

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TARGINACT (association oxycodone/naloxone), antalgique

- **Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge de la douleur sévère d'origine cancéreuse**
- **Avis défavorable au remboursement dans les autres types de douleur sévère**

L'essentiel

- ▶ TARGINACT a l'AMM dans la 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.
- ▶ Dans la douleur cancéreuse, son efficacité analgésique est non-inférieure à celle de l'oxycodone seule ; elle ne réduit pas la consommation de laxatifs ni celle d'antalgiques de secours.
- ▶ Dans la lombalgie chronique, qui n'est pas un modèle pertinent d'étude des opiacés, la quantité d'effet est minime et difficile à interpréter.
- ▶ On ne dispose pas de comparaison entre TARGINACT et la prise séparée d'oxycodone et d'un laxatif.

Stratégie thérapeutique

- Dans les douleurs d'origine cancéreuse, il est recommandé de privilégier la voie orale et d'utiliser les antalgiques selon trois paliers successifs. Cependant, des douleurs intenses peuvent justifier d'emblée un antalgique de palier 3 (opioïde fort). Lorsqu'un opioïde fort est nécessaire, l'oxycodone et la morphine orale sont des traitements de première intention en cas de douleurs intenses d'origine cancéreuse ou de deuxième intention en cas de résistance ou d'intolérance.
- La constipation liée aux opioïdes est traitée en première intention par un laxatif stimulant (anthracénique ou bisacodyl) associé au sorbitol. En cas d'inefficacité, un laxatif péristaltogène intestinal peut être utilisé.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
TARGINACT peut constituer une alternative aux autres opioïdes forts qui ont une AMM dans les douleurs sévères d'origine cancéreuse. Sa place dans la prise en charge de la constipation induite par un opioïde est difficile à apprécier en l'absence de comparaison à la prise séparée d'un opioïde et d'un laxatif.

Données cliniques

- Chez 214 patients préalablement traités par antalgiques de palier II ou III pour des douleurs d'origine cancéreuse et une constipation à l'inclusion, la non-infériorité de l'association fixe oxycodone/naloxone par rapport à l'oxycodone seule a été démontrée sur la douleur. La consommation d'antalgiques de secours n'a pas été différente entre oxycodone/naloxone et oxycodone.
Dans la douleur d'origine non cancéreuse, on ne dispose que d'une étude dans la lombalgie chronique. Le délai de survenue du premier événement douloureux a été statistiquement plus long avec oxycodone/naloxone (32,2 jours) qu'avec le placebo (19,3 jours) et non différent de celui observé avec l'oxycodone seule (33,7 jours). Ce résultat est difficile à interpréter en l'absence de critère algo-fonctionnel spécifique de la lombalgie. Il est également difficile à extrapoler à d'autres douleurs non cancéreuses, la lombalgie chronique n'étant pas un modèle pertinent d'étude des opioïdes forts.
- L'efficacité sur la constipation induite par l'oxycodone a été évaluée dans trois études cliniques à l'aide d'un score de constipation (BFI = *Bowel function Index*) dont le seuil de pertinence clinique avait été fixé à 12 points d'amélioration (une variation inférieure à 7,5 points est considérée comme peu susceptible d'être cliniquement pertinente) et sur la consommation de laxatifs.
 - Dans l'étude sur la douleur d'origine cancéreuse, l'association oxycodone/naloxone a été supérieure à l'oxycodone seule sur le BFI évalué à 4 semaines. Cette différence (-11,14 [-19,03 ; -3,241]), bien que statistiquement significative, n'est pas cliniquement pertinente.Le score PAC SYM, corrélé à l'indice BFI, a été statistiquement amélioré par TARGINACT.
L'association oxycodone/naloxone n'est pas statistiquement différente de l'oxycodone seule sur la consommation de laxatifs.

– Dans les deux études sur la douleur d'origine non cancéreuse (lombalgie et arthrose principalement), l'association oxycodone/naloxone a été supérieure à l'oxycodone seule sur le BFI évalué à 4 semaines. Ces différences significatives (-15,2 ; IC 95 % [-18,2 ; -12,2] dans l'une et -14,9 ; IC 95 % [-17,9 ; -11,9] dans l'autre) sont cliniquement pertinentes. L'association oxycodone/naloxone a diminué la consommation de laxatifs par rapport à l'oxycodone seule, mais ces données sont à interpréter avec prudence car issues d'une analyse à visée exploratoire.

- La tolérance de TARGINACT est similaire à celle d'un opioïde fort.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TARGINACT est :
 - 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.
- TARGINACT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la douleur sévère d'origine cancéreuse.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital uniquement dans l'indication douleur sévère d'origine cancéreuse.

* 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 ».

