

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RELISTOR (methylnaltrexone), antagoniste de récepteurs opioïdes périphériques

Absence d'avantage clinique démontré dans la prise en charge de la constipation induite par les opioïdes chez les patients adultes ne présentant pas une maladie à un stade avancé et ne relevant pas de soins palliatifs

L'essentiel

- ▶ RELISTOR a l'AMM pour le traitement de la constipation des adultes traités par opioïdes, à savoir ceux ne présentant pas de maladie à un stade avancé et ne relevant pas de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.
- ▶ Son efficacité a été démontrée versus placebo. La quantité d'effet observée est modérée sur l'augmentation de la proportion de selles sans traitement de secours dans les 4 heures (à très court terme). Ce critère est mal adapté à cette situation chronique.
- ▶ La population incluse dans les études n'est pas conforme au libellé d'indication de l'AMM : seul un faible nombre de patients âgés de plus de 65 ans a été inclus. Les résultats observés dans cette population ne sont pas significatifs alors que la population âgée est majoritairement concernée par ce médicament.
- ▶ Dans les études, les effets indésirables les plus fréquents ont été des douleurs abdominales alors que la finalité du traitement est d'améliorer la qualité de vie des patients.

Indication préexistante*

RELISTOR a l'AMM dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes présentant une maladie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante. Dans cette indication, le service médical rendu reste important.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge de la constipation induite par les opioïdes est fondée sur un traitement de 1^e intention qui peut être débuté dès l'instauration du traitement par opioïdes. Le renforcement de l'apport en fibres (15 à 20 g/jour) et les mucilages sont souvent mal tolérés dans ce contexte. En revanche, les laxatifs osmotiques (macrogols ou sucres non absorbables) sont toujours de mise. En cas d'échec, le renforcement posologique ou le recours à un traitement complémentaire par un laxatif dit stimulant (bisacodyl, picosulfate de sodium, prucalopride...) doit être proposé. Les troubles de l'exonération, très fréquents dans ce contexte, doivent être dépistés (toucher rectal) et pris en charge (suppositoires ou lavements).
- Après ces deux lignes de traitement, un antagoniste morphinique périphérique est envisagé afin de maintenir ou d'obtenir un niveau d'analgésie suffisant sans altérer notablement le confort de vie du malade.
- A ce jour, il est possible :
 - de remplacer l'antalgique par TARGINACT (association d'oxycodone et de naloxone), indiqué dans des douleurs d'origine cancéreuse et dans certaines douleurs d'origine non cancéreuse,
 - d'associer à l'opiacé, RELISTOR (par voie SC), chez les patients présentant une maladie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs,
 - d'associer à l'opiacé, à du MOVENTIG (par voie orale), chez les patients ayant des douleurs d'origine non cancéreuse.

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Dans la constipation des patients traités par opioïdes ne présentant pas de maladie avancée et ne relevant pas de soins palliatifs, et lorsque la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante (nouvelle indication), RELISTOR a démontré une efficacité modérée sur ce symptôme et pourra donc être proposé, comme MOVENTIG ou TARGINACT, aux patients avec une constipation induite par les opioïdes ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement optimisé par laxatifs.

Données cliniques

- Dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo, après 4 semaines de traitement, une augmentation de la proportion de selles sans traitement de secours dans les 4 heures (critère de jugement principal) a été observée dans les groupes RELISTOR par rapport au groupe placebo ($p < 0,001$):
 - 33,3% (50/150) dans le groupe RELISTOR 12 mg/j versus 9,9% (16/162) dans le groupe placebo, différence 23,5% [14,6 ; 32,3],
 - 35,1% (52/148) dans le groupe RELISTOR 12 mg, 1 jour/2 versus 9,9% (16/162) dans le groupe placebo, différence 25,3% [16,3 ; 34,2].
- Le pourcentage d'injections de RELISTOR entraînant des selles sans traitement de secours dans le 4 heures (co-critère de jugement principal) a été de 28,9% (26,2) dans le groupe RELISTOR 12 mg/j et de 30,2% (27,9) dans le groupe RELISTOR 12 mg, 1 jour/2, $p < 0,001$ versus placebo. Durant la phase de suivi en ouvert, ce pourcentage a été de 34,4%.
- L'analyse post-hoc des données de cette étude réalisée à la demande de l'EMA a montré une différence statistiquement significative versus placebo en termes de proportion de patients répondeurs ajoutant la notion de selles avec sensation d'évacuation complète qui a été observée dans les deux groupes RELISTOR 12 mg/j, (22,5% de différence, $p < 0,001$) et 12 mg 1 jour/2 (8,7% de différence, $p = 0,012$).
- Les principaux effets indésirables observés au cours de ces 2 études ont été : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, troubles psychiatriques, troubles respiratoires et hyperhidrose.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* est faible dans sa nouvelle indication.
 - Compte tenu de :
 - l'efficacité de RELISTOR sur la proportion de selles sans traitement de secours dans les 4 heures suivant son administration,
 - la démonstration de cette efficacité versus placebo et chez des patients dont le statut vis-à-vis d'un traitement laxatif optimisé n'est pas clairement déterminé,
 - la quantité d'effet observée modeste et sur une courte durée,
- RELISTOR n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de la constipation induite par les opioïdes chez des patients ne présentant pas de maladie à un stade avancé et ne relevant pas de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 février 2017 (CT-15883) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »