

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RELISTOR (bromure de méthylnaltrexone),
antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes

**Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge
de la constipation liée aux opioïdes chez les patients en soins palliatifs,
lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante**

L'essentiel

- ▶ RELISTOR est le premier antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes. Il est indiqué dans le 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.
- ▶ RELISTOR a démontré un progrès thérapeutique mineur en termes de reprise du transit 4 heures après administration.
- ▶ La reprise du transit à 48 heures est un critère clinique plus pertinent. Néanmoins, l'ensemble des études n'a pas évalué ce critère.

Stratégie thérapeutique

- Les soins palliatifs s'adressent aux patients atteints de maladies graves évolutives, mettant en jeu le pronostic vital ou en phase avancée. L'utilisation des antalgiques opioïdes fait souvent partie de ces soins et ces antalgiques peuvent être responsables de constipation.
- ▶ Chez les patients en soins palliatifs, la constipation induite par les opioïdes peut être aggravée par des facteurs liés à la pathologie sous-jacente, la présence d'affections 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 ainsi que par les difficultés d'exonération plus que par la fréquence des selles.
Dans cette forme de constipation, les laxatifs proposés en première intention sont les laxatifs stimulants (anthracéniques ou bisacodyl) en association au sorbitol. En cas d'inefficacité, les laxatifs péristaltogènes intestinaux peuvent être utilisés.
- ▶ Dans les autres formes de constipation (où RELISTOR n'est pas indiqué), 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 la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
L'efficacité de RELISTOR en association à un traitement de fond laxatif a été démontrée *versus* placebo 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.

Données cliniques

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 relevant de soins palliatifs.

■ Efficacité

- ▶ Dans l'étude MNTX 301, le pourcentage de patients répondeurs 4 heures après une 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) ayant inclus 72 des 147 patients (49 %), 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 4 heures après l'injection a été significativement plus important dans le groupe RELISTOR 0,15 mg/kg (51,6 %) que dans le groupe placebo (8,5 %), $p < 0,0001$.
 - A l'analyse des courbes de temps de reprise du transit, le pourcentage de patients avec reprise du transit à 48 heures (critère secondaire) a été de 67,7 % sous RELISTOR *versus* 45,1 % sous placebo ($p = 0,0087$).Dans la phase ouverte de suivi en ouvert à 3 mois ayant inclus 89 des 133 patients, 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 « reprise du transit à 48 heures », qui permet d'évaluer la préservation du transit et le confort abdominal, est cliniquement plus pertinent. Seule une des deux études a pris en compte ce critère et il a été choisi comme critère secondaire.
- Aucune évaluation de la qualité de vie par échelles validées n'a été réalisée. Aucune donnée comparative *versus* « prise en charge optimisée par laxatifs » n'est disponible.

■ Tolérance

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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par RELISTOR est important.
- 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.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

