

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 février 2017

Date d'examen par la Commission : 8 février 2017

bromure de méthylalnaltréxone**RELISTOR 12 mg/0,6 ml, solution injectable**

7 flacons + 7 seringues (CIP : 34009 387 367 4 8)

2 flacons + 2 seringues (CIP : 34009 387 366 8 7)

1 flacon (CIP : 34009 387 365 1 9)

Laboratoire SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM

Code ATC	A06AH01 (laxatifs - antagonistes de récepteurs opioïdes périphériques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<u>Renouvellement d'inscription :</u> 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. <u>(indication où il a été inscrit le 10/12/2008)</u> <u>Extension d'indication :</u> Elargissement de l'indication au traitement de la constipation de l'ensemble des patients 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.

SMR	<u>Renouvellement d'inscription</u> Le SMR reste important 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. <u>Extension d'indication</u> Le SMR est faible dans le traitement de la constipation des patients adultes traités par opioïdes, 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
ASMR	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.
ISP	Il n'est pas attendu d'ISP

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (AMM centralisée) : 2 juillet 2008 Date de l'extension d'indication : 29 mai 2015	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 A A06 A06A A06AH A06AH01	Voies digestives et métabolisme Médicaments de la constipation Médicaments de la constipation Antagonistes de récepteurs opioïdes périphériques Méthylaltréxone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19 mai 2014.

Dans son avis d'inscription du 10 décembre 2008, la Commission a considéré que :

- le service médical rendu était important chez les patients présentant une maladie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs,
- l'amélioration du service médical rendu était 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.

En parallèle, le laboratoire sollicite l'inscription sur la liste les listes sécurité sociale et collectivités de RELISTOR dans une extension d'indication au traitement de la constipation de l'ensemble des patients 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.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Relistor est indiqué dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes lorsque la réponse aux laxatifs a été insuffisante chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus. »

04 POSOLOGIE

« Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant de douleurs chroniques (sauf les patients en soins palliatifs atteints d'une pathologie avancée)

La dose recommandée de bromure de méthylaltréxone est de 12 mg (0,6 ml de solution) par voie sous-cutanée selon les besoins, administrée sous forme de 4 doses par semaine au moins, jusqu'à concurrence d'une dose par jour (7 doses par semaine).

Chez ces patients, les laxatifs habituels doivent être arrêtés dès le commencement du traitement par Relistor (voir rubrique 5.1 du RCP).

Constipation liée aux opioïdes chez les patients adultes souffrant d'une pathologie avancée (patients en soins palliatifs)

La posologie recommandée de bromure de méthylbuprénorphine est de 8 mg (0,4 ml de solution) (pour les patients pesant de 38 à 61 kg) ou de 12 mg (0,6 ml de solution) (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 :

Dose (ml) = poids du patient (kg) x 0,0075

Chez les patients en soins palliatifs, Relistor est ajouté aux laxatifs habituels (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

Pour les populations particulières, se reporter au RCP.

05 BESOIN MEDICAL^{1,2,3,4,5}

La constipation est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté sous traitement par les opioïdes. Elle toucherait plus de 40% des patients sous traitement. La constipation induite par les opioïdes (CIO) résulte de leur action pharmacologique : leur fixation sur les récepteurs μ aux opioïdes périphériques entraîne une inhibition de la motricité gastro-intestinale, une stimulation de l'absorption hydro-électrolytique au niveau du côlon et des troubles de l'exonération (dyschésie).

La CIO ne cède pas à la poursuite du traitement opioïde. Elle est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie des patients et pourrait donner lieu à une diminution des doses voire un arrêt du traitement opioïde, qui devient alors inadéquat pour le soulagement de la douleur.

Il est recommandé de recourir systématiquement à un traitement laxatif dès l'instauration et pendant toute la durée du traitement par opioïdes. Plusieurs types de laxatifs peuvent être utilisés, dont les laxatifs lubrifiants (huile de paraffine), les laxatifs osmotiques (polyéthylène glycol), les laxatifs stimulants (non remboursés) et les laxatifs par voie rectale.

En cas de réponse insuffisante aux laxatifs, RELISTOR (bromure de méthylbuprénorphine), antagoniste sélectif périphérique des récepteurs μ aux opioïdes administré par voie sous-cutanée dispose d'une AMM jusqu'à présent restreinte aux patients présentant une maladie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs,

Chez les autres patients non cancéreux ayant une réponse insuffisante aux laxatifs, MOVENTIG (Naloxéol) dispose d'une AMM est peut-être d'ores et déjà proposée (mais non remboursée à ce jour).

Ainsi le besoin médical est partiellement couvert.

¹ Thomas J. Opioïde-induced bowel dysfunction. J Pain Symptom Manage 2007;35:103-13.

² De Schepper HU et al. Opioids and the gut: pharmacology and current clinical experience. Neurogastroenterol motil 2004;16:383-94.

³ Groupe de travail du pôle qualité des soins et de l'accompagnement, Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. Recommandations pour la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs. Med Palliat 2009;8:S5-S33.

⁴ Pappagallo M. Incidence, prevalence and management of opioid bowel dysfunction. Am J Surg 2001;182:11s-18s.

⁵ Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. Am J Gastroenterol 2011;106:835-42.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Dans l'extension d'indication dans le traitement de la constipation des patients adultes traités par opioïdes ne présentant pas de maladie à un stade avancé et ne relevant pas de soins palliatifs lorsque la réponse aux laxatifs a été insuffisante, les comparateurs sont :

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR / ASMR	Prise en charge Oui/non
MOVENTIG (Naloxéol) comprimé Astrazeneca	Oui	Traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s).	04/11/2015	SMR faible ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prise en charge	Non

*classe pharmaco-thérapeutique

Pour rappel, les laxatifs sont utilisés en première intention dans le traitement de la constipation, y compris la CIO.

TARGINACT (non commercialisé en France) n'a pas été retenu car il s'agit d'une association fixe d'oxycodone et de son antagoniste, la naloxone.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent dans cette extension d'indication est MOVENTIG.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays*	Prise en charge	
	Oui (date de début) /Non	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui	Prise en charge hospitalière
Allemagne	Oui (15 juillet 2008)	Traitement de la constipation liée aux opioïdes (CIO) chez les patients en soins palliatifs atteints d'une pathologie avancée, lorsque la réponse aux laxatifs a été insuffisante. Traitement de la constipation liée aux opioïdes (CIO) chez les patients adultes atteints de douleurs chroniques.
Pays-Bas	Oui	Traitement de la constipation liée aux opioïdes chez l'adulte, lorsque la réponse aux laxatifs est inappropriée
Belgique	Oui (1 ^{er} octobre 2009)	a) La spécialité est remboursée lorsqu'elle est administrée dans le cadre du traitement de la constipation induite par les opioïdes, pour autant que les trois conditions suivantes soient remplies simultanément chez le bénéficiaire concerné: 1) le patient présente une constipation induite par les opioïdes qui ne répond pas ou de manière insuffisante à un traitement par laxatifs à doses suffisantes ; 2) cette constipation induite par les opioïdes a répondu à au moins une injection sous-cutanée de RELISTOR sur un maximum de trois ; 3) le patient est dans une situation médicale relevant de soins palliatifs, car c'est un patient :

		- qui souffre d'une ou plusieurs affections irréversibles, - dont l'évolution est défavorable, avec une détérioration sévère généralisée de sa situation physique/psychique, - chez qui des interventions thérapeutiques et la thérapie revalidante n'influencent plus cette évolution défavorable, - pour qui le pronostic de(s) l'affection(s) est mauvais et pour qui le décès est attendu dans un délai assez bref (espérance de vie de plus de 24 heures et de moins de trois mois). b) Le nombre de conditionnements remboursables est limité à 4 conditionnements de 7 flacons par période de 2 mois. c) Le remboursement sera accordé sur base d'un formulaire de demande, dont le modèle est repris à l'annexe A du présent paragraphe, dûment complété par le médecin traitant, qui ainsi, simultanément : 1) atteste que toutes les conditions figurant au point a) ci-dessus sont remplies; 2) atteste, lorsqu'il s'agit de la demande de renouvellement, que la prolongation de l'administration du traitement est médicalement justifiée ; 3) s'engage à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve établissant que le patient concerné se trouvait dans la situation attestée. d) Sur base du formulaire de demande signé et dûment complété par le médecin traitant, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'attestation dont le modèle est fixé sous "e" de l'annexe III de l'arrêté royal du 21/12/2001, dont la durée de validité est limitée à une période de 2 mois maximum, et dont le nombre de conditionnements remboursables est limité en fonction du point b) ci-dessus. Cette autorisation est renouvelable une seule fois sur base du même formulaire dûment complété par le médecin traitant à la rubrique prolongation.
Espagne	Oui (1 ^{er} juillet 2011)	Restreint aux patients en oncologie. Autorisation nécessaire
Italie	Oui (25 juin 2009)	Traitement de la constipation liée aux opioïdes (CIO) chez les patients en soins palliatifs atteints d'une pathologie avancée, lorsque la réponse aux laxatifs a été insuffisante.

08.1 Efficacité

8.1.1 Renouvellement d'inscription

Dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une maladie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante, le laboratoire n'a fait état d'aucune nouvelle donnée clinique.

Pour rappel, l'évaluation de cette indication par la commission, réalisée en 2008 concluait à un SMR important et une ASMR IV. Elle reposait sur une étude publiée dans le NEJM, réalisée dans la population de l'AMM, chez des patients chez lesquels le contrôle des symptômes invalidants est essentiel, et dont les résultats étaient significatifs versus placebo (+ 35 %).

Il n'y donc pas lieu de modifier les conclusions précédentes de la commission.

8.1.2 Extension d'indication

Dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients traités par opioïdes ne présentant pas une pathologie avancée et ne relevant pas de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante, la demande d'inscription dans cette extension d'indication, repose sur :

- Une étude de phase II (étude 2101) qui a comparé l'efficacité de RELISTOR à un placebo chez 33 patients avec CIO après chirurgie orthopédique suivis pendant 7 jours. Compte tenu du faible effectif inclus et de la courte durée de suivi, cette étude ne sera pas développée dans cet avis.
- Une étude de phase III (3356) qui a comparé l'efficacité de RELISTOR à un placebo chez 460 patients avec douleurs non cancéreuses, suivis pendant 12 semaines.
- Une étude de phase III (3358) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long termes de RELISTOR chez 1 034 patients avec douleurs non cancéreuses et suivis pendant 48 semaines ; l'efficacité a été étudiée en tant que critère secondaire de jugement.

8.1.2.1 Etude 3356

Méthode : Etude comparative RELISTOR 12 mg/j, RELISTOR 12 mg/1 jour sur 2 versus placebo, randomisée en double-aveugle (1:1:1), réalisée chez 460 patients avec des douleurs d'origine non cancéreuses et une CIO suivis pendant 4 semaines. Après 4 semaines, tous les patients ayant terminé la phase en double-aveugle étaient traités par RELISTOR 12 mg (dose maximum 1 fois par jour) et inclus dans une phase de suivi en ouvert de 8 semaines. Au total 364/460 (79,1%) patients ont été inclus dans cette phase et 303 (83,2%) l'ont complétée.

Critères d'inclusion : patients adultes avec

- antécédents de douleurs chroniques non cancéreuses dans les deux mois précédents l'inclusion,
- traités par opioïdes depuis au moins 1 mois à une dose stable correspondant à 50 mg de morphine *per os* depuis au moins 2 semaines,
- antécédents de CIO dans le mois précédent l'inclusion, définie par ≤ 2 selles sans traitement de secours (SSS) / semaine et pour 25% associé à l'un des éléments suivants :
 - score de 1 à 2 sur l'échelle de Bristol,
 - effort à la défécation mesurée par l'échelle Straining,
 - sensation d'évacuation incomplète,
- au moins une selle au cours de la période de sélection.

A noter que les critères d'inclusion ne stipulaient pas que les patients devaient avoir une réponse insuffisante aux laxatifs. Comme mentionné dans l'EPAR, la « validation » de la « réponse insuffisante aux laxatifs » a été faite en considérant l'historique des prises. L'analyse des résultats dans ce sous-groupe, correspondant à l'indication validée par l'AMM, n'a pas été prévue au protocole.

Traitements :

RELISTOR 12 mg/j en SC, n=150,
RELISTOR 12 mg, un jour sur 2 en SC, n=148,
Placebo, n=162.

La taille de l'échantillon a été estimée à 157 patients par groupe pour assurer une puissance de 95% et une différence moyenne de 15% entre les groupes (risque α 0,05, déviation standard 33%).

La prise de laxatifs de secours étant autorisée sous réserve qu'ils ne soient pas administrés dans les 4 heures suivant la dose de RELISTOR ou de placebo reçue, les patients sans selle après 3 jours pouvaient recevoir au maximum une dose par jour de bisacodyl.

Critère principal de jugement : 2 co-critères de jugement ont été définis :

- Proportion de patients avec des selles sans traitement secours dans les 4 heures suivant la première dose,
- Pourcentage d'injection de RELISTOR entraînant des selles sans traitement de secours dans les 4 heures.

Critère secondaire de jugement, notamment :

- Variation du nombre moyen de selles par semaine sans traitement de secours (critère secondaire principal de jugement),
- proportion de patients avec 3 selles/semaines sans traitement de secours au cours des 4 semaines en double-aveugle (autre critère de jugement secondaire).

Impact sur la qualité de vie des patients : Variation à 4 semaines des scores obtenus sur les échelles PAC-SYM (évaluation de la sévérité de la constipation) et PAC-QOL (évaluation de l'impact de la constipation sur la qualité de vie)⁶

RÉSULTATS :

A l'inclusion les groupes étaient globalement comparables.

Les patients étaient majoritairement des femmes (60,2%) avec un âge moyen de 48,79 ans. Seuls 3 patients (0,7%) de plus de 75 ans et 34 patients (7%) de 65 à 74 ans ont été inclus.

La plupart des patients rapportaient des douleurs dorsales (94,1%) et la durée moyenne de CIO était de 75,7 mois.

	RELISTOR 12 mg/j N=150	RELISTOR 12 mg, 1 jour/2 N=148	Placebo N=162
Proportion de selles sans traitement de secours dans les 4 heures suivant l'administration de Relistor (%)	33,3 (50/150)	35,1 (52/148)	9,9 (16/162)

⁶ Les échelles PAC-SYM et PAC-QOL permettent une autoévaluation de la constipation. PAC-SYM est un auto-questionnaire de 12 items évaluant la sévérité des symptômes de la constipation dans 3 domaines : symptômes abdominaux, symptômes rectaux et selles ; la graduation va de 0 (absence de symptôme) à 4 (symptômes très sévères). PAC-QOL permet une mesure de l'impact de la constipation sur le bien-être quotidien du patient, à l'aide de 28 items scorés chacun sur 5 points (de 0 : aucun impact, à 4 : impact extrême).

Différence vs placebo [IC95%] p	23,5 [14,6 ; 32,3] <0,001	25,3 [16,3 ; 34,2] <0,001	
Pourcentage d'injection de RELISTOR entraînant des selles sans traitement de secours dans les 4 heures suivant l'administration de Relistor (DS)	28,9 (26,2)	30,2 (27,9)	9,4* (11,3)
Différence versus placebo [IC95%] p	*19,5 [15,1 ; 24] <0,001	**20,9 [16,1 ; 25,7] <0,001	9,3** (12,6)

* Différence RELISTOR 12 mg/j versus placebo, ** Différence RELISTOR 12 mg 1 jour/2 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].

Si l'on combine les résultats de RELISTOR quelle que soit la dose, la proportion de selles sans traitement de secours dans les 4 heures observée est de 34,2% (102/298), différence versus placebo de 24,4% [17,3 ; 31,4], $p<0,001$.

Le pourcentage d'injection de RELISTOR entraînant des selles sans traitement de secours dans les 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.

Dans la phase de suivi en ouvert, ce pourcentage a été de 34,4%.

Chez les patients de plus de 65 ans ($n=37/460$, 8%), aucune différence significative n'a été observée sur ces deux co-critères principaux de jugement.

Critères secondaires de jugement, cliniquement pertinents :

La variation du nombre moyen de selles par semaine sans traitement de secours a été de :

- 3,1 (0,2) dans le groupe RELISTOR 12 mg/j et de 1,5 (0,2) dans le groupe placebo : différence moyenne 1,6 [1,1 ; 2,1], $p<0,001$,
- 2,1 (0,2) dans le groupe RELISTOR 12 mg, 1 jour/2 et de 1,5 (0,2) dans le groupe placebo : différence moyenne 0,7 [0,2 ; 1,2], $p=0,011$.

Dans la phase de suivi ouverte, la variation du nombre moyen a été de 3,9.

La proportion de patients avec 3 selles/semaine sans traitement de secours au cours des 4 semaines en double-aveugle a été de :

- 58,7% (88/150) dans le groupe RELISTOR 12 mg/j versus 38,3% (62/162) dans le groupe placebo, différence 20,4% [9,5 ; 31,3%], $p<0,001$.
- 45,3% (67/148) dans le groupe RELISTOR 12 mg/j versus 38,3% (62/162) dans le groupe placebo, différence 7% [-4 ; 18%], NS.

Dans la phase de suivi ouverte, cette proportion a été de 59,8%.

Un recours aux laxatifs a été observé chez 58/150 (38,7%) des patients du groupe RELISTOR 12 mg/j, 73/148 (49,3%) du groupe RELISTOR 12 mg, 1 jour/2 et 100/162 (61,7%) des patients du groupe placebo.

Variation du score PAC-SYM total (autoévaluation de la constipation) :

La variation du score PAC-SYM total à la 4^{ème} semaine de traitement a été en moyenne de -0,62 dans le groupe RELISTOR 12 mg/j, de -0,52 dans le groupe RELISTOR 12 mg, 1 jour/2 et de -0,37 dans le groupe placebo (respectivement $p<0,001$ et $p=0,040$).

Variation du score PAC-QOL (impact de la constipation sur le bien-être) :

La variation du score PAC-QOL à la 4^{ème} semaine de traitement a été en moyenne de -0,74 dans le groupe RELISTOR 12 mg/j, de -0,59 dans le groupe RELISTOR 12 mg, 1 jour/2 et de -0,39 dans le groupe placebo (respectivement $p < 0,001$ et $p = 0,014$).

Analyse réalisée à la demande de l'EMA (définie a posteriori) :

En juin 2015, l'EMA a publié des recommandations pour l'évaluation des médicaments dans la constipation chronique (dont la constipation induite par les opioïdes) et la purge intestinale. Elles préconisent que le critère principal, le taux de réponse, soit défini par au moins 3 selles avec sensation d'évacuation complète sans traitement de secours (SCSS) par semaine et 1 SCSS par semaine de plus qu'à l'inclusion sur 75% des semaines et 3 des 4 dernières semaines.

Ainsi, à la demande de l'EMA durant l'instruction, une analyse *post-hoc* des données de l'étude 3356 a été réalisée sur un critère ajoutant la notion de selles avec sensation d'évacuation complète. Les résultats en termes de proportion de patients répondants correspondant à cette nouvelle sont les suivants : une différence statistiquement significative versus placebo 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, $p = 0,012$).

8.1.2.2 Etude 3358

Méthode : Etude de phase III ouverte, évaluant la tolérance à long terme de RELISTOR 12 mg chez 1034 patients avec des douleurs d'origine non cancéreuses et une CIO suivis pendant 48 semaines.

Critères d'inclusion : patients adultes avec

- antécédents de douleurs chroniques non cancéreuses dans les deux mois précédents l'inclusion,
- traités par opioïdes depuis au moins 1 mois à une dose stable,
- antécédents de CIO depuis au moins un mois, et satisfaisants à au moins deux des critères suivants :
 - selles dures ou grumeleuses pour $\geq 25\%$ des selles,
 - effort à la défécation pour $\geq 25\%$ des selles,
 - sensation d'évacuation incomplète pour $\geq 25\%$ des selles,
 - utilisation de manœuvre manuelle pour faciliter l'évacuation des selles pour $\geq 25\%$ des selles,
 - moins de 3 selles sans traitement par semaine.
- au moins une selle au cours de la semaine précédant la sélection.

Traitements :

RELISTOR 12 mg en SC, $n = 1\,034$ (dont 477 (46%) suivis pendant la durée prévue de 48 semaines). Les patients recevaient entre une dose par jour et une dose par semaine.

La taille de l'échantillon a été estimée à 1000 patients afin d'obtenir un suivi minimum de 300 patients pendant 6 mois et au moins 100 patients pendant 1 an sachant qu'aucun calcul de puissance statistique n'a été effectué pour justifier cette estimation.

Critère principal de jugement : tolérance (cf. paragraphe 09.2)

Critères de jugement d'efficacité (critères de jugement secondaires non hiérarchisés avec analyse descriptive) : fréquence hebdomadaire des selles, pourcentage d'injection entraînant des selles dans les 4 heures, score moyen sur l'échelle de Bristol, score moyen sur l'échelle d'effort, proportion de selles avec sensation d'évacuation complète.

RÉSULTATS :

Les patients étaient majoritairement des femmes (64,7%) avec un âge moyen de 51,67 ans. La plupart des patients rapportaient des douleurs dorsales (53,8%) et la durée moyenne de CIO était de 341,37 semaines.

Seuls 477/1034 patient (46%) ont été suivis pendant la durée initiale prévue de 48 semaines. L'analyse descriptive des critères de jugement non hiérarchisés prévus au protocole, montre :

- Un pourcentage d'injection entraînant des selles dans les 4 heures de 34,1%,
- Une fréquence de selles de 5,3/semaines pour une fréquence à l'inclusion de 3,9,
- Une proportion de selles avec sensation d'évacuation complète de 55% pour une proportion à l'inclusion de 27,6%,
- Un score moyen sur l'échelle de Bristol de 3,6 pour un score de 2,5 à l'inclusion,
- Un score moyen sur l'échelle d'effort 1,5 pour un score de 2,3 à l'inclusion.

Au cours de ce suivi à long terme, les arrêts de traitement pour manque d'efficacité ont été observés chez 46/1035 patients (4,4%) et l'utilisation de laxatifs a été observée chez 799/1034 patients (77,3%).

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etude 3356

Des effets indésirables ont été observés chez 203/460 (44,1%) des patients : 49,3% dans le groupe RELISTOR 12 mg/j, 45,3% dans le groupe RELISTOR 12 mg 1 jour/2 et 38,3% dans le groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- Troubles gastro-intestinaux : 30% vs 15,5% vs 3,7%, $p=0,032$,
- Douleurs abdominales : 19,3% vs 31,8% vs 19,8%, $p<0,001$,
- Diarrhées : 6% vs 11,5% vs 3,7%, $p=0,027$,
- Nausées : 8,7% vs 11,5% vs 6,2%, $p=0,027$,
- Vomissements : 0,7% vs 7,4% vs 4,9%, $p=0,008$,
- Hyperhidrose : 6% vs 6,1% vs 1,2%, $p=0,035$.

Des arrêts de traitement pour effets indésirables ont été observés chez 27/460 (5,9%) des patients : 10/150 (6,7%) dans le groupe RELISTOR 12 mg/j, 13/148 (8,8%) des patients dans le groupe RELISTOR 12 mg, un jour sur deux et 4/192 (2,5%) dans le groupe placebo.

Etude 3358

Des effets indésirables ont été observés chez 817/1034 (79%) des patients. Les effets indésirables les plus fréquents ont été :

- Douleurs abdominales : 24%,
- Diarrhées : 16,4%,
- Nausées : 15,1,
- Troubles psychiatriques : 10,7%,
- Troubles respiratoires : 11,3%,
- Hyperhidrose : 8,9%.

Au cours de cette étude, 104 patients (10,1%) ont rapporté au moins un événement indésirable grave. Les plus fréquents ont été : infections (24 patients, 2,3%), troubles gastro-intestinaux (18 patients, 1,7%), affections musculo-squelettiques (13 patients, 1,3%), du système nerveux (13 patients, 1,3%) et respiratoires, thoraciques et médiastinales (13 patients, 1,3%).

Un arrêt du traitement pour effets indésirables a été observé chez 157/1 034 patients (15,2%)

8.2.2 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR couvre la période du 28 mars 2015 au 27 mars 2016. Au cours de cette période, 6 046 patients-années (correspondant à 1 103 306 doses) ont été traités par RELISTOR. Au total, 205 effets indésirables ont été rapportés, dont 31 étaient graves et 174 non graves. Les principaux effets indésirables graves ont été des atteintes gastro-intestinales avec notamment des douleurs abdominales et une perforation intestinale.

Au cours de la période de suivi, 2 nouveaux signaux (syndrome de sevrage aux opioïdes et colite) ont été évalués mais aucun lien de causalité n'a été confirmé ; ces signaux ont été clos et une surveillance a été mise en place.

Les effets indésirables faisant l'objet d'une surveillance particulière dans le cadre du PGR sont les suivants :

- Insuffisance rénale,
- Douleurs paroxystiques, analgésie inadéquate,
- Hypoglycémie.

Les principaux risques connus sont :

- Les effets indésirables gastro-intestinaux : douleurs abdominales, diarrhées, flatulences et nausées.
- Les perforations gastro-intestinales.
- Les douleurs paroxystiques.
- Le syndrome de sevrage modéré.

08.3 Données de prescription

Selon les données fournies par le laboratoire :

« D'après les données GERS, au cours de l'année 2015, 2 424 boîtes de RELISTOR 12mg (boîte de 7 flacons) ont été achetées dont 737 boîtes (30%) par les hôpitaux et 1687 boîtes (70%) par les officines. Ce chiffre est en décroissance de 7% par rapport à 2014, sans modification sur le ratio hôpital/ville.

Selon les données de Medic'AM, sur cette même période, 1 657 boîtes ont été présentées au remboursement dont 947 boîtes (57%) présentées au remboursement et prescrites en médecine libérale (incluant les praticiens exerçant au sein d'une clinique) et 710 boîtes (43%) présentées au remboursement et prescrites par des médecins exerçant à titre salarié (dans des hôpitaux publics principalement). »

08.4 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication dans le traitement de la constipation des patients traités par opioïdes ne présentant pas une maladie avancée et ne relevant pas de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante, repose essentiellement sur une étude de phase III (3 356) qui a comparé l'efficacité de RELISTOR à un placebo chez 460 patients avec douleurs non cancéreuses, suivis pendant 12 semaines. Pour compléter ces données, une seconde étude de phase III (3358) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme de RELISTOR chez 1 034 patients suivis pendant 48 semaines a été soumise.

Principales données d'efficacité

Dans l'étude 3356, 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'injection 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. Sans la phase de suivi en ouvert, ce pourcentage a été de 34,4%.

La variation du nombre moyen de selles par semaine (critère secondaire de jugement non hiérarchisé) sans traitement de secours a été de :

- 3,1 (0,2) dans le groupe RELISTOR 12 mg/j et de 1,5 (0,2) dans le groupe placebo : différence moyenne 1,6 [1,1 ; 2,1], $p<0,001$,
- 2,1 (0,2) dans le groupe RELISTOR 12 mg, 1 jour/2 et de 1,5 (0,2) dans le groupe placebo : différence moyenne 0,7 [0,2 ; 1,2], $p=0,011$.

Dans la phase de suivi ouverte, la variation de ce nombre moyen a été de 3,9.

La proportion de patients avec 3 selles/semaine sans traitement de secours au cours des 4 semaines (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) en double-aveugle a été de :

- 58,7% (88/150) dans le groupe RELISTOR 12 mg/j versus 38,3% (62/162) dans le groupe placebo, différence 20,4% [9,5 ; 31,3%], $p<0,001$.
- 45,3% (67/148) dans le groupe RELISTOR 12 mg/j versus 38,3% (62/162) dans le groupe placebo, différence 7% [-4 ; 18%], NS.

Dans la phase de suivi ouverte, cette proportion a été de 59,8%.9.

Un recours aux laxatifs a été observé chez 58/150 (38,7%) des patients du groupe RELISTOR 12 mg/j, 73/148 (49,3%) du groupe RELISTOR 12 mg, 1 jour/2 et 100/162 (61,7%) des patients du groupe placebo.

L'analyse *post-hoc* des données de l'étude 3356 réalisée à la demande de l'EMA, en termes de proportion de patients répondants ajoutant la notion de selles avec sensation d'évacuation complète sont les suivants : une différence statistiquement significative versus placebo 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, $p=0,012$).

Principales données de tolérance

Les principaux effets indésirables observés au cours de ces 2 études ont été : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, troubles psychiatriques, troubles respiratoires et hyperhidrose.

Les effets indésirables faisant l'objet d'une surveillance particulière dans le cadre du PGR sont les suivants : insuffisance rénale, douleurs paroxystiques, analgésie inadéquate et hypoglycémie.

Les principaux risques connus sont : les effets indésirables gastro-intestinaux (douleurs abdominales, diarrhées, flatulences et nausées), les perforations gastro-intestinales, les douleurs paroxystiques et le syndrome de sevrage modéré.

Discussion :

L'efficacité de RELISTOR a été démontrée versus placebo en termes de proportion de selles sans traitement de secours dans les 4 heures suivant l'administration de RELISTOR et de pourcentage d'injection entraînant des selles sans traitement de recours dans les 4 heures suivant l'administration de RELISTOR après 4 semaines de traitement. La quantité d'effet observée est modérée. Par ailleurs, ce critère principal est mal adapté à cette situation chronique car il porte sur l'efficacité immédiate du traitement.

L'efficacité a été évaluée de manière comparative pendant une durée de 4 semaines dans l'étude versus placebo. La population incluse dans ces 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 et les résultats observés dans cette population de patients ne sont pas significatifs. Ceci limite la transposabilité des résultats de l'étude à la population de l'AMM, à savoir lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante et à la population qui sera majoritairement concernée par ce traitement : des sujets âgés.

Les effets secondaires ont été plus fréquents que sous placebo en particulier pour les douleurs abdominales (19 % vs. 4 %) or la finalité du traitement est d'améliorer le confort des patients. A cet égard, l'évaluation de la qualité de vie sur la constipation est essentielle mais celle-ci ayant été testée sur des critères de jugement secondaires à caractère exploratoire, l'effet du traitement sur la qualité de vie, ne peut pas être clairement établi.

Enfin, aucune étude comparative permettant d'évaluer l'apport thérapeutique de RELISTOR par rapport à MOVENTIG, le comparateur cliniquement pertinent, n'a été réalisée.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats précitées, il n'est pas attendu d'impact de RELISTOR sur la morbi-mortalité et la qualité de vie des patients.

08.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours signalée par le laboratoire.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la CIO est fondée sur un traitement de première 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 tenté. Les troubles de l'exonération, très fréquents dans ce contexte, doivent être dépistés (toucher rectal) et pris en charge (suppositoire ou lavement).

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 du TARGINACT (association d'oxycodone et de naloxone) dans des douleurs cancéreuses et dans certaines douleurs non cancéreuses,
- d'associer à l'opiacé du 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 non cancéreuses.

Place de RELISTOR dans la stratégie thérapeutique

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

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Renouvellement d'inscription

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.

▮ 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 première 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.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RELISTOR reste important dans l'indication « Traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une maladie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante ».

10.1.2 Extension d'indication

Traitement de la constipation des patients traités par opioïdes ne présentant pas de maladie avancée et ne relevant pas de soins palliatifs.

▮ La constipation est un effet indésirable fréquent des traitements chroniques par opioïdes. Elle entraîne une dégradation de la qualité de vie du patient et peut être à l'origine d'une mauvaise observance du traitement antalgique.

▮ Cette spécialité est un traitement symptomatique de la constipation induite par les opioïdes chez les patients ne présentant pas une pathologie avancée et ne relevant pas de soins palliatifs.

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen, sans que l'impact sur la qualité de vie n'ait été établi.

▮ Il existe une alternative thérapeutique (MOVENTIG).

▮ Cette spécialité est un médicament de première intention chez les patients atteints de constipation induite par les opioïdes, ne présentant pas une maladie avancée et ne relevant pas de soins palliatifs et ayant présenté une réponse inadéquate après optimisation du traitement par les laxatifs.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu du :

- caractère invalidant de la constipation réfractaire à un traitement laxatif bien conduit,
- nombre restreint de patient concernés,
- peu de données disponibles en cas d'échec des laxatifs, chez les sujets âgés de plus de 65 ans et en l'absence de comparaison à MOVENTIG, RELISTOR ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié,
- l'impact non établi sur la qualité de vie,
- l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

RELISTOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par RELISTOR est faible dans l'extension d'indication « Traitement de la constipation des patients traités par opioïdes ne présentant pas une pathologie avancée et ne relevant pas de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante ».

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement de la constipation des patients traités par opioïdes ne présentant pas une pathologie avancée et ne relevant pas de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans cette indication.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

010.3 Population cible

La population cible de RELISTOR dans cette extension d'indication correspond aux patients qui ne sont pas en soins palliatifs et qui présentent une constipation induite par les opioïdes avec une réponse inadéquate aux laxatifs. Elle peut être estimée comme suit :

Selon les données de l'observatoire Thalès de 2012, le nombre de patients traités par opioïdes au long cours (> 45 jours) pour des douleurs chroniques non cancéreuses est d'environ 2,347 millions dont 2,3 millions traités par opioïde de palier II et 47 000 par opioïde de palier III. D'après l'étude

de Cook et al⁷, 67% des patients sous morphine et 34% des patients sous codéine ont eu une constipation. Parmi les 84% de patients traités par laxatifs, un quart n'en ont pas été satisfaits, soit 9 870 patients.

Estimation

Compte tenu de ces éléments, la population cible de RELISTOR dans cette extension d'indication peut être estimée à 9 870 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

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

⁷ Cook SF, Lanza L, Zhou X, et al. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1224-32.