



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

10 décembre 2008

RELISTOR 12 mg/0,6 ml, solution injectable

1 flacon, CIP : 387 365 1

2 flacons+2 seringues stériles+4 tampons alcoolisés, CIP : 387 366 8

7 flacons+7 seringues stériles+14 tampons alcoolisés, CIP : 387 367 4

Méthylalantrexone (bromure de)

Laboratoire WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

Code ATC : Non disponible à ce jour

Date de l'AMM : 2 juillet 2008 (AMM centralisée)

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Bromure de méthylbaltrexone.

1.2. Originalité

RELISTOR est le premier antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes indiqué dans le traitement de la constipation.

1.3. Indication

« 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. »

1.4. Posologie

« Réservé à l'adulte

RELISTOR doit être instauré pour entraîner une reprise rapide du transit lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.

La posologie recommandée de bromure de méthylbaltrexone est de 8 mg (0,4 ml de RELISTOR) (pour les patients pesant de 38 à 61 kg) ou de 12 mg (0,6 ml de RELISTOR) (pour les patients pesant de 62 à 114 kg).

Le schéma d'administration recommandé est d'une dose unique un jour sur deux. Les doses peuvent également être administrées à intervalles plus longs, selon le besoin clinique.

Les patients ne peuvent recevoir deux doses consécutives à 24 heures d'intervalle seulement lorsqu'aucun effet (reprise du transit) n'a été observé avec la dose de la veille.

Les patients dont le poids est en dehors des intervalles spécifiés doivent recevoir une dose de 0,15 mg/kg. Le volume à injecter pour ces patients doit être calculé comme suit :

$\text{Dose (ml)} = \text{poids du patient (kg)} \times 0,0075$

Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min), la dose de bromure de méthylbaltrexone doit être réduite de 12 mg à 8 mg (0,4 ml de RELISTOR) pour ceux pesant entre 62 et 114 kg, ou de 0,15 mg/kg à 0,075 mg/kg pour ceux dont le poids est inférieur à 62 kg ou supérieur à 114 kg. En l'absence de données disponibles, RELISTOR n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une dialyse.

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. En l'absence de données disponibles, RELISTOR n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C).

Enfants : En l'absence de données disponibles et dans l'attente de données complémentaires, RELISTOR n'est pas recommandé chez l'enfant âgé de moins de 18 ans.

Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge.

Administration : RELISTOR est administré par voie sous-cutanée. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection et de ne pas injecter dans les zones où la peau est amincie, ecchymotique, rouge ou indurée. Les zones de cicatrices ou de vergetures doivent être évitées. Les trois zones du corps recommandées pour l'injection de RELISTOR sont les cuisses, l'abdomen et le haut des bras. RELISTOR peut être injecté indifféremment pendant ou en dehors des repas. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC en cours

Non disponible à ce jour

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas d'autre antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes indiqué 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.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les laxatifs disponibles sur le marché :

Laxatifs de Lest :

- mucilage : NORMACOL, PSYLIA, SPAGULAX, TRANSILANE.

Laxatifs lubrifiants :

- huile de paraffine : LUBENTYL, MELAXOSE, PARAPSYLLIUM, TRANSULOSE.

Laxatifs osmotiques :

- polyéthylène glycol : FORLAX, MOVICOL, TRANSIPEG.
- lactilol : IMPORTAL.
- lactulose : DUPHALAC, LACTULOSE, solution buvable et ses génériques, TRANSULOSE.

Laxatifs stimulants : non remboursés.

Laxatifs par voie rectale : EDUCTYL, NORMACOL lavement.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'efficacité et de la tolérance de RELISTOR ont été évaluées dans deux études cliniques de phase III et leur phase d'extension :

- Etude MNTX 301, dont l'objectif était de comparer l'efficacité d'une injection unique de RELISTOR (0,15 mg/kg et 0,30 mg/kg) par rapport au placebo en termes de taux de patients répondeurs à 4 heures, suivis en ouvert pendant 4 semaines. Une phase d'extension (étude MNTX 301 EXT) en ouvert à 3 mois a été également réalisée.
- Etude MNTX 302, dont l'objectif était de comparer l'efficacité d'une seule injection de RELISTOR (0,15 mg/kg et 0,30 mg/kg) par rapport au placebo en termes de taux de patients répondeurs à 4 heures, suivis en double-aveugle pendant 2 semaines. Une phase d'extension (étude MNTX 302 EXT) en ouvert à 3 mois a été également réalisée.

3.1.1. Etude MNTX 301

Méthodologie : Etude de phase III randomisée versus placebo, incluant une période de double-aveugle d'un jour et une période de suivi en ouvert de 4 semaines, réalisée chez 147 patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs avec une constipation liée aux opioïdes chez lesquels la réponse aux laxatifs habituels était insuffisante.

Critères d'inclusion : Patients de plus de 18 ans avec :

- une maladie avancée (cancer en phase terminale, SIDA...) et une espérance de vie estimée 1 à 6 mois,
- un traitement par opioïde stable depuis plus de 3 jours,
- un traitement laxatif stable depuis au moins 3 jours.
- une absence de selles dans les 48 heures précédant la première injection.

Traitement :

- RELISTOR 0,15 mg/kg, injection sous-cutanée n=47,
- RELISTOR 0,30 mg/kg, injection sous-cutanée n=55 (posologie hors AMM),
- Placebo, n=52
- Dans les phases de suivi en ouvert à 4 semaines et 3 mois, tous les patients ont reçu une première injection de RELISTOR 0,15 mg/kg ; cette posologie a ensuite été adaptée (0,075 mg/kg à 0,30 mg/kg) en fonction de la réponse laxative des patients.

Tous les patients ont poursuivi leur traitement laxatif en cours tout au long de l'étude.

Critère principal : pourcentage de patients répondeurs définis par une reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures suivant une injection.

RESULTATS : analyse en ITT (cf. tableau 1)

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables. Environ 80% des patients inclus étaient atteints de cancer.

En revanche les doses moyennes d'équivalent morphine administrées (mg/j) avant l'inclusion étaient différentes 3289,8, 1220,4 et 617,3 respectivement dans les groupes RELISTOR 0,15 mg/kg, RELISTOR 0,30 mg/kg et placebo (absence de test statistique).

Tableau 1 : Pourcentage de patients répondeurs 4 heures après une injection.

	RELISTOR 0,15 mg/kg n=47	RELISTOR 0,30 mg/kg n=55	Placebo n=52
Pourcentage de patients répondeurs [IC 95%]	61,7% [47,8 - 75,6]	58,2% [45,1 - 71,2]	13,5% [4,2 - 22,7]
Nombre de patients répondeurs	n=29	n=32	n=7
p versus placebo	< 0,0001	< 0,0001	

Après une injection, le pourcentage de patients répondeurs 4 heures après la première injection a été significativement ($p < 0,0001$) plus important dans les groupes RELISTOR 0,15 mg/kg (61,7%) et 0,30 (58,2%) que dans le groupe placebo : (13,5%).

Dans les phases ouvertes de suivi en ouvert à 4 semaines (étude MNTX 301) et 3 mois (étude MNTX 301 EXT), tous les patients ont reçu une première injection de RELISTOR 0,15 mg/kg ; cette posologie a ensuite été adaptée (0,075 mg/kg à 0,30 mg/kg) en fonction de la réponse laxative des patients. 72/147 patients (49%) ont été suivis pendant 3 mois. Au cours de cette période, le taux de patients répondeurs a été maintenu.

3.1.2. Etude MNTX 302

Méthodologie : Etude de phase III randomisée versus placebo, en double-aveugle réalisée chez 133 patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs avec une constipation liée aux opioïdes chez lesquels la réponse aux laxatifs habituels était insuffisante, suivis pendant 2 semaines.

Critères d'inclusion : Patients de plus de 18 ans avec :

- une maladie avancée (cancer en phase terminale, SIDA...) et une espérance de vie de plus d'1 mois,
- un traitement par opioïde depuis au moins deux semaines et stable depuis plus de 3 jours,
- un traitement laxatif stable depuis au moins 3 jours,
- une constipation liée aux opioïdes définis par :
 - o moins de 3 défécations au cours de la semaine ayant précédé l'inclusion et absence de selles dans les 24 heures précédant la première injection,
 - o ou absence de selles dans les 48 heures ayant précédé la première injection.

Traitement :

- RELISTOR 0,15 mg/kg, injection sous-cutanée n=62,
- Placebo, n=71

Les patients ont reçu une première injection à J1 puis tous les deux jours (J3, J5...J13) pendant deux semaines. Tous les patients ont également poursuivi le traitement laxatif en cours tout au long de l'étude.

Critères principaux :

- pourcentage de patients répondeurs définis par une reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures suivant la première injection à J1,
- pourcentage de patients avec au moins deux émissions de selles dans les 4 heures suivant les quatre premières injections.

Critères secondaires, notamment : pourcentage de patients avec reprise du transit dans les 48 heures suivant la première injection.

RESULTATS : analyse en ITT (cf. tableau 2)

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient globalement comparables. Environ 60% des patients inclus étaient atteints de cancer.

En revanche les doses moyennes d'équivalent morphine administrées (mg/j) avant l'inclusion ont été plus élevées avec RELISTOR 0,15 mg/kg (417), qu'avec le placebo, (338,8) (absence de test statistique).

Tableau 2 : Résultats relatifs aux deux critères principaux

	RELISTOR 0,15 mg/kg n=62	Placebo n=71
Pourcentage de patients répondeurs <u>4 heures après la première injection (J1)</u> - [IC 95%], - Nombre de patients - p versus placebo	48,4% [35,9 – 60,8] n=30 p<0,0001	15,5% [7,1 – 23,9] n=11
Pourcentage de patients avec <u>au moins deux émissions de selles dans les 4 heures suivant les quatre premières injections</u> - [IC 95%], - Nombre de patients - p versus placebo	51,6% [39,2 – 64,1] n=32 p<0,0001	8,5% [2,0 – 14,9] n=6

Après la première injection, le pourcentage de patients répondeurs 4 heures après l'injection a été significativement plus important dans le groupe RELISTOR 0,15 mg/kg que dans le groupe placebo : 48,4% versus 15,5%, p<0,0001.

Le pourcentage de patients avec au moins deux émissions de selles dans les 4 heures suivant les quatre premières injections a été significativement plus important dans le groupe RELISTOR 0,15 mg/kg que dans le groupe placebo : 51,6% versus 8,5%, p<0,0001.

89/133 patients ont été inclus dans la phase de suivi en ouvert à 3 mois. Au cours de cette période, le taux de patients répondeurs a été maintenu.

L'analyse des courbes de temps de reprise du transit a mis en évidence un pourcentage de patients avec reprise du transit à 48 heures (critère secondaire) de 67,7% sous RELISTOR versus 45,1% sous placebo (p=0,0087).

3.2. Tolérance

Etudes MNTX 301 et MNTX 301 EXT :

Au cours de ces études, 103 patients sur 154 (66,9%) ont présenté au moins un effet indésirable : 34/47 patients (72,3%) du groupe RELISTOR 0,15 mg/kg, 44/55 patients (80%) du groupe RELISTOR 0,30 mg/kg et 25/52 patients (48,1%) du groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous RELISTOR 0,15 mg/kg par rapport au placebo ont été les suivants :

- douleur abdominale : 15/47 patients (32%) versus 3/52 (5,7%),
- flatulence : 6/47 (12,8%) versus 2/52 (3,8%),
- asthénie : 4/47 (8,5%) versus 1/52 (1,9%),

Etude MNTX 302 :

Au cours des deux semaines de traitement, 108 patients sur 137 (78,8%) ont présenté au moins un effet indésirable : 51/63 (81%) du groupe RELISTOR 0,15 mg/kg et 57/71 (80,3%) du groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous RELISTOR 0,15 mg/kg par rapport au placebo ont été les suivants :

- douleur abdominale : 11/63 patients (17,5%) versus 9/57 (12,7%),
- flatulence : 8/63 (12,8%) versus 5/57 (7%),
- nausée : 7/63 (11,1%) versus 5/57 (7%),
- vomissement : 8/63 (12,7%) versus 9/57 (12,7%).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de RELISTOR ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III et de leur phase d'extension en ouvert (MNTX 301 et EXT, MNTX 302 et EXT) chez des patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs avec une constipation liée aux opioïdes dont la réponse aux laxatifs était insuffisante.

Dans l'étude MNTX 301, après une injection, le pourcentage de patients répondeurs 4 heures après l'injection a été significativement plus important dans le groupe RELISTOR 0,15 mg/kg (61,7%) que dans le groupe placebo (13,5%), $p < 0,0001$.

Dans la phase de suivi en ouvert à 3 mois (MNTX 301 EXT), 72/147 patients (49%) ont été inclus et le pourcentage de patients répondeurs a été maintenu.

Dans l'étude MNTX 302 :

- après la première injection, le pourcentage de patients répondeurs a été significativement plus important dans le groupe RELISTOR 0,15 mg/kg (48,4%) que dans le groupe placebo (15,5%), $p < 0,0001$,
- après les quatre premières injections, le pourcentage de patients avec au moins deux émissions de selles dans les 4 heures a été significativement plus important dans le groupe RELISTOR 0,15 mg/kg (51,6%) que dans le groupe placebo (8,5%), $p < 0,0001$.
- l'analyse des courbes de temps de reprise du transit a mis en évidence un pourcentage de patients avec reprise du transit à 48 heures (critère secondaire) de 67,7% sous RELISTOR versus 45,1% sous placebo, ($p = 0,0087$).

Dans la phase ouverte de suivi en ouvert à 3 mois, 89/133 patients ont été inclus et le pourcentage de patients répondeurs a été maintenu.

Selon les experts, l'efficacité de RELISTOR ne peut être évaluée sur le seul critère « pourcentage de patients avec reprise du transit sans recours à un autre laxatif dans les 4 heures », critère principal des deux études présentées. Le critère de « reprise du transit à 48 heures » qui permet d'évaluer la préservation du transit et le confort abdominal est cliniquement pertinent. Aussi, la Commission regrette qu'une seule des deux études ait pris en compte ce critère et que ce critère ait été considéré comme secondaire.

L'évolution de la constipation a été appréciée par le patient et l'investigateur sur une échelle qualitative à trois niveaux. Aucune évaluation de la qualité de vie sur la base d'échelles validées n'a été réalisée.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces études (>10%) ont été les suivants : douleur abdominale (17,5% et 32% des patients selon les études), flatulence, nausées, vomissements.

Aucune donnée comparative versus « prise en charge optimisée par laxatifs » n'est disponible.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La constipation est un effet indésirable fréquent des traitements opioïdes qui se caractérise par une dégradation de la qualité de vie chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante et en complément des mesures hygiéno-diététiques.

Il existe des alternatives thérapeutiques (traitements optimisés par laxatifs).

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les patients présentant une pathologie à un stade avancé, relevant de soins palliatifs et souffrant de constipation liée aux opioïdes peut-être considéré comme modéré. Celui des patients souffrant de constipation résistante aux laxatifs est faible du fait de leur nombre plus restreint. L'amélioration de la prise en charge des patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs et notamment l'amélioration de leur qualité de vie, constitue besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (priorité du GTNDO sur la prise en charge du cancer....)

Au vu des données disponibles (faible efficacité versus placebo, faible qualité de la démonstration), il n'est pas attendu de la spécialité RELISTOR d'impact en termes de morbidité et de qualité de vie.

La spécialité RELISTOR ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité RELISTOR.

**Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)*

Le service médical rendu de cette spécialité est important chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs.

4.2. Amélioration du service médical rendu

RELISTOR apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du 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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{1, 2, 3, 4}

Les soins palliatifs s'adressent aux patients atteints de maladies graves évolutives, mettant en jeu le pronostic vital ou en phase avancée.

Les décisions concernant la prise en charge des symptômes associés doivent être fondées sur :

- leur intensité, quels que soient la maladie et son stade,
- l'appréciation des besoins du patient,
- le rapport bénéfices/risques de chacune des options en termes de capacité à soulager la souffrance et à préserver la dignité et la qualité de vie de la personne.

La douleur :

La douleur est le symptôme le plus fréquemment observé chez les patients atteints de maladie évolutive ou terminale et tout particulièrement chez les patients présentant un cancer.

Les opioïdes forts sont utilisés dans les douleurs d'intensité modérée à forte. Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec ces traitements sont : la constipation, les douleurs abdominales, les nausées et vomissements et la rétention urinaire. La constipation chronique est observée chez 40 à 70% de ces patients.

La constipation :

Chez les patients en soins palliatifs, la constipation induite par les opioïdes peut être modifiée ou aggravée par des facteurs liés à la pathologie sous-jacente, la présence de pathologies associées (diabète, hypercalcémie, hypokaliémie, urémie, hypothyroïdie), la déshydratation, l'âge, la réduction de l'activité physique ou l'immobilité.

Il est recommandé de surveiller régulièrement la présence de selles et leur facilité d'exonération. Le traitement sera guidé par l'inconfort et la douleur ressentis par le patient ainsi que par les difficultés d'exonération plus que par la fréquence des selles.

Selon les recommandations de l'ANAES 2002¹, 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.

Dans les études MNTX 301 et 302, l'efficacité de RELISTOR a été démontrée versus placebo en association à un traitement de fond laxatif, dans la prise en charge 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.

¹ «Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs », recommandations ANAES, Décembre 2002.

² EPAR Relistor, juillet 2008.

³ «Standards, options et recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte » FNCLCC mise à jour septembre 2002.

⁴ «Recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge et le traitement de la constipation chronique de l'adulte», Société Nationale Française de Gastroentérologie, Gastroenterol Clin Biol 2007;31:125-135.

4.4. Population cible

La population cible de RELISTOR est constituée des patients adultes présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs avec constipation liée aux opioïdes, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- selon les données du Programme de développement des soins palliatifs 2008-2012, environ 107 000 séjours en soins palliatifs (PMSI MCO) ont été pris en charge en 2007. Selon les données transmises par le laboratoire, environ 30 000 patients ont été comptabilisés dans le PMSI SSR 2007,
- chez ces patients environ 50 à 80% (avis d'expert) sont traités par opioïdes forts,
- une constipation chronique est observée chez 40 à 70% des patients traitées par opioïdes (EPAR 2008),
- selon les experts, le pourcentage de patients non répondeurs aux laxatifs habituels peut être estimé à environ 20%.

Ainsi, la population cible de RELISTOR peut être estimée à un maximum de 15 000 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/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%