

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 juin 2015

Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 29 avril 2015 a fait l'objet d'observations écrites examinées lors de la Commission du 3 juin 2015. L'avis ci-après a été adopté.

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

Boîte de 14 (CIP : 34009 395 163 5 6)

Boîte de 28 (CIP : 34009 395 165 8 5)

TARGINACT 10 mg/5 mg comprimé à libération prolongée

Boîte de 14 (CIP : 34009 395 179 9 5)

Boîte de 28 (CIP : 34009 395 181 3 8)

TARGINACT 20 mg/10 mg comprimé à libération prolongée

Boîte de 14 (CIP : 34009 395 190 2 9)

Boîte de 28 (CIP : 34009 395 192 5 8)

TARGINACT 40 mg/20 mg comprimé à libération prolongée

Boîte de 14 (CIP : 34009 395 200 8 7)

Boîte de 28 (CIP : 34009 395 202 0 9)

Laboratoire MUNDIPHARMA

DCI	oxycodone, naloxone
Code ATC (2013)	N02AA55 (oxycodone en association)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire, en application de l'article R-163-12 du Code de la Sécurité Sociale.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Douleurs chroniques sévères non cancéreuses et non neuropathiques.

SMR	<p>Faible dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de ces spécialités doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications.</p> <p>Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.</p>
ASMR	<p>Compte tenu de la faiblesse de la démonstration de l'intérêt de l'ajout de la naloxone à l'oxycodone sous forme d'association fixe, TARGINACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des douleurs chroniques sévères non cancéreuses et non neuropathiques.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TARGINACT représente une possibilité thérapeutique de 2nde intention en cas de constipation induite par un opioïde malgré une prise en charge optimale (règles hygiéno-diététiques et administration de laxatifs) dans le traitement de la douleur sévère non cancéreuse et non neuropathique, en particulier dans les douleurs rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique.</p> <p>TARGINACT n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure décentralisée)	Date de l'AMM : 01/07/2009 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament stupéfiant, prescription limitée à 28 jours
Classification ATC	2013 N Système nerveux N02 Analgésiques N02A Opioïdes N02AA Alcaloïdes naturels de l'opium N02AA55 Oxycodone en association

02 CONTEXTE

TARGINACT est une association fixe d'oxycodone, antalgique opiacé de palier III, et de son antagoniste, la naloxone, caractérisée par un métabolisme hépatique important (98%) après administration orale d'où une faible biodisponibilité (<3%). Au niveau intestinal, la compétition de la naloxone avec l'oxycodone a pour objectif de permettre une réduction de la constipation induite par l'opioïde, sans impacter l'efficacité antalgique de l'oxycodone.

En 2009, le laboratoire Mundipharma avait déposé une demande d'inscription pour TARGINACT qu'il avait retiré suite à l'attribution par la Commission de la transparence d'un service médical rendu insuffisant. En 2011, le laboratoire avait de nouveau sollicité le remboursement de TARGINACT uniquement dans les douleurs cancéreuses. Dans son avis du 7 décembre 2011 lors de l'inscription au remboursement de la spécialité TARGINACT la Commission de la transparence s'était prononcée dans toutes les indications et avait conclu que le service médical rendu par cette spécialité était :

- **faible** dans les douleurs sévères d'origine cancéreuse,
- **insuffisant** au regard des thérapies existantes pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les autres types de douleurs sévères.

La spécialité TARGINACT n'est, à ce jour, pas commercialisée en France.

En 2014, la Commission a réévalué le service médical rendu de spécialités à base de morphine, nalbuphine, péthidine, buprénorphine¹ et d'oxycodone non associée² dans les douleurs chroniques sévères non cancéreuses et non neuropathiques et a estimé que celui-ci était :

- **important** dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme,
- **insuffisant** dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques.

¹ HAS. Avis de la Commission. ACTISKENAN, MORPHINE AGUETTANT, MORPHINE COOPER, MORPHINE LAVOISIER, MORPHINE RENAUDIN, MOSCONTIN, MOSCONTIN LP, ORAMORPH, NALBUPHINE AGUETTANT, NALBUPHINE MYLAN, NALBUPHINE RENAUDIN, NALBUPHINE SERB, PETHIDINE RENAUDIN, SEVREDOL, SKENAN LP, TEMGESIC. 19 mars 2014

² HAS. Avis de la Commission OXYCONTIN LP, OXYNORM, OXYNORMORO. 15 octobre 2014

Dans ce contexte, le laboratoire sollicite pour TARGINACT le même niveau de service médical rendu que celui des spécialités à base de morphine ou d'oxycodone non associée et revendique une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des douleurs chroniques sévères non cancéreuses et non neuropathiques nécessitant un traitement par opioïdes fort.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. TARGINACT est indiqué chez l'adulte. »

04 POSOLOGIE

« 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 débuter le traitement par une dose plus élevée de TARGINACT, en fonction de leurs réactions aux traitements opioïdes précédents.

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 est une forme à libération prolongée et n'est donc 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 1/6ème 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 2 prises par jour qui permettra de maintenir un niveau d'analgésie adéquat et d'utiliser le moins possible le médicament de secours aussi longtemps que le traitement antalgique est nécessaire.

[...]

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. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'évaluation globale de la douleur ressentie est le pré-requis indispensable à sa prise en charge³. L'intensité de la douleur est évaluée à l'aide d'une auto-évaluation sur une échelle validée (échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique ou échelle verbale simple). Sur l'EVA, la douleur est dite modérée lorsqu'elle est cotée supérieure à 4 et intense lorsqu'elle est cotée supérieure à 7. Il n'existe pas de lien direct entre la valeur obtenue sur une échelle et le type de traitement antalgique nécessaire. Les scores calculés à partir d'une de ces échelles ont un intérêt descriptif pour un individu donné et permettent un suivi de la douleur et de l'efficacité du traitement. D'autres échelles sont spécifiques d'une population particulière, par exemple l'échelle DOLOPLUS est adaptée aux personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale.

Le choix du traitement antalgique est guidé par l'intensité de la douleur et son caractère aigu ou chronique.

Les outils de prise en charge de la douleur, médicamenteux ou non, sont nombreux.

Les traitements antalgiques sont classés en 3 groupes :

- Les **antalgiques de palier I** ou antalgiques dits périphériques : paracétamol, acide acétylsalicylique et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène à dose antalgique. Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée.

- Les **antalgiques de palier II** sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense. Ils regroupent les opioïdes faibles (codéine, tramadol, dihydrocodéine et opium à dose faible) commercialisés pour la grande majorité en association avec un antalgique périphérique, le plus souvent le paracétamol.

- Les **antalgiques de palier III** sont indiqués dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. Ils regroupent les opioïdes forts agonistes purs (morphine, péthidine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone), agonistes partiels (buprénorphine), agonistes-antagonistes (nalbuphine), avec une activité agoniste μ -opioïde et des propriétés additionnelles d'inhibition de la recapture de la noradrénaline (tapentadol).

Lors du choix d'un traitement antalgique, l'efficacité doit être considérée au regard des contre-indications, précautions d'emploi et éventuels effets indésirables.

Les opioïdes forts peuvent être utilisés :

- en traitement de courte durée dans la plupart des douleurs aiguës intenses (douleurs post-opératoires, de l'infarctus du myocarde, colique néphrétique, radiculalgie, exacerbations douloureuses aiguës au cours d'une pathologie chronique...);
- en traitement prolongé, dans les douleurs chroniques par excès de nociception rebelles aux antalgiques de niveau 1 et 2. Sont concernées les douleurs cancéreuses dès que l'intensité de la douleur l'exige et sans attendre la fin de vie ; certaines douleurs non cancéreuses rebelles à toutes les formes de traitements (douleurs neuropathiques,...).

Les antalgiques de palier III sont fréquemment responsables d'une constipation induite par les opioïdes nécessitant parfois la modification ou l'arrêt du traitement. En 2002, dans le contexte particulier des soins palliatifs, les recommandations de l'ANAES⁴ préconisaient :

« 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

³ Afssaps. SFR. SFETD. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Mise au point. Actualisation. Mai 2011.

⁴ ANAES, Service des recommandations et références professionnelles. Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs. Décembre 2002.

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. »

Plus récemment, la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs⁵ conseille pour les patients en soins palliatifs, la prescription systématique de laxatifs stimulant ou osmotique, en plus de mesures hygiéno-diététiques, lors de l'utilisation d'antalgiques opioïdes. En cas de constipation liée aux opioïdes chez des patients présentant une pathologie à un stade avancé relevant des soins palliatifs et en cas d'échec des laxatifs classiques, il peut être recommandé d'utiliser un antagoniste périphérique des récepteurs μ aux opioïdes.

Des recommandations sur les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses précisent qu'un traitement laxatif doit être systématique pendant toute la durée du traitement par opioïdes, en association à des mesures diététiques⁶.

La présente évaluation porte sur la prise en charge thérapeutique des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques incluant notamment les douleurs rhumatologiques dans le contexte des lombalgies et de l'arthrose.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas d'autre association fixe à base d'antalgique de palier III et de naloxone indiquée dans la douleur sévère.

Les antalgiques opioïdes forts (palier III de l'OMS) administrés par voie orale et les laxatifs inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et commercialisés figurent en annexe.

06.2 Autres technologies de santé

Il existe, selon le type de douleur, des alternatives non médicamenteuses : entraînement physique, kinésithérapie, acupuncture, orthèses, thermalisme, électrothérapie, stimulation nerveuse transcutanée et traction.

La chirurgie de remplacement prothétique est une alternative aux stades les plus avancés de gonarthrose et de coxarthrose.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont représentés par l'association libre d'un autre opioïde fort (palier III) et d'un laxatif ainsi que l'ensemble des mesures non médicamenteuses citées.

⁵ Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. La constipation sous opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs. Octobre 2008.

⁶ Vergne-Salle P et al. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : « les recommandations de Limoges 2010 ». Douleurs Evaluation – Diagnostic – Traitement. 2012 ; 13: 259-275.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne, Espagne, Irlande, Italie, République Tchèque, Royaume-Uni, Slovaquie, Suisse	Oui	Celle de l'AMM
Norvège, Slovénie, Suède	Oui	Chez les patients cancéreux traités par opioïdes fort qui sont constipés malgré un traitement laxatif
Belgique	Oui	Chez les patients sous OXYCONTIN LP depuis plus de 30 jours et avec un score BFI>30
Pologne	Oui	Chez les patients cancéreux qui développent une constipation opioïde induite
Bulgarie	Oui	Douleur du cancer
Autriche, Danemark, Finlande, Pays-Bas, Roumanie	Non pris en charge mais commercialisé	Sans objet
Chypre, Croatie, Estonie, Hongrie, Islande, Lettonie, Luxembourg, Portugal	Non commercialisé	Sans objet

Aux Etats-Unis, TARGINACT sous la dénomination TARGINIQ ER, a obtenu l'AMM en 2014, sur la base, entres-autres, d'études sur la limitation du risque de détournement d'usage (cf paragraphe 9.2.4). La FDA a demandé la mise en place d'études post-AMM pour évaluer le risque de mésusage, d'abus, d'augmentation de la sensibilité à la douleur, d'addiction, d'overdose et de décès associés à l'utilisation au long cours supérieur à 12 semaines⁷.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	7 décembre 2011 (Inscription)
Indication	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.
SMR	Faible dans la douleur sévère d'origine cancéreuse. Insuffisant au regard des thérapies existantes pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale dans les autres types de douleur sévère.
ASMR	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.
Etudes demandées	Non

⁷ FDA News Release. FDA approves new extended-release oxycodone with abuse-deterrent properties. July 23, 2014.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

En 2011, dans le cadre de la demande d'inscription de TARGINACT, la Commission avait évalué 3 études dans la douleur sévère non cancéreuse et leurs phases d'extension ouvertes⁸ :

- dans la lombalgie chronique, l'étude OXN 3401⁹ versus placebo et comparateur actif (oxycodone) et son extension sur 1 an, OXN 3401S¹¹,
- dans un contexte musculo-squelettique, l'étude OXN 3001¹⁰ versus oxycodone et son extension sur 1 an, OXN 3001S¹¹,
- dans l'arthrose, les lombalgies, les hernies discales, les douleurs radiculaires cervicales et la sciatique, l'étude OXN 3006¹² versus oxycodone et son extension sur 1 an, OXN 3006S (non publiée).

Les études OXN 3001 et OXN 3006, de méthodologie similaire, avaient pour objectif de démontrer la supériorité de l'association oxycodone-naloxone par rapport à l'oxycodone seule pour améliorer les symptômes de la constipation selon le score BFI (Bowel Function Index) à 4 semaines de traitement (critère principal d'efficacité) et son efficacité antalgique (critère secondaire d'efficacité).

Avaient été également versées au dossier :

- une méta-analyse (OXN 9001¹³) réalisée à partir des études OXN 3001 et OXN 3006, non prise en compte par la Commission dans la mesure où la méthodologie statistique utilisée n'était pas décrite,
- une étude allemande, observationnelle (OXN 9002)¹⁴ chez 7836 patients avec un cancer (26,1%) ou une pathologie rhumatologique (85,9%) ou une pathologie du système nerveux (20,8%), réalisée à la demande des autorités sanitaires, dont la Commission avait estimé que les résultats n'avaient pas d'autre valeur que descriptive.

Dans son dossier de demande de réévaluation, en dehors des données déjà examinées par la Commission, le laboratoire a déposé les nouvelles données suivantes :

- Une publication¹⁵ récente correspondant à une analyse groupée des résultats des phases d'extension en ouvert OXN 3001S et OXN 3006S précédemment évaluées en 2011 (cf paragraphe 9.1.2).
- 4 publications identifiées dans la base de données Medline (cf paragraphe 9.1.2).
- 4 études de phase I réalisées aux Etats-Unis d'évaluation du potentiel d'abus et de détournement d'usage de l'association oxycodone/naloxone selon différentes voies d'administration et/ou en modifiant la forme galénique (cf paragraphe 9.2.4):
 - o 2 études réalisées chez des adultes non dépendants mais consommateurs d'opioïdes à des fins récréatives (ONU 1003 et 1007) ;
 - o 2 études réalisées chez des adultes dépendants aux opioïdes sous traitement par méthadone (ONU 1004 et 1008).

⁸ HAS. Avis de la Commission de transparence TARGINACT. 7 décembre 2011.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² 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.

¹³ Löwenstein et al. Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomized, double-blind clinical trials. *BMC Clinical Pharmacology* 2010; 10:12.

¹⁴ 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.

¹⁵ Blagden M. et al. Long-term evaluation of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in patients with moderate-to-severe chronic: pooled analysis of extension phases of two Phase III trials. *Neurogastroenterol Motil* 2014 ;26:1792-801.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des conclusions de l'avis du 7 décembre 2011 de la Commission de la transparence

« 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). [...]

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'une¹⁶ et de -14,9 ; IC 95 % = [-17,9 ; -11,9] dans l'autre¹⁷.

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. »

9.1.2 Nouvelles données d'efficacité déposées par le laboratoire

Etude Blagden (2014)¹⁵ :

Cette publication présente l'analyse groupée de la phase d'extension en ouvert à un an (3001S) de l'étude 3001 (322 patients randomisés dans la phase en double aveugle de 12 semaines) et de la phase d'extension en ouvert à un an (3006S) de l'étude 3006 (278 patients randomisés dans la

¹⁶ Etude 3001

¹⁷ Etude 3006

phase en double aveugle de 12 semaines). Les résultats individuels des études 3001S et 3006S ont été analysés par la Commission en 2011.

- L'étude OXN 3001S a inclus 258 patients avec des douleurs musculo-squelettiques, dont 227 ont terminé l'étude. Les patients traités par TARGINACT continuaient leur traitement et ceux traités par oxycodone seule changeaient pour TARGINACT. Les posologies dans la phase en double aveugle allaient de 20 mg à 50 mg d'oxycodone par jour et dans la phase d'extension allaient de 20 à 80 mg d'oxycodone par jour.
- L'étude OXN 3006S a inclus 216 patients avec diverses pathologies rhumatologiques, dont 172 ont terminé l'étude. Comme pour la 3001S, les patients traités par TARGINACT continuaient leur traitement et ceux traités par oxycodone seule changeaient pour TARGINACT. Les posologies dans la phase en double aveugle allaient de 60 mg à 80 mg d'oxycodone par jour et dans la phase d'extension allaient de 60 à 120 mg d'oxycodone par jour.

Les auteurs justifient la pertinence du regroupement des résultats des 2 études par la méthodologie similaire des phases d'extension. Sur les 859 patients sélectionnés, 587 ont été randomisés dans les phases en double aveugle (13 patients ont été exclus de l'analyse pour l'étude OXN 3006), 581 ont reçu au moins une dose de traitement et 499 ont terminé la phase en double aveugle. Un total de 474 patients a été inclus dans les phases d'extension, dont 399 l'ont terminé.

Au début de la phase d'extension, les patients précédemment sous oxycodone seule pendant les phases en double aveugle et qui étaient passés sous traitement par TARGINACT avaient un score BFI moyen de 44,3. Les patients restés sous TARGINACT avaient un score BFI moyen de 29,8 au même moment.

Après 1 semaine du début de la phase d'extension, ces mêmes patients désormais sous TARGINACT ont vu leur score BFI baisser à 26,5. Les patients sous TARGINACT depuis la phase en double aveugle avaient un score BFI à 27,5.

Puis, jusqu'à la fin de la période d'extension à 12 mois, les deux groupes ont évolué de manière similaire et ont obtenu un BFI moyen à 23,5 pour les patients initialement sous oxycodone seule et un BFI moyen à 20,2 pour les patients sous TARGINACT depuis le début de la phase en double aveugle.

La possibilité d'augmenter la posologie d'oxycodone entre la fin de la phase en double aveugle et la phase d'extension en ouvert (de 50 mg maximum à 80 mg maximum pour OXN 3001S et de 80 mg maximum à 120 mg maximum pour OXN 3006S), le caractère ouvert, non comparatif, et surtout l'absence d'information sur les traitements laxatifs concomitants rendent l'interprétation de l'efficacité de TARGINACT sur la constipation induite par les opioïdes à un an, difficile à apprécier.

Etude Hesselbart (2014)¹⁸ :

Il s'agit d'une étude allemande, observationnelle, prospective réalisée chez 588 patients entre novembre 2009 et décembre 2010, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association fixe oxycodone/naloxone à différentes posologies au traitement par d'autres opioïdes forts (oxycodone, buprénorphine, fentanyl et hydromorphone) chez des patients souffrants de douleurs modérées à sévères de diverses étiologies (musculosquelettique, neuropathique, cancéreuse ou autre) et possiblement multiple. Cette étude s'est déroulée sur 4 à 6 semaines au cours desquels les patients ont été vus lors 2 visites obligatoires et 1 optionnelle.

Trois groupes de patients ont été constitués :

- Le groupe 1 incluait les patients nouvellement traités par la spécialité TARGINACT ou ayant été traités par un autre antalgique fort et changeant pour cette association fixe, aux posologies de 5/2,5 mg à 20/10 mg d'oxycodone/naloxone 2 fois par jour.
- Le groupe 2 dit groupe « contrôle » incluait les patients traités par d'autres opioïdes forts.
- Le groupe 3 incluait les patients traités par TARGINACT 40/20 mg deux fois par jour.

¹⁸ Hesselbart S. et al. Effects of prolonged-release oxycodone/naloxone on pain control, bowel function and quality of life: A prospective observational study. Scand J Pain 2014; 5: 75-81

Tableau 1 : étiologie des douleurs et traitement antalgique antérieur ou concomitant

	Groupe 1 N= 320	Groupe 2 N=176	Groupe 3 N=48
Etiologie de la douleur (%)			
Douleur musculosquelettique	93,4	89,2	91,7
Douleur neuropathique	23,1	15,3*	22,9
Douleur cancéreuse	13,8	13,6	16,7
Autre	10,9	9,7	6,3
Traitement antalgique antérieur (%)			
Aucun	8,8	5,7	2,1
Antalgique non opioïde	34,4	35,2	12,5**
Antalgique opioïde palier II	32,2	30,1	0,0
Antalgique opioïde palier III	21,3	12,5*	87,5**
Absence de données	21,3	24,4	8,3
Traitement antalgique concomitant (%)			
	4,1	7,4	4,2

* différence significative ($p < 0,05$) entre le groupe 2 et 1, et entre le groupe 1 et les groupes 1+3

** différence significative ($p < 0,05$) entre les groupe 2 et 3

Les résultats sur la douleur, la fonction intestinale et la qualité de vie dans les 3 groupes ne sont pas présentés en raison notamment du fait :

- de l'absence d'homogénéité en termes d'indications et d'antécédent de traitement par opioïdes forts entre les 3 groupes limitant la robustesse et la portée des résultats de la comparaison,
- que les patients pouvaient recevoir des traitements antalgiques concomitants, notamment à visée anti-inflammatoire ou indiqués dans les douleurs neuropathiques ou à visée laxative, à la discrétion du médecin.

Etude Dongen (2014)¹⁹ :

L'objectif de cette étude ouverte était d'évaluer la préférence du patient en termes de qualité de vie, d'analgésie et la fonction intestinale chez les patients présentant une douleur modérée à sévère, non cancéreuse traitée par l'association oxycodone/naloxone par rapport aux traitements précédents antalgiques de palier I ou II de l'OMS. Les patients inclus, 169 dans l'analyse en intention de traiter, avaient des douleurs modérées à sévère d'origine non cancéreuse, principalement dues à des lombalgies chroniques (62,1%). Une proportion de 62,7% avait été précédemment traitée par un antalgique de palier II ; 33,1% par un antalgique de palier I et 7 patients par un antalgique de palier III.

Cette étude n'a pas été prise en compte puisque le traitement par la spécialité TARGINACT a été majoritairement comparé à des antalgiques de palier I ou II, et que la qualité de vie a été évaluée avec une échelle non validée. Enfin, plus d'un tiers de patients sont directement passés d'un antalgique de palier I à un antalgique de palier III ce qui ne respecte pas les recommandations de prise en charge de la douleur.

Etude Palomba (2013)²⁰ :

Cette étude clinique monocentrique réalisée en Italie a étudié l'impact de l'utilisation d'un antagoniste opioïde associé à un opioïde fort sur la qualité de vie de patients avec des douleurs d'origine ostéo-articulaires évaluées à 7 ou plus sur l'échelle EVA. Cette étude a comparé 31 patients traités par l'association fixe oxycodone/naloxone à 29 patients traités par opioïde fort seul (oxycodone, fentanyl, hydromorphone). Cette étude n'a pas été retenue en raison :

- De son caractère monocentrique et de l'effectif faible, non justifié dans la méthodologie, très succincte, de l'étude,
- De l'absence de description des deux groupes issus de la randomisation, ne permettant pas de vérifier la comparabilité des 2 groupes,

¹⁹ Van Dongen VC et al. Patient preference with respect to QoL and reduction in opioid-induced constipation (OIC) after treatment with prolonged-release (PR) oxycodone/naloxone compared with previous analgesic therapy Int J Clin Pract 2014; 68:1364-75

²⁰ Palomba R. et al. Combined administration of oxycodone/naloxone in chronic osteo-articular diseases pain therapy. Transl Med UniSa 2013. 9:38-42

- De l'absence de test statistique sur les différences en termes de qualité de vie ou d'impact sur la constipation.

Etude Gatti (2013)²¹ :

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, post-AMM réalisée en Italie avec l'objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance en vie réelle de TARGINACT dans une cohorte de 1051 patients constipés souffrant de douleurs d'origine non cancéreuse, sur une durée de 2 mois. En raison de leur caractère descriptif, ses résultats ne sont pas présentés.

09.2 Tolérance

9.2.1 Rappel des conclusions de la Commission du 7 décembre 2011

En 2011, la Commission précisait « 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). »

9.2.2 Données de la surveillance par l'ANSM

En France, l'oxycodone fait l'objet d'une surveillance particulière depuis sa mise sur le marché. Lors de la réunion du 24 octobre 2013 de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes, le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP) de Toulouse a présenté un point sur les données d'abus, de dépendance et d'usage détourné avec l'oxycodone en France²². Ce bilan portant sur la période de 2008 à juin 2013 précise « Les données d'exposition montrent une augmentation de la consommation d'oxycodone, probablement liée à l'extension de l'indication aux douleurs non cancéreuses en 2010 et à une amélioration de la prise en charge de la douleur. Cette augmentation de l'exposition s'accompagne d'une augmentation des notifications dans les différents outils du réseau d'addictovigilance. Dans la majorité des cas, l'usage abusif ou la dépendance font suite à un traitement de la douleur par l'oxycodone.

L'utilisation de l'oxycodone semble se banaliser et il est nécessaire de rappeler qu'en tant qu'antalgique opioïde de palier 3, comme la morphine et le fentanyl, son potentiel d'abus et de dépendance primaire est important.

Par ailleurs, des premiers cas de nomadisme médical, d'administration par voie intraveineuse et d'usage détourné ont été récemment notifiés.

Dans ce contexte, la surveillance de l'utilisation de l'oxycodone en France doit être maintenue et l'ANSM souhaite rappeler aux prescripteurs le risque lié à son utilisation ».

L'ANSM précise également²³ « le suivi d'addictovigilance montre que, contrairement à ce qui est observé aux États-Unis, l'usage détourné d'oxycodone en France est limité en raison d'un encadrement adapté de ses conditions de prescription et de délivrance qui ne réduit cependant pas l'accès au traitement. »

Dans ce contexte, l'ANSM a recommandé le maintien de la surveillance de l'utilisation de l'oxycodone en France, et dans une lettre d'information aux prescripteurs du 30 octobre 2014, rappelle le risque commun aux antalgiques opioïdes de palier III d'abus et de dépendance primaire de ces substances qui peut survenir à la suite d'un traitement de la douleur.

9.2.3 Données du PSUR

²¹ Gatti A. et al. Prolonged-released oxycodone/naloxone in nonmalignant pain: single-center study in patients with constipation. *Adv Ther* 2013; 30:41-59

²² ANSM. Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance-CT022013033. Compte rendu de séance du 24 octobre 2013.

²³ ANSM. Oxycodone (Oxycontin, Oxynorm, Oxynormoro) : risque d'abus et de pharmacodépendance équivalent à celui des autres antalgiques opiacés de palier III. *Vigilances* numéro 61 Avril 2014.

Le dernier PSUR, déposé à l'ANSM le 11 juin 2012, regroupe les données enregistrées au niveau international du 13 avril 2011 au 12 avril 2012. Aucune donnée spécifique nationale n'a pu être déposée puisque TARGINACT n'est pas à ce jour commercialisé en France. Sur cette période de un an, il a été estimé un total de 2 200 000 patients-mois de traitement en se fondant sur une posologie de deux prises par jour.

Suite à l'analyse de ces données, les informations communes internationales de sécurité concernant l'association oxycodone/naloxone ont été mises à jour, avec principalement l'ajout de l'effet indésirable « hyperalgésie » parmi les effets liés à l'oxycodone seule. En effet, les données n'ont pas montré que cet effet était spécifique de la présence de naloxone dans cette combinaison fixe.

Les autres données de tolérance analysées dans ce document de synthèse n'ont pas mis en évidence de nouvelle information de tolérance.

Sur la période avril 2011 – avril 2012, il n'a pas été mis en évidence de cas d'abus. Les données cumulatives analysées depuis la commercialisation de TARGINACT montrent 4 tentatives d'abus ayant abouti à un échec par inefficacité ou apparition d'un syndrome de sevrage.

9.2.4 Nouvelles données déposées par le laboratoire

Les 4 études réalisées aux USA d'évaluation du potentiel d'abus et de détournement d'usage de la spécialité TARGINACT selon différentes voies d'administration (orale, nasale, intraveineuse) et/ou en modifiant la forme galénique suggèrent une diminution de l'attrait pour l'association oxycodone/naloxone par rapport à l'oxycodone seule, en particulier en administration nasale ou intraveineuse.

Ces données sont en accord avec une étude randomisée contrôlée versus placebo dont l'objectif était de caractériser le potentiel de risque de détournement de l'association oxycodone/naloxone en solution (étude déjà évaluée par la Commission en 2011)²⁴.

09.3 Résumé et discussion

En 2014, pour la morphine et l'oxycodone, la Commission avait reconnu une place limitée de ces opioïdes forts dans la stratégie thérapeutique de certaines douleurs rhumatologiques. Ceci, malgré le manque de données cliniques d'efficacité et de tolérance de qualité méthodologique acceptable et compte tenu de nombreuses recommandations françaises et étrangères préconisant, sous certaines conditions ou restrictions et avec un encadrement strict, l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques en rhumatologie.

Pour la spécialité TARGINACT, association fixe d'oxycodone et de naloxone, la Commission s'est attachée à évaluer de nouveau la pertinence clinique de l'ajout de la naloxone, dans le cas particulier des douleurs chroniques sévères non cancéreuses et non neuropathiques. L'évaluation du 7 décembre 2011 reposait sur 3 études cliniques et leur phase d'extension à 1 an, chez des patients avec des douleurs rhumatologiques et 1 étude dans la douleur cancéreuse. Dans son dossier de réévaluation, le laboratoire a de plus versé 5 publications.

Sur la base de l'ensemble de ces données, il ressort :

- A la différence de l'effet de TARGINACT sur la constipation évaluée à 4 semaines par rapport à l'oxycodone avec une différence statistiquement significative en faveur de TARGINACT mais non cliniquement pertinente dans l'étude sur la douleur d'origine cancéreuse, la différence était cliniquement pertinente dans les 2 études sur les douleurs non cancéreuses.
- Dans l'étude sur la lombalgie chronique, la fréquence de la constipation déclarée comme effet indésirable est peu différente entre le groupe oxycodone LP seule et le groupe oxycodone LP+naloxone (11,9 % et 8,4% respectivement).

²⁴ Colucci SV. et al. Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of solution in non dependant recreational drug users. Clin Drug Investig 2009; 13:512-5

- Seules des analyses exploratoires ont mis en évidence que les patients sous oxycodone LP+naloxone prenaient moins de laxatifs que les patients sous oxycodone LP seule dans les études en rhumatologie (31% vs 55,1% dans OXN 3001, et 43,1 vs 63,7 % dans OXN 3006).
- Les patients inclus dans les études avaient une constipation induite ou aggravée par le traitement opioïde, ce qui n'est pas représentatif des patients non constipés nécessitant un traitement par opioïde fort.
- On ne dispose toujours pas de comparaison de TARGINACT versus oxycodone seule associée à un laxatif.

La Commission relève que la dose journalière maximale de TARGINACT est de 80 mg de chlorhydrate d'oxycodone et 40 mg de chlorhydrate de naloxone²⁵. Ceci implique que pour une faible proportion de patients qui pourraient nécessiter des doses supérieures d'oxycodone, il est nécessaire 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. Ceci pourrait atténuer l'effet bénéfique de la naloxone sur la constipation et ne va pas dans le sens d'une simplification du traitement.

Les nouvelles données de 4 études de phase I sur le risque de détournement de la spécialité TARGINACT confirment que la biodisponibilité importante de la naloxone en voie intranasale ou intraveineuse est susceptible de réduire l'utilisation de cette association fixe (non encore commercialisée en France) par ces voies d'administration. La Commission souligne l'intérêt de TARGINACT dans la limitation du risque de détournement des opioïdes forts, toutefois en France l'usage détourné de l'oxycodone, dont l'utilisation toutes indications confondues augmente, apparaît limité contrairement aux États-Unis^{26,27}. Le profil de tolérance de TARGINACT apparaît similaire à celui des spécialités à base d'oxycodone.

En 2011, la Commission avait conclu : « 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- ».

Les données disponibles n'apportent pas de preuves supplémentaires de l'intérêt de l'ajout de la naloxone à l'oxycodone sous forme d'association fixe dans la spécialité TARGINACT.

²⁵ La possibilité d'augmenter la posologie maximale à 160 mg par jour accompagnée de l'ajout de nouveaux dosages est en cours d'évaluation par le CHMP.

²⁶ ANSM. Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information de la Pharmacodépendance-CT022013033. Compte rendu de séance du 24 octobre 2013.

²⁷ Franklin GM. Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 83:1277-84

Les spécialités à base d'opioïde fort (buprénorphine, morphine, nalbuphine, oxycodone, péthidine) peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de poussée douloureuse rebelle sévère, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place de ces médicaments doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées.

Les médicaments à base d'opioïde fort peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, en cas de poussée douloureuse rebelle sévère et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place de ces médicaments doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées.

Dans tous les cas, l'utilisation d'une forme orale est à privilégier. La décision de prescription d'un opioïde fort, doit prendre en compte son profil de tolérance et le risque potentiel d'usage détourné ou d'usage abusif.

En l'absence de données cliniques, les opioïdes forts n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose digitale.

En dehors des douleurs rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique, les spécialités à base d'opioïde fort n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

Compte tenu de l'efficacité antalgique et de la tolérance de TARGINACT similaires à celle de l'oxycodone à libération prolongée et de la faiblesse de la démonstration de la pertinence clinique de l'ajout de la naloxone à l'oxycodone, TARGINACT représente une possibilité thérapeutique de 2nde intention en cas de constipation induite par un opioïde malgré une prise en charge optimale (règles hygiéno-diététiques et administration de laxatifs) dans le traitement de la douleur sévère non cancéreuse et non neuropathique, en particulier dans les douleurs rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique.

TARGINACT n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

Compte tenu de la place des opioïdes de palier III dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de dernier recours dans les poussées douloureuses rebelles sévères de l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique, une très faible proportion de patients atteints d'arthrose ou de lombalgie est éligible à un traitement par opioïdes forts.

Il n'a pas été identifié de données permettant d'estimer précisément la population cible de TARGINACT, définie par la population atteinte d'arthrose ou de lombalgie éligible à un traitement par opioïdes forts avec une constipation induite par un opioïde après prise en charge optimale des symptômes de la constipation.

012 CONCLUSION DE LA COMMISSION

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

012.1 Service Médical Rendu

▮ Les douleurs chroniques (la chronicité étant définie par une durée supérieure à 3 mois), non cancéreuses et non neuropathiques, sont essentiellement d'origine rhumatismale. Si elles se caractérisent en général par des douleurs modérées, elles peuvent parfois être sévères ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients, voire conduire à un véritable handicap. Elles peuvent également avoir un impact psychologique, particulièrement lorsqu'elles sont intenses et/ou chroniques, provoquant une anxiété voire une dépression. La constipation est un effet indésirable très fréquent des traitements opioïdes qui peut conduire à une diminution ou à une interruption du traitement antalgique et altérer la qualité de vie.

▮ La spécialité TARGINACT est un traitement à visée symptomatique.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités TARGINACT est :

- Modeste dans le traitement de la douleur sévère non cancéreuse et non neuropathique
- Mal établi dans la prise en charge de la constipation induite par les opioïdes.

▮ Il existe à ce stade de la maladie des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (autres opioïdes forts) ou non.

▮ TARGINACT représente une possibilité thérapeutique de 2^{nde} intention en cas de constipation induite par un opioïde malgré une prise en charge optimale (règles hygiéno-diététiques et administration de laxatifs) dans le traitement de la douleur sévère non cancéreuse et non neuropathique, en particulier dans les douleurs rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique.

TARGINACT n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités TARGINACT est :

- faible dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme. La place de TARGINACT doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et non médicamenteuses (entre autres, traitement physique) recommandées dans ces indications.

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

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique et aux posologies de l'AMM.
- défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

► Taux de remboursement proposé : 15 %

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de la faiblesse de la démonstration de l'intérêt de l'ajout de la naloxone à l'oxycodone sous forme d'association fixe, TARGINACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des douleurs chroniques sévères non cancéreuses et non neuropathiques.

013 RECOMMANDATION DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

ANNEXE

✓ Comparateurs à base de morphine sous formes orales à libération prolongée

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indications	Date de l'avis de la CT	SMR	Pris en charge Oui/non
SKENAN LP (Sulfate de morphine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	19/03/2014	Important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications. Insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.	Oui
MOSCONTIN LP (Sulfate de morphine) <i>Mundipharma</i>	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	19/03/2014		Oui
ZOMORPH LP (Sulfate de morphine) <i>Archimed Pharma</i>	Douleur sévère, chronique et stable. Ce médicament n'est pas adapté à l'initiation du traitement, par conséquent son utilisation sera limitée aux patients dont la douleur est déjà contrôlée par de la morphine à libération immédiate ou par de la morphine à libération prolongée administrée deux fois par jour.	13/01/2010	Important dans les indications de l'AMM	Oui

✓ Comparateurs à base de morphine sous formes orales à libération immédiate

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indications	Date de l'avis de la CT	SMR	Pris en charge Oui/non
ACTISKENAN (Sulfate de morphine) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	19/03/2014	Important Insuffisant <i>Libellé idem SKENAN LP et MOSCONTIN LP</i>	Oui
SEVREDOL (Sulfate de morphine) <i>Mundipharma</i>	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	19/03/2014		Oui

ORAMORPH (Sulfate de morphine) <i>Norgine Pharma</i>	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	19/03/2014		Oui
--	--	------------	--	-----

✓ **Comparateurs à base d'autres opioïdes forts à libération immédiate ou prolongée**

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indications	Date de l'avis de la CT	SMR	Pris en charge Oui/non
OXYNORM (Oxycodone) <i>Mundipharma</i>	Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse	07/11/2014	Important Insuffisant <i>Libellé idem SKENAN LP et MOSCONTIN LP</i>	Oui
OXYCONTIN LP (Oxycodone) <i>Mundipharma</i>	Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse	07/11/2014	Important Insuffisant <i>Libellé idem SKENAN LP et MOSCONTIN LP</i>	Oui
OXYNORMORO (Oxycodone) <i>Mundipharma</i>	Traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse	07/11/2014	Important Insuffisant <i>Libellé idem SKENAN LP et MOSCONTIN LP</i>	Oui
DUROGESIC et ses génériques (Fentanyl) <i>Janssen Cilag</i>	Traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes	15/12/2010	Insuffisant dans les douleurs non cancéreuses compte tenu des résultats observés dans les études déposées dans la lombalgie et l'arthrose en termes d'efficacité et de tolérance et, de l'absence de donnée dans les autres modèles de douleurs non cancéreuses.	Oui
MATRIFEN (similaire au DUROGESIC) (Fentanyl) <i>Takeda</i>	Traitement transdermique des douleurs chroniques intenses, en relais des opioïdes forts, après que leur efficacité ait été établie	10/12/2008		Oui
TEMGESIC (Buprénorphine) <i>RB Pharmaceuticals</i>	Douleurs intenses, en particulier douleurs post-opératoires, douleurs néoplasiques	19/03/2014	Important Insuffisant <i>Libellé idem SKENAN LP et MOSCONTIN LP</i>	Oui
PALEXIA LP (Tapentadol) <i>Grunenthal</i>	Traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes	25/06/2014	Insuffisant dans le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine non cancéreuse, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.	Non

✓ **Comparateurs laxatifs**

Classe DCI (NOM)	Indications	Date de l'avis de la CT	SMR	Pris en charge Oui/non
Laxatifs de lest Mucilage (NORMACOL, PSYLIA, SPAGULAX, TRANSILANE)	Traitement symptomatique de la constipation	2011-2013	NORMACOL: Faible dans le traitement symptomatique de la constipation basse, notamment par dyschésie rectale, en utilisation ponctuelle. Insuffisant dans le traitement chronique de la constipation basse. TRANSILANE Faible PSYLIA et SPAGULAX : Modéré	Oui
Laxatif lubrifiants Huile de paraffine (LUBENTYL)	Traitement symptomatique de la constipation	06/03/2013	Faible	Oui
Laxatifs osmotiques Polyéthylène glycol (FORLAX, MOVICOL, TRANSIPEG) Pentaérythritol (AUXITRANS) Lactilol (IMPORTAL) Lactulose, paraffine, vaseline (MELAXOSE) Lactulose (DUPHALAC, TRANSULOSE)	Traitement symptomatique de la constipation	2007-2014	Faible pour AUXITRANS Modéré pour les autres	Oui
Laxatifs par voie rectale Tartrate acide de potassium, bicarbonate de sodium (EDUCTYL)	Traitement symptomatique de la constipation notamment en cas de dyschésie rectale	06/02/2013	Modéré dans le traitement symptomatique de la constipation, notamment en cas de dyschésie rectale.	Oui
Antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes Méthylnaltrexone (RELISTOR) Wyeth pharmaceuticals france	Traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.*	10/12/2008	Important chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs.	Oui

*le 23/04/2015, le CHMP a rendu un avis favorable à la modification du libellé d'AMM : "Relistor is indicated for the treatment of opioid-induced when response to laxative therapy has not been sufficient in adult patients, aged 18 years and older."

Pour information, MOVENTIG (naloxegol) a obtenu une AMM en procédure centralisée le 8 décembre 2014 dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez les adultes qui ont présenté une réponse inadéquate aux laxatifs. A ce jour, il n'a pas encore été évalué par la Commission de la transparence.