6 Löwenstein et al. BMC Clinical Pharmacology 2010, 10:12

7 Schutter U. et al. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. Curr Med Res Opin. 2010; 26: 1377-87.

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 18 ans ;
- cancer ;
- traitement par des antalgiques de paliers II et III (palier II : tramadol et association tramadol + paracétamol, palier III : morphine, oxycodone, fentanyl) ;
- constipation induite ou aggravée par le traitement opioïde (objectivée par moins de 3 selles par semaine en l'absence de traitement laxatif ou la nécessité d'une prise de laxatifs régulière pour avoir au moins 3 selles par semaine) ;
- antécédents documentés de douleur chronique modérée à sévère requérant un traitement opioïde (20-80 mg/j d'équivalent d'oxycodone).

Critère de non inclusion :

- nécessité d'une dose d'oxycodone supérieure à 80 mg/j à l'entrée dans la phase en double aveugle.

Déroulement de l'étude :

Ont été inclus dans une phase de pré-randomisation de 3 à 10 jours deux cent vingt-quatre (224) patients. Au cours de cette phase, les patients ont continué à prendre l'opioïde et le laxatif qu'ils prenaient avant leur inclusion dans l'étude. Puis les patients ont été randomisés pour être inclus dans une phase double aveugle comparative au cours de laquelle ils ont reçu toutes les 12 heures, pendant 4 semaines 20 à 120 mg/j d'oxycodone seule (n = 92) ou 20 à 120 mg/j d'oxycodone + naloxone LP (n = 93). Les doses initiales d'oxycodone ont été fixées de la manière suivante :

- les patients initialement traités par un antalgique de palier II ont été traités par la dose minimale d'oxycodone soit 20 mg/j
- les patients qui recevaient des antalgiques de palier III ont été traités par une dose d'oxycodone équivalente ou augmentée, en cas de nécessité, pour contrôler la douleur (dose maximale de 120 mg/j).

Les patients pouvaient recevoir de l'oxycodone à libération immédiate (LI) comme traitement de secours. Les patients devaient arrêter leur laxatif antérieur et pouvaient utiliser le bisacodyl comme laxatif de secours (avec un maximum de 5 prises par semaine).

L'étude n'a pas comporté de troisième bras placebo.

La phase double aveugle a été suivie d'une extension ouverte jusqu'à 24 semaines au cours de laquelle tous les patients recevaient l'association oxycodone +naloxone. Les résultats ne sont pas encore disponibles.

Critères d'efficacité :

- la variation sur 4 semaines du score BFI (Bowel Function Index). Cet indice a été élaboré par le laboratoire MUNDIPHARMA et repose sur un questionnaire composé de 3 items qui évaluent la constipation sur les 7 derniers jours au moyen d'une échelle numérique :
 - o la facilité à déféquer (0 = facile – 100 = très difficile)
 - o la sensation d'évacuation incomplète (0 = aucune – 100 = très forte)
 - o la sensation de constipation (0 = aucune – 100 = très forte)
- l'utilisation des laxatifs ;
- la variation sur 4 semaines des échelles numériques du BPI (Brief Pain Inventory) qui est un questionnaire comprenant 32 items dont un diagramme anatomique pour situer la douleur, 4 échelles numériques (0 à 10) relatives à l'intensité de la douleur ;
- l'utilisation d'antalgiques de secours.

Deux co-critères principaux ont été définis : le BFI et le BPI.

Analyses statistiques :

L'analyse de supériorité sur le critère de constipation (BFI) a été réalisée sur la population randomisée ayant reçu au moins une dose de traitement et pour laquelle une évaluation initiale et finale était disponible. Les patients ayant des données manquantes relatives au BFI et ceux qui ont arrêté le traitement au cours des 14 premiers jours de la phase double

aveugle pour des raisons autres que le manque d'efficacité ou un effet indésirable, la constipation n'ont pas été inclus dans l'analyse. L'analyse des résultats a donc été réalisée chez 157/224 patients soit 70 % de l'effectif initial et la technique LOCF (*Last Observation Carried Forward*) a été utilisée pour prendre en compte les données manquantes.

L'analyse de non-infériorité a été effectuée per protocole (n = 133/224). La technique LOCF a été utilisée pour prendre en compte les données manquantes.

La limite de non-infériorité a été fixée à -1 sur une échelle numérique (EN de 0 à 10) sur la base de l'étude de Farrar⁸ qui considère une différence de 2 points sur l'EN comme amélioration cliniquement pertinente de la douleur chez les patients ayant une douleur d'origine cancéreuse traités par du citrate de fentanyl. Un intervalle de confiance à 90 % a été utilisé pour l'évaluation de la non-infériorité, et non un intervalle de confiance à 95 %.

Une analyse intermédiaire a été effectuée pour vérifier si l'étude pouvait être arrêtée plus tôt mais n'a pas été concluante (n = 50 patients).

Caractéristiques des patients inclus :

L'âge moyen était de 63,08 ± 10,34 ans, le poids moyen de 71,15 kg. La douleur moyenne à l'inclusion dans la phase de pré-randomisation de l'étude était en moyenne de 4,25 ± 1,86 sous oxycodone et 4,26 ± 2,13 sous TARGINACT sur une EN (0-10). Les patients étaient tous traités par des antalgiques de palier II ou III.

La douleur moyenne à l'inclusion dans la phase double-aveugle de l'étude était en moyenne de 4,16 ± 1,87 sous oxycodone et 4,18 ± 1,87 sous TARGINACT sur une EN (0-10).

Résultats sur le critère principal :

La non-infériorité de l'association fixe oxycodone et naloxone à l'oxycodone seule en termes d'efficacité analgésique a été démontrée : différence de -0,011 IC 90 % = [-0,474 ; 0,452], p<0,001 (population PP).

Une analyse en ITT, c'est-à-dire sur l'ensemble de la population randomisée aurait dû être réalisée. Deux analyses post-hoc (purement exploratoires) ont été fournies par le laboratoire en prenant un intervalle de confiance de 95% sur la population per protocole (différence de -0,011 IC 95 % [-0,564 ; 0,542], p<0,001) et sur la population ITT (différence de 0,072 IC 95 % [-0,288 ; 0,432], p<0,001).

Tableau 3. Évolution de la douleur moyenne avec imputation LOCF des données manquantes - EN (0-10), moyenne (ET) Population PP

Visite	Oxycodone LP	Oxycodone + Naloxone LP
	N = 71	N = 62
Visite 1 (pré-randomisation)	4,25 (1,86)	4,26 (2,13)
Visite 2 (J1) Randomisation	4,18 (1,87)	4,16 (1,87)
Visite 6 (J8)	3,79 (1,61)	3,60 (1,78)
Visite 7 (J15)	3,46 (1,67)	3,50 (1,70)
Visite 8 (J22)	3,55 (1,67)	3,58 (1,77)
Visite 9 (J29)	3,52 (1,80)	3,50 (1,88)

➤ Fréquence de prise d'un traitement de secours (critère secondaire)

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur la fréquence de prise d'un traitement de secours par jour entre l'oxycodone + naloxone et l'oxycodone seule (cf. tableau 4).

Tableau 4 : Dose de secours antalgique, moyenne (ET) ,Population PP

Critère	Oxycodone LP	Oxycodone + Naloxone
	N = 71	N = 62
Nombre moyen d'utilisation/j	0,74 (0,72)	0,84 (0,73)
Nombre moyen de gélule/j	0,97 (1,09)	1,3 (1,39)

Les résultats relatifs à l'effet sur la constipation sont présentés dans le paragraphe dédié 3.2

Conclusion sur les données d'efficacité antalgique dans la douleur d'origine cancéreuse :

La non-infériorité en termes d'efficacité antalgique de l'association oxycodone + naloxone par rapport à l'oxycodone seule (qui dispose d'une AMM dans la douleur d'origine cancéreuse depuis 2000) a été démontrée dans cette étude. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux traitements en termes de consommation d'antalgiques de secours.

3.1.2. Douleur d'origine non cancéreuse

L'efficacité et la tolérance de l'association fixe oxycodone et naloxone à libération prolongée (TARGINACT) dans le traitement de la douleur d'origine non cancéreuse ont été principalement évaluées dans l'étude clinique OXN 3401² ayant retenu comme modèle de douleur d'origine non cancéreuse, la douleur de la lombalgie chronique.

Etude OXN 3401

Méthodologie :

Etude contrôlée versus placebo et oxycodone à libération prolongée (LP), randomisée, en double aveugle.

Objectif : démontrer la supériorité de l'association oxycodone + naloxone LP (TARGINACT) par rapport au placebo en termes de maintien du soulagement de la douleur chez des patients stabilisés par oxycodone à libération immédiate (LI) à la posologie de 20 ou 40 mg par jour.

Déroulement de l'étude :

Quatre cent soixante-trois (463) patients âgés de plus de 18 ans, ayant une lombalgie chronique et souffrant de douleur modérée à sévère traitée par une dose stable d'opioïdes depuis au moins deux semaines ont été inclus.

L'étude a comporté trois phases : une phase de pré-randomisation, une phase double-aveugle et une phase d'extension ouverte.

La phase de pré-randomisation de 4 semaines a comporté deux périodes. Une 1^{ère} période au cours de laquelle une diminution progressive de la dose d'opioïdes a été effectuée afin de confirmer la nécessité d'un traitement par opioïde. Puis, une titration avec l'oxycodone LI a été réalisée pour atteindre une analgésie stable (dose cible : 20 à 40 mg/jour d'oxycodone) et un score de douleur comparable pour tous les patients randomisés.

Au cours de la phase double aveugle, les patients randomisés ont reçu toutes les 12 heures, pendant 12 semaines soit :

- Oxycodone + naloxone LP 10/5 mg ou 20/10 mg, n = 154,
- Oxycodone LP 10 ou 20 mg, n = 151
- placebo, n = 158.

Les patients pouvaient recevoir de l'oxycodone LI toutes les 4 à 6 heures comme traitement de secours (1/4 de leur dose journalière d'opioïde) lorsque l'intensité de la douleur était supérieure ou égale à 5.

Le critère principal de jugement de l'efficacité :

Délai entre la 1^{ère} prise du médicament et la réapparition des événements douloureux pendant la phase comparative. L'événement douloureux était défini par 2 jours consécutifs avec une douleur non contrôlée de manière adéquate.

La douleur non contrôlée de manière adéquate était définie par un :

- score d'intensité de douleur moyenne sur 24 h ≥ 5 sur une échelle (0-10) ou,
- score d'intensité de douleur « à un instant donné » ≥ 5 sur une échelle (0-10) et au moins 2 traitements de secours par oxycodone LI par jour.

Les arrêts de traitements pour efficacité antalgique insuffisante ont été comptabilisés comme événements douloureux.

Critères de jugement secondaires, notamment :

- le score moyen d'intensité de la douleur « au cours des 24 dernières heures »
- la fréquence quotidienne des prises d'un traitement de secours.

Résultats :

L'analyse principale a été effectuée dans l'échantillon des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins une évaluation (n = 463).

Caractéristiques des patients :

L'âge moyen des patients inclus a été de 56 ans, le poids moyen, de 82,47 kg. La douleur moyenne à l'inclusion dans la phase de pré-randomisation de l'étude n'a pas été retrouvée. À leur inclusion dans la phase double aveugle, tous les patients avaient une douleur stabilisée sous opioïde, en moyenne $3,64 \pm 1,06$ sur une EN (0-10)..

Résultats sur le critère principal :

Les délais de réapparition des événements douloureux ont été statistiquement plus longs dans le groupe TARGINACT que dans le groupe placebo (tableau 5). Le délai moyen de survenue du premier événement douloureux a été de 32,2 jours chez les patients traités avec l'association fixe oxycodone et naloxone, 33,7 jours chez ceux traités par oxycodone seule versus 19,3 jours chez ceux traités par placebo.

Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre l'association fixe oxycodone et naloxone et l'oxycodone seule.

Une phase d'extension ouverte à 1 an a montré le maintien de l'efficacité de TARGINACT.

Tableau 5. Délai (en jours) de réapparition des événements douloureux par groupe de traitement – critère principal

Événement douloureux	Placebo N = 158	Oxycodone (n = 151)	Oxycodone + naloxone (n = 154)	Différence oxycodone + naloxone vs placebo
1	19,3	33,7	32,2	0,0003
2	25,6	41,7	39,9	<0,0001
3	29,8	46,2	44,5	<0,0001
4	33,1	49,6	47,8	<0,0001
5	35,4	52,7	50,4	<0,0001
6	37,8	54,6	52,7	<0,0001
7	40,4	57,6	55,2	<0,0001
8	42,8	59,0	57,1	<0,0001
9	44,9	60,8	58,6	<0,0001
10	46,9	62,1	59,9	<0,0001
11	48,9	63,4	61,3	<0,0001
12	50,2	64,3	62,2	0,0001

Source : rapport d'étude clinique OXN 3401

Résultats sur les critères secondaires :

➤ Score EN au cours des 24 dernières heures

Bien que l'étude n'ait pas eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'association fixe oxycodone et naloxone en termes de réduction de l'intensité de la douleur, les résultats sur le score moyen d'intensité de la douleur « au cours des 24 dernières heures » des différentes périodes d'évaluation sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6. Score moyen de la douleur au cours des 24 dernières heures (EN 0-10) – critère secondaire

	Placebo	Oxycodone	Oxycodone + Naloxone
À l'inclusion			
N	158	151	154
Moyenne ± ET	5,47 ± 1,52	5,41 ± 1,51	5,75 ± 1,55
Phase de titration avec oxycodone LI			
N	158	151	153
Moyenne ± ET	3,55 ± 0,98	3,63 ± 0,97	3,75 ± 1,20
J 1-28			
N	157	151	153
Moyenne ± ET	4,16 ± 1,39	3,85 ± 1,28	4,10 ± 1,39
J 29-56			
N	137	138	140
Moyenne ± ET	4,06 ± 1,46	3,80 ± 1,37	3,92 ± 1,39
J 57-84			
N	137	135	140
Moyenne ± ET	4,08 ± 1,54	3,82 ± 1,41	3,98 ± 1,37
Différence : oxycodone + naloxone vs pbo – p : 0,0396, oxycodone vs pbo – p : 0,008, oxycodone + naloxone vs oxycodone – p : NS.			

Source rapport d'étude clinique.

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre TARGINACT et le placebo (p = 0,04) et entre l'oxycodone et le placebo (p = 0,008). Toutefois les différences observées sur l'EN sont minimales et n'ont pas de pertinence clinique.

➤ Fréquence de prise d'un traitement de secours

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur la fréquence de prise d'un traitement de secours par jour en faveur de l'oxycodone + naloxone par rapport au placebo - cf. tableau 7.

Tableau 7. Fréquence de prise de traitement de secours (oxycodone LI) par jour par groupe de traitement – critère secondaire

	Placebo (N = 158)	Oxycodone (N = 151)	Oxycodone/ Naloxone (N = 154)	Total (N = 463)
J 1-28				
N	157	150	153	460
Moyenne ± ET	1,64 ± 1,33	1,02 ± 1,12	1,10 ± 1,18	1,26 ± 1,24
J 29-56				
N	142	141	144	427
Moyenne ± ET	1,78 ± 1,50	1,08 ± 1,18	1,27 ± 1,46	1,38 ± 1,42
J 57-84				
N	136	136	139	411
Moyenne ± ET	1,86 ± 1,64	1,01 ± 1,30	1,23 ± 1,47	1,36 ± 1,51
Différence	oxycodone + naloxone vs placebo - p: 0,0004, oxycodone vs placebo – p <0,0001, oxycodone + naloxone vs oxycodone - p: NS.			

Source rapport d'étude clinique

Conclusion sur les données d'efficacité dans la douleur d'origine non cancéreuse :

Au total, les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter. En l'absence de critère algo-fonctionnel spécifique de la lombalgie dans cette étude, il n'est pas possible de conclure sur la pertinence clinique des résultats d'efficacité antalgique du traitement par TARGINACT dans la lombalgie chronique.

Les différences observées en termes de réduction de l'intensité de la douleur (EN) entre TARGINACT et le placebo ne permettent pas l'évaluation de la pertinence clinique du fait de l'utilisation d'interdoses d'oxycodone LI dans le bras placebo, justifié sur le plan éthique.

On ne dispose pas de donnée sur l'incapacité fonctionnelle. Or, les critères d'efficacité cliniquement pertinents de la lombalgie chronique reposent sur des critères algo-fonctionnels évalués habituellement par des échelles type Roland Morris.

En dehors de la lombalgie chronique qui ne constitue pas un modèle pertinent d'étude des opioïdes forts, la douleur sévère non cancéreuse peut être observée dans les situations suivantes :

- séquelles douloureuses de traumatismes ou d'interventions chirurgicales
- douleurs neuropathiques chroniques
- douleurs ostéo-articulaires liées à des affections chroniques comme l'arthrose
- douleurs rachidiennes chroniques et non spécifiques (cervicalgies chroniques).

Dans la plupart de ces situations, l'efficacité des opioïdes est controversée. L'efficacité de TARGINACT dans ces situations devrait être évaluée.

3.2. Effet sur les symptômes de la constipation

L'effet sur la constipation a été évalué à l'aide de l'indice de fonction intestinale : BFI (*Bowel Function Index*). Cet indice a été élaboré par le laboratoire MUNDIPHARMA et repose sur un questionnaire composé de 3 items qui évaluent la constipation sur les 7 derniers jours au moyen d'une échelle numérique :

- la facilité à déféquer (0 = facile – 100 = très difficile)
- la sensation d'évacuation incomplète (0 = aucune – 100 = très forte)
- la sensation de constipation (0 = aucune – 100 = très forte)

L'indice BFI compris entre 0 et 100 correspond à la somme de ces trois items divisée par 3. Au-delà de 30, la fonction intestinale est altérée. Une variation supérieure ou égale à 12 points est considérée comme une différence certainement pertinente cliniquement⁹. Une

9 Rentz AM. et al. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *Journal of Medical Economics* 2009; 12: 371-83.

variation inférieure à 7,5 points est considérée comme peu susceptible d'être cliniquement pertinente.

La validation interne de cet indice a été évaluée dans trois études cliniques (n = 985) ayant évalué l'efficacité de TARGINACT⁹. Sa validation externe a été évaluée dans des études observationnelles : cohorte européenne de 131 patients constipés¹⁰ et une cohorte française DYONYSOS de 520 patients (non publiée, seuls un abstract et un extrait du rapport de l'étude ont été fournis).

La corrélation de l'indice BFI avec d'autres indices développés pour évaluer la constipation a été étudiée en particulier le PAC-SYM (patient assessment of constipation symptoms, questionnaire de 12 items) dans la cohorte européenne ; la corrélation entre ces deux indices était statistiquement significative, $r = 0,26$ à $0,66$ et $p < 0,01$ à $0,0001$.

La corrélation avec le score de Kess (questionnaire comprenant 11 items) a été évaluée dans l'étude DYONISOS, la corrélation a été de $0,582$, $p < 0,001$.

Résultats de l'étude OXN 2001¹

Pour la description de la méthodologie de l'étude cf. 3.1.1

Lors de l'inclusion dans l'étude (phase de pré-randomisation), 95,7 % des patients du groupe TARGINACT et 96,7 % des patients du groupe oxycodone étaient traités par des laxatifs. Le nombre moyen de selles était inférieur à 3 par semaine chez 49,3 % des patients sous oxycodone et 42,7 % des patients sous TARGINACT. Les scores BFI moyens étaient comparables sous TARGINACT et oxycodone seule (64,35 versus 62,97 en moyenne).

L'objectif de cette comparaison étant de démontrer la supériorité de l'association fixe oxycodone + naloxone sur l'oxycodone LP seule en termes d'amélioration de la constipation induite par les opioïdes mesurée par le BFI (Bowel Function Index), une analyse en ITT aurait dû être réalisée. Cependant, l'analyse principale a été réalisée sur la population randomisée ayant reçu au moins une dose de traitement et pour laquelle une évaluation initiale et finale étaient disponibles. De plus, les patients ayant des données manquantes relatives au BFI et ceux qui ont arrêté le traitement au cours des 14 premiers jours de la phase double aveugle pour des raisons autres que le manque d'efficacité ou un effet indésirable, la constipation n'ont pas été inclus dans l'analyse. L'analyse des résultats a été réalisée chez 157 patients soit 70 % de l'effectif initial.

Les résultats de cette analyse ont mis en évidence une supériorité de l'association oxycodone + naloxone sur l'oxycodone seule : différence de $-11,14$; IC = $[-19,03 ; -3,241]$; $p = 0,006$ (source rapport d'étude). Cette différence n'est pas cliniquement pertinente selon le seuil de 12 points défini par le laboratoire.

10 Rentz AM. et al. Observational, nonintervention, multicenter study for validation of the Bowel Function Index for constipation in European countries. Curr Med Res Opin 2011; 27: 35-44.

Tableau 8. Résultats principaux d'efficacité : BFI par visite (LOCF)

		Oxycodone LPN = 80	Oxycodone/Naloxone N = 77
Visite 1	N Moyenne (ET)	80 64,35 (22,13)	76 62,97 (18,44)
Visite 2 (J1) Randomisation	N Moyenne (ET)	80 62,4 (23,56)	77 63,97 (17,42)
Visite 6 (J8)	N Moyenne (ET)	77 49,11 (27,33)	76 42,46 (28,13)
Visite 7 (J15)	N Moyenne (ET)	77 48,35 (26,69)	77 37,06 (25,46)
Visite 8 (J22)	N Moyenne (ET)	77 50,65 (26,74)	77 36,74 (25,15)
Visite 9 (J29)	N Moyenne (ET)	79 48,84 (28,08)	77 38,87 (26,89)

Parmi les critères secondaires figuraient la quantité totale prise de laxatifs et le score PAC SYM.

Quantité totale prise de laxatifs

Les patients du groupe oxycodone + naloxone ont utilisé une quantité moyenne moins importante de bisacodyl comme laxatif de secours ($26,10 \pm 27,6$ mg) que ceux du groupe oxycodone seule ($32,69 \pm 31,26$ mg), cependant la différence n'est pas statistiquement significative.

Score PAC SYM

Une différence statistiquement significative en faveur de TARGINACT a été mise en évidence sur le score total ($p=0,0014$) et sur la fréquence des symptômes ($p<0,001$) – cf. tableaux 9 et 10.

Tableau 9. Résultats du PAC SYM – Score total

		Oxycodone LP N = 80	Oxycodone/Naloxone N = 77
Visite 2	N Moyenne (ET)	80 <u>18,21 (8,28)</u>	75 <u>17,38 (6,99)</u>
Visite 9	N Moyenne (ET)	74 <u>15,47 (9,83)</u>	73 <u>10,37 (8,57)</u>
		<u>Oxycodone + naloxone vs oxycodone - p : 0,0014</u>	

Tableau 10. Résultats du PAC SYM – Fréquence des symptômes

		Oxycodone LP N = 80	Oxycodone/Naloxone N = 77
Visite 2	N Moyenne (ET)	79 <u>2,33 (1,07)</u>	75 <u>2,53 (1,09)</u>
Visite 9	N Moyenne (ET)	73 <u>2,03 (1,29)</u>	73 <u>1,47 (1,07)</u>
		<u>Oxycodone + naloxone vs oxycodone - p < 0,001</u>	

Études OXN 3001³ et OXN 3006⁴

Deux études OXN 3001 et OXN 3006 de méthodologies similaires ont été présentées par le laboratoire et sont décrites ci-après.

Objectif principal : démontrer la supériorité de TARGINACT par rapport à l'oxycodone seule pour l'amélioration des symptômes de la constipation.

Méthodologie : contrôlée versus oxycodone, randomisée, double aveugle

Critères d'inclusion : patients de plus de 18 ans, avec une douleur chronique non cancéreuse modérée à sévère nécessitant un traitement opioïde (20 mg à 50 mg d'oxycodone par jour dans l'étude OXN 3001 et 60 à 80 mg/j dans l'étude OXN 3006) et une constipation induite ou aggravée par les opioïdes.

Les patients inclus devaient pouvoir recevoir le bisacodyl comme traitement laxatif de secours. Les patients prenant une dose stable de fibres ou de laxatifs osmotiques pouvaient être inclus.

N'ont pas été inclus notamment les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde (PR) et une douleur d'origine cancéreuse.

Traitements :

Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 12 semaines soit l'oxycodone seule soit TARGINACT à des doses équivalentes d'oxycodone dans chaque groupe.

Le critère de jugement principal d'efficacité était le score BFI (*Bowel Function Index*) à 4 semaines de traitement.

La douleur a été évaluée comme critère secondaire.

Résultats : cf. Tableaux 11 et 12

Tableau 11. Résultats sur le BFI (analyse en mITT) - étude 3001

	N	Oxycodone 158	Oxycodone + naloxone 158
Lors de la randomisation	Moyenne (ET)	61,0 (23,39)	61,8 (22,95)
4 semaines	Moyenne (ET)	51,6 (26,78)	34,9 (25,80)
Différence	Oxycodone + naloxone vs oxycodone seule : -15,2, IC 95 % = [-18,2 ; -12,2], p<0,0001		

Dans l'étude OXN 3001 (n = 322), l'âge moyen des patients était de 58,8 ans, le BFI à l'inclusion était de 57,8 ± 22,67. La proportion de patients traités par des laxatifs à l'inclusion était de 73,75 % dans le groupe oxycodone seule et 64,2 % dans le groupe TARGINACT.

Les pathologies non cancéreuses douloureuses étaient à 83 % rhumatologiques, essentiellement l'arthrose (72 %). Des douleurs neuropathiques étaient rapportées chez 17 % des patients.

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur de TARGINACT sur le score BFI à 4 semaines : -15,2 [-18,2 ; -12,2], p<0,0001 (cf. tableau 11).

Tableau 12. Résultats sur le BFI (analyse en mITT) - étude 3006

	N	Oxycodone 135	Oxycodone + naloxone 130
Lors de la randomisation	Moyenne (ET)	64,09 (19,84)	67,40 (19,51)
4 semaines	Moyenne (ET)	53,27 (23,86)	40,94 (27,38)
Différence	Oxycodone + naloxone vs Oxycodone : -14,9, IC 95 % = [-17,9 ; -11,9], p<0,0001		

Dans l'étude OXN 3006 (n = 378), l'âge moyen des patients était de 56,8 ans, le BFI à l'inclusion était de 66,5 ± 19,43. La proportion de patients traités par des laxatifs à l'inclusion était de 71 % dans le groupe oxycodone seule et de 62,31 % dans le groupe TARGINACT.

Les pathologies douloureuses d'origine non cancéreuses étaient de nature rhumatologique (essentiellement lombalgie et arthrose) dans 92 % des cas.

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur de TARGINACT sur le score BFI à 4 semaines : -14,9, IC 95 % = [-17,9 ; -11,9], $p < 0,0001$ (cf. tableau 12).

Analyse exploratoire en fonction de la prise ou non de laxatifs:

La proportion de patients utilisant des laxatifs au cours des 4 semaines de la période double aveugle a été de 31 % avec TARGINACT versus 55 % avec oxycodone seule dans l'étude OXN 3001 ($p < 0,001$). Des résultats similaires ont été observés dans l'étude OXN 3006 : 43,1 % avec TARGINACT versus 63,7 % avec oxycodone seule ($p = 0,0009$).

Des phases d'extension en ouvert à 1 an ont montré un maintien de l'efficacité de TARGINACT.

Conclusion sur l'effet de TARGINACT sur la constipation :

Au total, une différence statistiquement significative a été mise en évidence dans trois études cliniques en faveur de TARGINACT par rapport à l'oxycodone seule sur un score de symptômes de la constipation (BFI) évalué à 4 semaines :

- Dans l'étude OXN 2001 réalisée dans la douleur d'origine cancéreuse, la différence entre les 2 traitements a été de -11,14 ; IC 95 % [-19, 03, -3,241], statistiquement significative mais non cliniquement pertinente ;
- Dans les études OXN 3001 et 3006 réalisées dans la douleur d'origine non cancéreuse, la différence a été cliniquement pertinente -15,2 [-18,2, -12,2], $p < 0,0001$ dans l'étude OXN 3001 et -14,9 [-17,9, -11,9], $p < 0,0001$ dans l'étude OXN3006.

On peut s'interroger sur la pertinence du choix d'un délai de 4 semaines pour l'évaluation de l'effet sur la constipation.

Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes de consommation de laxatifs (critère secondaire) dans l'étude OXN 2001. Ce critère n'a pas été analysé comme critère secondaire dans les études réalisées dans la douleur d'origine non cancéreuse. Les résultats des analyses exploratoires de ce critère dans les études réalisées dans la douleur d'origine non cancéreuse ont montré une consommation inférieure des laxatifs dans le groupe TARGINACT.

Il n'y a pas eu de comparaison de l'association fixe TARGINACT à la prise séparée d'oxycodone et de laxatif.

3.3. Données d'utilisation en vie réelle :

Etude allemande post-AMM observationnelle sur l'utilisation de TARGINACT en vie réelle - (étude OXN 9002⁷)

Cette étude de cohorte, d'une durée de 4 semaines, a été réalisée en Allemagne entre octobre 2006 et septembre 2007 à la demande des autorités sanitaires dans le cadre du suivi post-AMM (date de l'AMM 2006).

Au total, 7836 patients traités par TARGINACT ont été suivis pendant cette période.

Résultats :

Les patients avaient en moyenne 65,8 ans, 61,6 % étaient des femmes, leur poids moyen était de 77,3 kg, 25 % étaient naïfs d'opioïdes, 17,3 % avaient un cancer.

Les pathologies non cancéreuses les plus représentées étaient rhumatologiques (86 %) : arthrose, ostéoporose, lombalgie...

Note : en raison de l'origine multifactorielle des douleurs, il est difficile de connaître de manière précise la proportion de patients par origine de douleur.

Les médecins généralistes ont été à l'origine de 56 % des prescriptions. Les autres prescripteurs ont été des médecins internistes (13 %), orthopédistes (12 %), oncologues (1,5 %), rhumatologues (0,5 %).

TARGINACT 10/5 mg 2 fois par jour a été utilisé dans 68,3 % des cas (78,1 % des naïfs d'opioïdes). Le traitement par TARGINACT 20/10 mg, deux fois par jour a concerné 23,8 % des patients déjà traités par opioïdes.

Un traitement de secours antalgique a été prescrit chez 11,5 % des patients à la visite initiale et moins de 10 % des patients aux visites suivantes (semaines 2, 3 et 4).

Ces traitements antalgiques de secours ont été :

- des AINS dans 46,3 % des cas,
- des antalgiques du palier 2 (opioïde faible) dans 5,8 % des cas,
- des antalgiques du palier 3 (opioïde fort) dans 47,6 % des cas.

28,2 % des sujets de l'étude étaient sous laxatifs au début de l'enquête pour prévenir la constipation induite par opioïde (5,5 % chez les naïfs d'opioïdes, 35,9 % chez les patients déjà traités par opioïdes). La moitié des patients ont continué la prise de laxatifs soit 12,4 % des patients de l'étude après 4 semaines (3 % chez les naïfs d'opioïdes, 18 % chez les patients déjà traités par opioïdes). Au cours des 4 semaines de l'étude, le traitement laxatif n'a pas été modifié chez environ 90 % des patients. La prise d'un nouveau laxatif a été documentée dans 7 % des cas.

Des symptômes de constipation ont été rapportés chez 63,1 % des patients à la semaine 1 et chez 31,1 % des patients à la semaine 4. La diarrhée a été rapportée chez environ 5 à 8 % des patients au cours de l'étude.

La réduction moyenne de la douleur évaluée sur une échelle à 11 points a été de 2,9 points.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide d'une échelle non validée.

Au total, les résultats de cette étude n'ont pas d'autre valeur que descriptive.

3.4. Statut de prise en charge dans les autres pays européens

TARGINACT a une AMM dans 27 pays européens (dont la Suisse) et est remboursé en ville et à l'hôpital dans les pays suivants selon des modalités différentes :

- Allemagne, Espagne, Irlande, Italie, Royaume-Uni, Slovaquie, Suisse, remboursement aux mêmes conditions que pour les autres opioïdes forts ;
- Belgique et Suède, uniquement chez les patients traités par oxycodone et constipés malgré un traitement par laxatif ;
- Norvège uniquement dans la douleur d'origine cancéreuse traitée par opioïdes forts et constipés malgré un traitement par laxatif.

3.5. Tolérance

L'analyse de la tolérance de TARGINACT repose sur les données issues des études cliniques, observationnelles ainsi que des données post-commercialisation.

3.5.1. Données issues des études cliniques et observationnelles

Dans l'étude OXN 2001 dans la douleur d'origine cancéreuse, la proportion de patients ayant des événements indésirables a été de 85,9 % sous TARGINACT et de 77,2 % sous oxycodone seule. Les effets indésirables graves liés au traitement ont été de 5,4 % avec TARGINACT et de 3,33 % avec l'oxycodone seule.

Les événements indésirables les plus fréquents étaient gastro-intestinaux et ont été rapportés pour 37 % des patients traités par TARGINACT versus 30,4 % de ceux traités par oxycodone seule. Une aggravation de la constipation a été rapportée de manière similaire dans les deux groupes (6,5% dans chaque groupe). Les douleurs abdominales ont été rapportées chez 5,4 % des patients traités par oxycodone seule et 7,6% de ceux traités par TARGINACT.

Dans l'étude OXN 3401 réalisée dans la lombalgie, la fréquence des événements indésirables a été de 52,5 % avec le placebo, 53 % avec l'oxycodone et 55,8 % avec TARGINACT. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : constipation, nausée, céphalées, vomissements et diarrhée.

La fréquence de la constipation a été de 11,9 % avec l'oxycodone seule, de 5,1 % avec le placebo et de 8,4 % avec TARGINACT. Celle de la diarrhée a été de 2,6 % avec l'oxycodone seule, de 4,4 % avec le placebo et de 5,2 % avec TARGINACT. La fréquence des événements indésirables graves a été de 0,7 % avec l'oxycodone seule, 1,9 % avec le placebo et de 3,9 % avec TARGINACT. Sept (7) événements indésirables gastro-intestinaux graves ont été rapportés avec TARGINACT et aucun avec l'oxycodone seule.

Dans les études OXN 3001 et 3006, la fréquence des événements indésirables a été de 61% dans le groupe TARGINACT versus 57,3 % dans le groupe oxycodone seule.

La fréquence des événements indésirables gastro-intestinaux a été de 29,6 % dans le groupe oxycodone seule et de 19,4 % dans le groupe TARGINACT dans l'étude OXN 3001 et de 16,3% dans le groupe oxycodone seule versus 23,8% dans le groupe TARGINACT dans l'étude OXN 3006. Une aggravation de la constipation a été rapportée comme événement indésirable chez 4,9 % des patients traités par oxycodone seule et chez 0,6 % de ceux traités par TARGINACT dans l'étude OXN 3001 et chez 1,5 % des patients traités par oxycodone versus 0,8% de ceux traités par TARGINACT dans l'étude OXN 3006. La diarrhée a été rapportée comme événement indésirable chez 6,8 % des patients traités par oxycodone seule et 5,6 % de ceux traités par TARGINACT dans l'étude OXN 3001 et chez 3 % des patients traités par oxycodone seule et 4,6 % de ceux traités par TARGINACT dans l'étude OXN 3006.

Les douleurs abdominales ont été rapportées chez 4,3 % des patients traités par oxycodone seule et 1,3 % de ceux traités par TARGINACT dans l'étude OXN 3001 et chez 1,5 % des patients traités par oxycodone seule et 7,7 % de ceux traités par TARGINACT dans l'étude OXN 3006.

Dans l'étude observationnelle OXN 9002, 20 % des patients ont rapporté des événements indésirables dont 13,1 % étaient liés au traitement par TARGINACT. Parmi ces événements indésirables, la fréquence de la diarrhée a été de 1,9 % et celle de la constipation de 3,8 %. Le pourcentage d'arrêt prématuré du traitement a été de 14,8 % principalement en raison d'événement indésirable.

Selon le RCP, la tolérance de TARGINACT est similaire à celle d'un opioïde fort.

3.5.2. Données de pharmacovigilance

La spécialité TARGINACT est commercialisée en Allemagne depuis le 2 octobre 2006 et depuis janvier 2009 dans 7 nouveaux pays : Autriche, Danemark, Finlande, Israël, Pays-Bas, Royaume Uni et Suède.

Entre le 31 mars 2008 et le 12 avril 2009, 73 cas dont 46 cas graves d'événements indésirables ont été notifiés pour un total de 635 000 patients-mois exposés estimés en se basant sur une posologie de deux prises par jour.

Les événements rapportés concernent principalement les classes-organes suivantes :

Affections gastro-intestinales (n = 43), Affections du système nerveux (n = 23), Affections psychiatriques (n = 23), troubles généraux et anomalies du site d'administration (n = 21).

3.6. Conclusion

L'efficacité en termes de contrôle de la douleur de TARGINACT, association fixe d'oxycodone et de naloxone, a été étudiée dans la douleur d'origine cancéreuse (1 étude) et dans la douleur d'origine non cancéreuse (1 étude).

La non-infériorité en termes d'efficacité analgésique de l'association fixe oxycodone+naloxone a été démontrée par rapport à l'oxycodone seule dans une étude réalisée chez 214 patients souffrant d'une douleur d'origine cancéreuse préalablement traités par des antalgiques de palier II ou III et constipés. La limite de non-infériorité avait été fixée à - 1 sur une échelle numérique EN (0-10). Les résultats de l'analyse ITT n'ont pas été

fournis. Seule une analyse ayant inclus 70% de la population randomisée a été réalisée. La différence entre les 2 traitements a été de -0,011 IC 90 % [-0,474 ; 0,452], dans la population per protocole. Le nombre moyen de gélules d'antalgiques de secours n'a pas été différent entre l'association fixe oxycodone+naloxone (1,3) et l'oxycodone seule (0,97).

L'efficacité antalgique de l'association fixe oxycodone/naloxone dans la douleur d'origine non cancéreuse repose principalement sur les résultats d'une étude réalisée dans la lombalgie chronique, alors que la lombalgie chronique ne constitue pas un modèle pertinent d'études des opioïdes forts. Dans cette étude, le délai de survenue du premier événement douloureux a été statistiquement plus long avec TARGINACT (32,2 jours qu'avec le placebo (19,3 jours) mais non différent de celui observé avec l'oxycodone seule (33,7 jours)

Les résultats de cette étude sont difficiles à interpréter. Les différences observées sur l'intensité de la douleur (mesurée par EN) entre TARGINACT et le placebo ne permettent pas l'évaluation de la pertinence clinique du fait de l'utilisation d'interdoses d'oxycodone LI dans le bras placebo, justifié sur le plan éthique.

En l'absence de critère algo-fonctionnel spécifique de la lombalgie dans cette étude, il n'est pas possible de conclure sur la pertinence clinique des résultats d'efficacité antalgique et fonctionnelle du traitement par TARGINACT dans la lombalgie chronique.

L'efficacité en termes d'effet sur la constipation induite par l'oxycodone de TARGINACT a été évaluée dans trois études cliniques (dont l'étude dans la douleur du cancer) à l'aide d'un score de symptômes de la constipation le BFI (Bowel function Index). Ce score élaboré par le laboratoire a fait l'objet d'une validation interne (dans les études cliniques) et externe (dans des études observationnelles). Le seuil de pertinence clinique avait été fixé à 12 points par le laboratoire.

La différence est statistiquement significative en faveur de TARGINACT par rapport à l'oxycodone seule sur le BFI évalué à 4 semaines dans les 3 études:

- différence de -11,14 ; IC 95 % = [-19,03 ; -3,241], statistiquement significative mais non cliniquement pertinente ; dans l'étude sur la douleur d'origine cancéreuse
- différence cliniquement pertinente dans les 2 études sur la douleur d'origine non cancéreuse: -15,2 ; IC 95 % = [-18,2 ; -12,2] dans l'une et de -14,9 ; IC 95 % = [-17,9 ; -11,9] dans l'autre.

L'efficacité en termes d'effet sur la constipation a été également étudiée par la consommation de laxatifs. Dans l'étude réalisée dans la douleur cancéreuse, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre TARGINACT et l'oxycodone seule sur ce critère. Une moindre consommation de laxatifs dans le groupe TARGINACT a été mise en évidence dans les 2 études sur la douleur d'origine non cancéreuse mais ces données sont à interpréter avec prudence car issues d'une analyse à visée exploratoire.

On ne dispose pas de donnée comparative TARGINACT versus prise séparée d'un opioïde et d'un laxatif.

Une amélioration statistiquement significative du score PAC SYM en faveur du groupe TARGINACT a été mise en évidence.

La tolérance de TARGINACT est similaire à celle d'un opioïde fort. En ce qui concerne la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux dont la constipation, elle est considérée comme fréquente ($\geq 1/100$ et $< 1/10$, RCP).

Le RCP comporte une mise en garde indiquant qu'il n'y a pas d'expérience chez les patients ayant un cancer avec carcinose péritonéale ou un cancer digestif ou pelvien à un stade avancé avec un syndrome sub-occlusif.

Au total, l'oxycodone seule est disponible en France dans la prise en charge de la douleur depuis 2000. Il n'existe pas de preuve indiscutable d'un bénéfice clinique d'efficacité ou de tolérance de l'association fixe TARGINACT (oxycodone + naloxone) par rapport à l'oxycodone seule associée à un laxatif dans la prise en charge des patients ayant une douleur sévère et une constipation induite par l'oxycodone.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques opioïdes entraînent une dégradation très marquée de la qualité de vie.

La constipation est un effet indésirable très fréquent des traitements opioïdes qui peut entraîner une dégradation de la qualité de vie particulièrement chez les patients cancéreux et les patients ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs.

TARGINACT entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

L'efficacité antalgique de TARGINACT, association fixe d'oxycodone et de naloxone, a été évaluée dans la douleur d'origine cancéreuse et non cancéreuse.

Dans la douleur d'origine cancéreuse, TARGINACT a été non-inférieur à l'oxycodone seule. Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les deux traitements en termes de consommation d'antalgiques de secours.

Dans la douleur non cancéreuse, son efficacité n'a été évaluée que dans la lombalgie chronique sur un critère principal dont la pertinence clinique n'est pas établie. La quantité d'effet sur l'EN a été minime et difficile à interpréter du fait de l'utilisation d'interdoses d'oxycodone LI dans le bras placebo. En l'absence de critères algo-fonctionnels spécifiques de la lombalgie, il n'est pas possible de conclure sur la pertinence clinique des résultats d'efficacité de TARGINACT.

En termes d'effet sur la constipation, les différences sur le score de constipation (indice BFI) ont été :

- cliniquement pertinentes mais modestes dans deux études dans la douleur non cancéreuse,
- non cliniquement pertinente dans une étude dans la douleur cancéreuse

concernant le recours aux laxatifs entre TARGINACT et l'oxycodone,

- aucune différence statistique n'a été mise en évidence dans l'étude réalisée dans la douleur cancéreuse,
- des analyses exploratoires, par conséquent à interpréter avec prudence, ont suggéré une différence statistiquement significative en faveur de TARGINACT dans 2 études réalisées dans la douleur non cancéreuse.

Le score PAC SYM (corrélé à l'indice BFI et évaluant la constipation) a été significativement amélioré par TARGINACT dans l'étude réalisée dans la douleur cancéreuse.

En termes de la tolérance, TARGINACT n'a pas démontré sa meilleure tolérance par rapport à l'oxycodone seule. Sa tolérance semble similaire à celle d'un opioïde fort.

En conséquence, son rapport efficacité/effets indésirables est :

- important dans les douleurs sévères d'origine cancéreuse comme celui de l'oxycodone, du fait d'une efficacité et d'une tolérance similaire,
- mal établi dans les douleurs de la lombalgie au vu des données disponibles,
- non établi dans d'autres modèles de douleurs chroniques sévères non cancéreuses en l'absence de données

Intérêt en termes de santé publique

Compte tenu de leur fréquence et de leur répercussion psychosociale (fatigue, anxiété, dépression), les douleurs sévères représentent un fardeau de santé publique modéré à important. Celles d'origine cancéreuse représentent aussi un fardeau modéré à important. Quant au fardeau des douleurs non cancéreuses nécessitant un opiacé de niveau III, il est difficilement quantifiable.

L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques intenses constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique¹¹ GTNDO¹², Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur¹³)

Concernant les douleurs sévères cancéreuses, au vu des données des études disponibles sur l'amélioration des symptômes de la constipation versus Oxycodone seule, l'impact attendu en termes de morbidité et de qualité de vie de la spécialité TARGINACT pour ces patients est difficilement quantifiable.

Concernant les douleurs sévères non cancéreuses, au vu des données des essais cliniques disponibles et du fait que ces résultats ne portent que sur les douleurs rhumatologiques (pour lesquelles les opiacés de niveau III ne sont pas recommandés), il n'est pas attendu de la spécialité TARGINACT d'impact en termes de morbidité et de qualité de vie.

De plus, on ne peut exclure un impact négatif du fait des effets indésirables fréquents (neurologiques, psychiatriques, respiratoires) des opioïdes forts et de leurs retentissements sur la qualité de vie et les activités de la vie quotidienne des patients (travail, conduite notamment), et en particulier des personnes âgées.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité TARGINACT dans les douleurs cancéreuses. Cet intérêt est difficilement quantifiable.

En revanche, pour les douleurs non cancéreuses, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

En l'état actuel du dossier (absence de comparaison de cette association fixe à la prise séparée d'opioïde et de laxatifs et en l'absence d'un bénéfice démontré sur la tolérance en particulier gastro-intestinale par rapport à l'oxycodone seule), la place de TARGINACT est difficile à établir. Cependant, dans le cadre de la prise en charge du patient cancéreux, compte tenu d'une efficacité et d'une tolérance similaire à celle de l'oxycodone, la Commission de la transparence considère que cette spécialité pourrait constituer une alternative aux spécialités disponibles. Il reste toutefois à démontrer l'intérêt de cette association fixe dans la prise en charge de la constipation associée à un opioïde.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par ces spécialités est faible dans la douleur sévère d'origine cancéreuse et insuffisant au regard des thérapies existantes pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les autres types de douleur sévère.

4.2. Amélioration du service médical rendu

TARGINACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la douleur sévère d'origine cancéreuse.

11 Loi de Santé Publique 2004 Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : objectifs 31 et 32 [rapport_DREES_indicateurs - juillet 2005]

12 Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS 2003) Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006 – 2010. Ministère de la santé et de la solidarité mars 2006

13 Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006 – 2010. Ministère de la santé et de la solidarité mars 2006

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Douleur d'origine cancéreuse

Guide ALD N°30 – HAS-INCA¹⁴ :

« Le traitement doit être adapté en fonction des mécanismes d'action, du contexte et du terrain. Les douleurs par excès de nociception répondent aux antalgiques.

Échelle antalgique OMS :

Palier 1 : paracétamol, AINS

Palier 2 : opioïdes faibles

Palier 3 : opioïdes forts

Le traitement nécessite parfois des co-antalgiques : corticoïdes, topiques locaux (anesthésiques, cicatrisants, AINS), antispasmodiques, bisphosphonates.

Les douleurs neuropathiques nécessitent un traitement spécifique de la classe des antiépileptiques (gabapentine ou prégabaline) ou antidépresseur (imipramine, amitryptiline) ou des topiques locaux. Pour les douleurs mixtes, on privilégiera en première intention les molécules à double action (tramadol, oxycodone). »

Recommandation de l'ANAES¹⁵ :

« Conformément aux préconisations de l'OMS, il est recommandé de privilégier la voie orale, et d'utiliser les antalgiques selon la stratégie en trois paliers.

Des douleurs intenses peuvent éventuellement justifier l'utilisation d'emblée d'un antalgique de palier 3 (opioïde fort).

En cas de traitement par les opioïdes forts, il est recommandé de le débiter par le sulfate de morphine orale à libération immédiate ou éventuellement à libération prolongée.

S'il s'agit bien d'une douleur purement nociceptive, en cas d'échec d'un traitement en raison d'effets indésirables incontrôlables avec la morphine, il est recommandé soit d'envisager le changement pour un autre opioïde (rotation des opioïdes), soit une modification de la voie d'administration ».

Recommandation de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer¹⁶

« La prescription d'opioïdes forts d'emblée est une possibilité en cas de douleur très intense (option, accord d'experts).

Sauf situation particulière, la morphine orale est l'opioïde de niveau 3 OMS de première intention (standard, accord d'experts).

Il n'y a pas de limite supérieure aux doses d'opioïdes agonistes purs tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.

L'oxycodone est une autre alternative à la morphinothérapie orale dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse ou en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine (option, accord d'experts). »

L'oxycodone est un traitement de première ou de seconde intention selon les caractéristiques de la douleur.

Constipation induite par opioïdes

Recommandations de l'ANAES 2002¹⁵

14 Guide ALD N°30 : cancer colo rectal – Bonnes pratiques de prise en charge communes à tous les cancers – prise en charge de la douleur - HAS-INCA – février 2008

15 Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs - ANAES / Service des recommandations et références professionnelles / décembre 2002

16 FNCLCC : Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour.

En cas de constipation liée aux opioïdes, les laxatifs proposés en première intention sont les laxatifs stimulants (anthracéniques ou bisacodyl) en association avec le sorbitol. En cas d'inefficacité, les laxatifs péristaltogènes intestinaux peuvent être utilisés.

Dans les autres cas de constipation, il est proposé d'utiliser en première intention soit les laxatifs de contact (docusate sodique ou poloxamère), soit les laxatifs osmotiques (en préférant le sorbitol en raison de sa meilleure tolérance).

En cas d'efficacité insuffisante, les laxatifs de contact peuvent être associés à un laxatif stimulant anthracénique. L'utilisation des laxatifs de lest (son, mucilages) n'est pas recommandée car ils pourraient compléter une obstruction débutante et leur efficacité n'est pas démontrée dans les constipations sévères.

Place de TARGINACT dans la stratégie thérapeutique :

Selon son RCP, son efficacité antalgique est équivalente à celle des formes d'oxycodone à libération prolongée et sa tolérance similaire à celle d'un opioïde fort. TARGINACT peut donc constituer une alternative aux autres opioïdes forts disponibles dans le traitement des douleurs sévères d'origine cancéreuse. En l'absence de comparaison de son efficacité à celle d'un opioïde associée à un laxatif, il est difficile d'apprécier sa place dans la prise en charge de la constipation induite par un opioïde.

4.4. Population cible

La population cible de TARGINACT est représentée par les patients cancéreux souffrant de douleur sévère nécessitant l'utilisation d'un opioïde fort.

Selon une projection réalisée par l'INVS¹⁷, le nombre de nouveaux de cancers est estimé en 2010 à 357 500.

On peut estimer à partir des résultats d'une enquête européenne d'utilisation (Enquête Européenne sur la Douleur Cancéreuse - EPIC)¹⁸ réalisée en 2007 incluant 642 patients français ayant un cancer que 43% de ces patients souffrent de douleurs sévères à un moment ou à un autre de leur maladie, soit 154 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication limitée à la douleur d'origine cancéreuse.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 15%

17 INVS : Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/rapport_projections_nationales_cancer_2010.pdf

18 H.breivik et al. Cancer related pain : a pan european survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. Annals of oncology 2009. 20: 1420-1433