



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

02 FEVRIER 2022

naldémédine

RIZMOIC 200 microgrammes, comprimés pelliculés
Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant été traités préalablement par un laxatif.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la CIO.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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) 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 entraîner une diminution des doses d'antalgiques utilisées, devenant alors inadéquates pour le soulagement de la douleur, voire un arrêt du traitement opioïde.

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. Pour la prise en charge médicamenteuse de la constipation induite par les opioïdes chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au(x) laxatif(s), deux médicaments peuvent être utilisés en France :

- RELISTOR (méthylnaltrexone bromure) : chez les patients adultes ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante, cet antagoniste sélectif périphérique des récepteurs mu aux opioïdes administré par voie sous-cutanée a un SMR important (ASMR IV). Dans le 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, le SMR est faible (ASMR V).
- MOVENTIG (naloxéol par voie orale), chez les patients ayant eu une réponse insuffisante aux laxatifs. Son efficacité a été jugée modérée et son effet sur la qualité de vie n'a pas été établie : SMR faible et ASMR V.

Place du médicament

La naldémédine (RIZMOIC) représente une alternative au naloxéol (MOVENTIG) et à la méthylnaltrexone bromure (RELISTOR). Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention. Son efficacité est faible sans effet démontré sur la qualité de vie.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant été traités préalablement par un laxatif.
SMR	FAIBLE.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de la naldémédine (RIZMOIC) par rapport au placebo dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant été traités ou non préalablement par un laxatif, en termes de pourcentage de répondeurs (au moins 3 selles spontanées par semaine et une variation \geq 1 selle spontanée par semaine par rapport à l'inclusion), <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une quantité d'effet modeste sur ce critère de jugement après 3 mois de traitement en cas de CIO pour des douleurs d'origine non cancéreuse et après 2 semaines de traitement en cas de douleurs cancéreuses, - de l'absence de démonstration d'efficacité sur la qualité de vie, autre critère de jugement clinique pertinent, - de l'absence de donnée comparative versus les autres médicaments disponibles (naloxéfol (MOVENTIG) et méthylalntrexone (RELISTOR)), <p>la Commission de la Transparence considère que RIZMOIC (naldémédine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la constipation induite par les opioïdes chez les patients adultes ayant été traités préalablement par un laxatif.</p>
ISP	Pas d'impact supplémentaire attendu sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	La naldémédine (RIZMOIC) représente une alternative au naloxéfol (MOVENTIG) et à la méthylalntrexone bromure (RELISTOR). Il s'agit d'un traitement de 1 ^{ère} intention. Son efficacité est modeste sans effet démontré sur la qualité de vie.
Population cible	La population cible de RIZMOIC constituée des patients ayant une CIO en raison d'une douleur d'origine cancéreuse ou non cancéreuse serait d'environ 801 480 patients, dont 103 990 patients traités par opioïdes de palier III.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de RIZMOIC 200 microgrammes, comprimés pelliculés (naldémédine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant été traités préalablement par un laxatif ».

L'AMM a été octroyée selon la procédure européenne centralisée en date du 18/02/2019.

La naldémédine est un antagoniste des opioïdes se liant aux récepteurs opioïdes mu, delta et kappa. Selon le RCP, elle agit : « comme un antagoniste périphérique des récepteurs opioïdes mu dans les tissus tels que ceux de l'appareil digestif, ce qui diminue l'effet constipant des opioïdes sans neutraliser leurs effets sur le système nerveux central (SNC).

La naldémédine est un dérivé de la naltrexone à laquelle une chaîne latérale a été ajoutée, ce qui augmente la masse moléculaire et la surface polaire et diminue ainsi sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) ; il est attendu que la pénétration de la naldémédine dans le SNC soit négligeable à la dose recommandée. De plus, la naldémédine est un substrat de la glycoprotéine P(P-gp), un transporteur d'efflux, ce qui peut également contribuer à réduire sa pénétration dans le SNC. Sur la base de ces données, il est attendu que la naldémédine agisse sur les opioïdes pour s'opposer à leurs effets constipants sans neutraliser leurs effets analgésiques sur le SNC. »

02 INDICATION

« RIZMOIC est indiqué dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant été traités préalablement par un laxatif. »

03 POSOLOGIE

« La dose recommandée de naldémédine est de 200 microgrammes (un comprimé) une fois par jour. RIZMOIC peut être utilisé avec ou sans laxatif(s). Il peut être pris à tout moment de la journée, mais il est recommandé de le prendre à la même heure chaque jour. Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique de l'antalgique avant l'instauration du traitement par RIZMOIC. RIZMOIC doit être arrêté si le traitement par l'antalgique opioïde est arrêté.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Du fait de l'expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, le traitement par la naldémédine doit être instauré avec prudence dans cette population.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Du fait de l'expérience thérapeutique limitée, une surveillance clinique s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en cas d'instauration du traitement par la naldémédine.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

Antalgiques opioïdes

L'expérience chez les patients traités par des antalgiques opioïdes à des doses quotidiennes supérieures à 400 mg d'équivalent morphine est limitée. Il n'existe pas de données chez les patients traités pour une constipation induite par des agonistes partiels des récepteurs opioïdes mu (par exemple buprénorphine).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la naldémédine chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Voie orale. RIZMOIC doit être pris une fois par jour au cours ou en dehors des repas. »

04 BESOIN MEDICAL¹

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 mu opioïdes périphériques entraîne une inhibition de la motricité gastro-intestinale, une inhibition des sécrétions muqueuses et une dysfonction des sphincters.

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 entraîner une diminution des doses d'antalgiques utilisées, devenant alors inadéquates pour le soulagement de la douleur, voire un arrêt du traitement opioïde. 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.

Pour la prise en charge médicamenteuse de la constipation induite par les opioïdes chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au(x) laxatif(s), deux médicaments en France peuvent être utilisés :

- RELISTOR (méthylalantrexone bromure, SMR important et ASMR IV) : chez les patients adultes ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante), antagoniste sélectif périphérique des récepteurs mu aux opioïdes administré par voie sous-cutanée.
- MOVENTIG (naloxéol par voie orale, SMR faible et ASMR V chez l'adulte) : chez les autres patients ayant une réponse insuffisante aux laxatifs, aucun autre médicament que la naloxone (MOVENTIG) n'est indiquée. Son efficacité a été jugée modérée et son effet sur la qualité de vie non établie.

Selon l'avis de réévaluation rendu par la Commission pour MOVENTIG (naloxéol) le 2/12/2020 :

- « La prise en charge de la CIO est fondée sur le recours à un traitement laxatif. Il est recommandé de débiter ce traitement à l'initiation du traitement par opioïdes et de le poursuivre pendant toute la durée du traitement par opioïdes.
- D'après les recommandations de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs, chez les patients relevant de soins palliatifs, au 3^{ème} jour sans selle sont préconisés le renforcement des règles hygiéno-diététiques, l'optimisation du traitement par laxatifs oraux et le recours éventuel à un traitement rectal par suppositoires.
- En cas de réponse insuffisante/inadéquate aux laxatifs et après avoir éliminé un fécalome, il est possible de compléter le traitement laxatif avec un traitement par RELISTOR (méthylalantrexone

¹ Avis de réévaluation de MOVENTIG du 2/12/2020.

bromure par voie SC), chez les patients ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs.

- En cas de réponse insuffisante/inadéquate aux laxatifs et après avoir éliminé un fécalome, il est possible d'interrompre le traitement laxatif et d'instaurer un traitement par MOVENTIG (naloxéol par voie orale). Chez les patients ayant des douleurs non cancéreuses, l'efficacité à la dose quotidienne de 12,5 mg reste mal établie. Chez les patients ayant des douleurs cancéreuses, l'efficacité et la tolérance aux deux posologies restent mal évaluées. On dispose néanmoins de données cliniques issues d'études sans groupe contrôle. L'effet symptomatique attendu reste modeste et il n'est toujours pas établi que la qualité de vie de ces patients soit améliorée. Mais, compte tenu du mécanisme d'action du naloxéol, son efficacité sur le traitement de la constipation ne devrait pas dépendre de la situation clinique ayant motivée la prescription de l'opioïde (SMR restant faible ; ASMR V dans la stratégie thérapeutique»

Le besoin médical dans la prise en charge de la constipation induite par les opioïdes préalablement traitée par un laxatif est actuellement partiellement couvert par les médicaments disponibles : RELISTOR (méthylaltréxone bromure) et MOVENTIG (naloxéol). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces, bien tolérés et n'interférant pas avec le traitement par opioïde.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de RIZMOIC 200 microgrammes, comprimés pelliculés (naldémédine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant été traités préalablement par un laxatif.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
MOVENTIG, comprimés (naloxégol) KYOWA KIRIN PHARMA	Oui	MOVENTIG est indiqué pour le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s). La CIO confirmée à l'issue d'une période de pré-inclusion de deux semaines a été définie comme < 3 selles spontanées (SS) par semaine en moyenne, avec des symptômes de constipation associés à au moins 25 % des selles.	Réévaluation du 2/12/2020	Faible (pas d'ISP)	ASMR V dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints de CIO et ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s).	Oui
RELISTOR, sol injectable (méthylalantrexone bromure) CHAUVIN	Oui	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.	Avis du 10/12/2008 Avis de RI du 0/02/2019 Avis du 22/02/2017 RI + EI Avis de RI du 0/02/2019	Important (pas d'ISP) dans le traitement de la CIO chez les patients présentant une maladie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante. Faible (Pas d'ISP) dans le traitement de la CIO ne présentant pas une pathologie avancée et ne relevant pas de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.	Mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du traitement de la CIO chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante. ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle de prise en charge de la CIO 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.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de RIZMOIC (naldémédine) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité **SYMPROIC 0.2 mg, tablets** (naldémédine), commercialisé par le laboratoire SHIONOGI dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis 2017 avec le libellé suivant : "**SYMPROIC is an opioid antagonist indicated for the treatment of opioid-induced constipation (OIC) in adult patients with chronic non-cancer pain.**"

Cette AMM précise que "**SYMPROIC is contraindicated in patients with known or suspected gastrointestinal obstruction and patients at increased risk of recurrent obstruction, due to the potential for gastrointestinal perforation, and in patients with a history of a hypersensitivity reaction to naldemedine. Reactions have included bronchospasm and rash.**"

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non : préciser s'il s'agit d'un refus de prise en charge (en résumant l'argumentaire) ou si c'est en raison d'une absence de demande de prise en charge	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Oui
Allemagne	Oui	Oui
Pays-Bas	NA	NA
Belgique	NA	NA
Espagne	Oui	Seulement en oncologie
Italie	Oui	Après échec de 2 laxatifs

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de RIZMOIC (naldémédine) repose sur les résultats des quatre études cliniques suivantes réalisées chez des adultes ayant une constipation induite par les opioïdes (CIO), elles étaient toutes comparatives, randomisées, double aveugle :

- COMPOSE-1 (N = 547) et COMPOSE-2 (N = 553) : études de phase III visant à démontrer la supériorité en termes d'efficacité de la naldémédine par rapport au placebo après 12 semaines de traitement chez des patients ayant des douleurs chroniques non-cancéreuses;
- COMPOSE-3 (N = 1 240) : étude de phase III évaluant le profil de tolérance de la naldémédine en comparaison au placebo après 52 semaines de traitement chez des patients atteints ayant des douleurs chroniques non-cancéreuses;
- COMPOSE-4 (N = 193 patients uniquement inclus au Japon) : étude de phase III visant à démontrer la supériorité d'efficacité de la naldémédine par rapport au placebo après 2 semaines de traitement chez des patients atteints d'un cancer et ayant une CIO.

Le laboratoire a également fourni les résultats publiés des 2 méta-analyses suivantes :

- une méta-analyse (Esmadi M. et al., 2019) des études randomisées ayant comparé la naldémédine au placebo (6 ECR dont celles listées précédemment, N = 2 762 patients) dans le traitement de la CIO ;
- une méta-analyse en réseau (Luthra P. et al., 2018) ayant comparé de manière indirecte l'efficacité de plusieurs substances actives (naloxone, naldémédine, alvimopan (non commercialisé en France), méthylantrexone, prucalopride²) dans le traitement de la CIO.

07.1 Efficacité

Résultats des études en cas de traitement par opioïdes pour des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse :

7.1.1 Etudes COMPOSE-1 et COMPOSE-2 (résultats publiés)³

Le schéma d'étude et la méthodologie des deux études ont été similaires :

Référence		
	Etude 1331 V9231 : COMPOSE-1	Etude 1331 V9232 : COMPOSE-2
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01965158 (COMPOSE-1) NCT01993940 (COMPOSE-2)	
Objectif principal	Evaluer l'efficacité de la naldémédine en comparaison au placebo, <u>sans traitement laxatif concomitant</u> , chez des adultes ayant des douleurs chroniques non cancéreuses, recevant une posologie d'opioïde stable depuis plus d'un mois et ayant une constipation liée aux opioïdes (CIO).	

² RESOLOR (prucalopride 1 mg et 2 mg, comprimés) est indiqué « dans le traitement symptomatique de la constipation chronique chez les patients adultes pour lesquels les laxatifs n'ont pas les effets escomptés. » Ces deux spécialités ne sont pas remboursables en France.

³ Hale M. et al. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(8):555-564

Type d'étude	Etudes de phase III, de supériorité, multicentriques, randomisées en double-aveugle, comparatives versus placebo chez des patients adultes atteints de constipation liée aux opioïdes ayant des douleurs chroniques non-cancéreuses.	
Date et durée de l'étude clinique	<p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 29/08/2013. Date de fin (dernier patient ayant terminé l'étude clinique) : 22/01/2015. Date de rapport final : 13/10/2015.</p> <p>Etudes faites par 68 centres situés en Amérique du Nord et en Europe : Autriche (2), République tchèque (4), Allemagne (2), Pologne (3), Espagne (1), Royaume Unie (8) et les Etats-Unis (48).</p>	<p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 4/11/2013. Date de fin (dernier patient ayant terminé l'étude clinique) : 9/06/2015. Date de rapport final : 8/12/2015.</p> <p>Etude faite par 69 centres situés en Amérique du Nord et en Europe : Autriche (1), République tchèque (6), Allemagne (4), Pologne (3), Espagne (1) et les Etats-Unis (54).</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Patients adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âgés de 18 à 80 ans ayant une douleur chronique d'origine non cancéreuse traitée par des opioïdes pendant 3 mois et une CIO ; - recevant une dose d'opioïde stable à une posologie quotidienne en moyenne de 30 mg d'équivalent de sulfate de morphine par voie orale pendant 1 mois avant l'inclusion ; - n'utilisant pas de laxatifs ou étant disposés à les arrêter pendant la période de <i>screening</i> et étant disposés à n'utiliser que les laxatifs de secours fournis pendant la période de <i>screening</i> et de traitement ; - répondant aux 3 critères suivants, basés sur le journal de bord de l'évaluation des selles et de la constipation (BMCA), collecté <i>via</i> le journal électronique (eDiary) sur une période consécutive de 14 jours (période de qualification) pendant la période de <i>screening</i> : <ul style="list-style-type: none"> o Pas plus de 4 selles spontanées au total et pas plus de 3 selles spontanées dans une semaine donnée de la période de qualification. o Ayant un des symptômes intestinaux suivants dans 25% des selles : <ul style="list-style-type: none"> ▪ présence d'une contrainte, ▪ selles grumeleuses ou dures, ▪ sensation d'évacuation incomplète, ▪ sensation d'obstruction/blocage anorectal. o ≥ 78 % de conformité dans le remplissage quotidien des entrées dans le Journal électronique (c'est-à-dire 11/14 journaux électroniques remplis) pendant la période de qualification de 14 jours consécutifs. - femmes non enceintes, non allaitantes, ou ne pouvant pas être enceintes (ménopausées, femmes ayant subi une hystérectomie, ovariectomie bilatérale, femmes utilisant une contraception). 	
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de constipation chronique avant le début du traitement analgésique ou toute cause potentielle non opiacée de dysfonctionnement intestinal qui aurait pu être un facteur majeur de constipation (par exemple, une obstruction mécanique GI). - Constipation sévère n'ayant pas été traitée de manière appropriée de sorte que le patient risquait immédiatement de développer de graves complications de la constipation. - Patients n'ayant jamais pris de laxatifs pour le traitement de la CIO, - Initiation d'un nouveau traitement laxatif ou d'un nouvel agent prokinétique, ou changement significatif dans l'utilisation d'un complément alimentaire, ou d'une activité physique dans les 28 jours suivant la visite de <i>screening</i>, - Anomalies structurelles importantes du tractus GI (antécédent d'obstruction intestinale, de rétrécissement, de résection intestinale ou de chirurgie bariatrique) ; maladies affectant le transit intestinal (iléus, hypothyroïdie incontrôlée, syndrome du côlon irritable, maladies inflammatoires de l'intestin (colite ulcéreuse, maladie de Crohn, diverticulite), incontinence fécale, 	

	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents ou présence de troubles pelviens pouvant avoir été une cause de constipation, - Tests de laboratoire anormaux lors du dépistage : <ul style="list-style-type: none"> o Alanine aminotransférase ou aspartate aminotransférase 2 x limite supérieure de la normale (LSN), o Bilirubine totale 1,5 x LSN, o Créatinine sérique 1,5 x LSN, - Patient ayant une ou plusieurs comorbidités importantes : dysfonctionnement cardiovasculaire, respiratoire, hépatique, rénal, endocrinien ou un antécédent d'immunodéficience humaine, coronaropathie instable, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou t ischémique transitoire dans les trois mois suivant la période de <i>screening</i>, - Utilisation au <i>screening</i> de tout médicament interdit dans le protocole, y compris les antagonistes opioïdes, les agonistes partiels ou les agonistes/antagonistes mixtes, - Tout antécédent de consommation de drogue illicite au cours des deux dernières années de <i>screening</i>, tout abus documenté de médicaments prescrits ou tout dépistage positif de drogues dans les urines (à moins que la substance médicamenteuse positive n'ait été prescrite), - Toute réaction allergique aux opioïdes ou hypersensibilité connue ou suspectée au chlorhydrate de naltrexone, au bromure de méthyl-naltrexone, au chlorhydrate de naloxone, à l'alvimopan ou à tout autre antagoniste des opioïdes.
<p>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</p>	<p>L'utilisation du médicament à l'étude a été interrompue notamment pour l'une des raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • événement(s) indésirable(s) grave(s) ou intolérable(s) considéré(s) comme étant lié(s) au médicament alloué ou que l'investigateur a déterminé que le patient aurait dû être retiré pour des raisons de sécurité, • répond aux critères d'interruption de l'étude clinique pour cause hépatique, • perdu de vue, • grossesse, • rupture de l'insu.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Le schéma des deux études a comporté 3 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>screening</i> de 2 à 4 semaines ; • phase comparative de 12 semaines ; • suivi de 4 semaines. <p>Au moment de la randomisation, les patients ont été stratifiés en fonction de leur utilisation d'opioïdes (dose totale quotidienne (DTQ) moyenne pendant la période de qualification de 14 jours consécutifs) : 30 à 100 mg équivalents de sulfate de morphine oral (moyenne DTQ) ou plus de 100 mg équivalents de sulfate de morphine oral.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été répartis au hasard (1:1) dans l'un des deux groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - naldémédine 0,2 mg - ou placebo, <p>à raison d'une prise par voie orale par jour pendant 12 semaines (3 mois).</p> <p><u>Traitements concomitants :</u> Traitement opioïde concomitant Les patients devaient avoir une dose d'opioïde stable avant la visite de <i>screening</i>. L'utilisation de tramadol et de tapentadol a été autorisée. Le tramadol et le tapentadol ont tous deux un double mécanisme d'action et sont considérés comme des opioïdes faibles, et sont donc associés à une fréquence plus faible des constipations que les autres opioïdes. Pour ces raisons, il a été considéré que leur utilisation pour le calcul de la dose moyenne d'opioïdes au départ et tout au long de l'étude clinique pourrait biaiser l'évaluation de l'efficacité. Pour garantir que tous les patients ont reçu une dose appropriée d'opioïdes, le tramadol et le tapentadol n'ont pas été inclus dans les calculs pour le traitement opioïde stable à une dose quotidienne moyenne de ≥ 30 mg équivalents de sulfate de morphine oral pour l'évaluation de l'admissibilité ou la stratification par dose quotidienne moyenne (30 à 100</p>

	<p>mg équivalents de sulfate de morphine oral contre >100 mg équivalents de sulfate de morphine oral).</p> <p>Laxatif Les patients devaient accepter de cesser tout usage de laxatifs du début de la période de <i>screening</i> jusqu'à la fin de la période de traitement. Un traitement laxatif de secours (fourni par le promoteur) était autorisé et pouvait être débuté si un patient n'avait pas eu de selle pendant une période de 72 heures au cours des périodes de <i>screening</i> ou de traitement. Une selle survenant dans les 24 heures suivant le laxatif de secours n'était pas considérée comme une selle spontanée.</p> <p>Traitements concomitants interdits Les patients ne devaient prendre aucun médicament interdit pendant l'étude clinique. L'utilisation d'un traitement concomitant interdit pouvait entraîner l'arrêt de participation à l'étude clinique. Les médicaments interdits comprenaient notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - opioïdes agonistes partiels du récepteur Mu ; - opioïdes agonistes/antagonistes (nalorphine, buprénorphine) ; - antagonistes opioïdes (alvimopan, bromure de méthylaltréxone) - agonistes de l'acétylcholine ; - 5-HT-4 agonistes (prucalopride) ; - antispasmodiques ; antidiarrhéiques (lopéramide) ; prokinétique (métoclopramide).
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Le pourcentage de répondeurs dans la population ITT. La réponse au traitement a été définie par au moins (\geq) 3 selles spontanées par semaine ET une variation ≥ 1 selle spontanée par semaine par rapport à l'inclusion pendant au moins 9 des 12 semaines de l'étude et 3 des 4 dernières semaines.</p> <p>La fréquence des selles spontanées par semaine dans une semaine spécifique a été définie comme suit : (nombre total de selle spontanée dans la semaine) x 7 / (nombre de jours d'observation liés à la défécation dans la semaine). Si un patient avait moins de 4 jours sans données sur la fréquence des selles spontanées pendant une semaine, cette semaine était considérée comme une semaine de "non-réponse".</p>
<p>Principaux critères de jugement secondaires</p>	<p>Tous les critères de jugement secondaires ont été exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - variation de la fréquence des selles spontanées sans effort de défécation par semaine, de l'inclusion jusqu'aux 2 dernières semaines de traitement. - pourcentage de répondeurs en termes de selle spontanée complète. - qualité de vie : <ul style="list-style-type: none"> o variation de l'ensemble et de chaque domaine des score PAC-SYM et PAC-QOL, par rapport à l'inclusion. o variation de l'ensemble ou de chaque domaine du score SF-36 par rapport à l'inclusion. o fréquence de satisfaction des patients ('subject Global Satisfaction').
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>En supposant qu'une proportion de patients répondeurs de 45 % dans le groupe naldémédine 0,2 mg et de 30 % dans le groupe placebo de la population ITT, un échantillon de 540 patients (270 patients dans chaque groupe) permettrait d'assurer une puissance statistique > 95% pour détecter une différence de $\geq 15\%$ entre les deux groupes sur le pourcentage de répondeurs avec un niveau de signification bilatéral de 0,05 selon le test du χ^2 de Pearson.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Population d'analyse La population en intention de traiter (ITT) qui comprend les patients randomisés. Toutes les analyses d'efficacité ont été faites dans cette population.</p> <p>La population ITT modifiée (mITT) comprend les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament étudié et ayant terminé les 4 premières semaines de l'étude clinique avec au moins 4 jours d'entrées par semaine dans le journal électronique avec des données sur la défécation.</p>

La population *per protocole* comprend les patients randomisés qui ont terminé au moins 81 jours de la période de traitement et qui n'ont pas d'écarts majeurs par rapport au protocole. Les écarts majeurs par rapport au protocole ont été définis comme ceux ayant pu affecter les conclusions de l'étude clinique en matière d'efficacité. Ces déviations ont été déterminées avant la levée de l'insu.

La population de tolérance (*Safety population*) comprend les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du médicament alloué. L'analyse a été faite en fonction du traitement effectivement reçu.

Analyse du critère de jugement primaire

Le critère de jugement primaire a été analysé par le test de Cochran Mantel Haenszel, ajusté par les intervalles de dose d'opioïdes administrés, pour la comparaison entre les groupes de traitement, et a été estimé avec ses IC95%. Les IC ont été calculés par la méthode Clopper-Pearson. Ce critère de jugement a été évalué dans les sous-groupes suivants, les résultats étant présentés de manière descriptive : intervalles de dose d'opioïdes, âge, indice de masse corporelle (IMC), sexe, race et région (pays et site).

Les analyses de sensibilité suivantes ont été effectuées pour le critère de jugement principal :

- Cas observé : les patients ont été écartés de l'analyse à n'importe quelle semaine s'ils comptaient < 4 jours d'entrées dans le journal électronique avec des données sur la défécation au cours de cette semaine. Un patient qui n'avait pas 9 semaines évaluables était considéré comme "non-répondeur". La fréquence des selles spontanées par semaine a été définie de la même manière que pour la population de l'analyse principale.
- Cas complet : les patients ont été écartés de l'analyse s'ils avaient < 4 jours d'entrées de journal électronique avec données sur la défécation à n'importe quelle semaine. La fréquence des selles spontanées par semaine a été définie de la même manière que pour la population de l'analyse principale.
- 'Worst Case' : si les patients avaient des entrées manquantes dans le journal électronique sur la défécation à n'importe quel jour de la semaine, cette semaine était considérée comme une semaine de "non-réponse".
- 'Modified worst case' : si les patients n'avaient pas d'entrées de données sur la défécation à un jour donné, le nombre de selle spontanée à ce jour était considéré comme nul (c'est-à-dire 0 selle spontanée). Plus précisément, la fréquence des selles spontanées par semaine a été définie comme le nombre total de selle spontanée n'utilisant que les données disponibles pour cette semaine. Toutefois, si une semaine de traitement était non-évaluable, cette semaine a été traitée comme une semaine de "non-réponse" mITT.

Analyse des autres critères d'évaluation

En l'absence de gestion du risque alpha global du fait de la multiplicité des tests statistiques effectués, ils sont tous exploratoires.

COMPOSE-1	
Principaux amendements au protocole	<p>04/10/2013</p> <p>Clarification des critères d'évaluation des selles et de la constipation (BMCA) ; clarification des critères d'éligibilité basés sur le nombre de selle spontanée ; modification du texte pour clarifier les mesures d'utilisation des laxatifs de secours ; et ajout de texte pour permettre aux enquêteurs d'exercer un pouvoir discrétionnaire sur les médicaments ayant pu avoir un impact significatif sur le système digestif ou les habitudes intestinales.</p>
	<p>11/06/2014</p> <p>Clarification des laxatifs autorisés pendant la période de suivi ; Redéfinition de l'usage autorisé du tramadol et du tapentadol ; et modification des moments de mesure du critère principal de jugement pour une analyse plus solide.</p>

COMPOSE-2	
11/06/2014	Clarification sur l'arrêt de l'utilisation régulière de laxatifs au début et pendant la période de traitement de 12 semaines, clarification sur la stratification basée sur la posologie en opioïde (en équivalent à la morphine) et redéfinition de l'utilisation autorisée du tramadol et tapentadol, clarification des critères de non inclusion liés à la constipation sévère avant et pendant la période d'examen, et clarification du critère d'efficacité primaire lié à la dernière l'observation reportée.
COMPOSE-1 et COMPOSE-2	
16/10/2014	Modification des critères d'efficacité secondaires afin de fournir un résumé plus complet de l'efficacité clinique de la naldémédine; ajout d'un paramètre exploratoire pour évaluer l'effet sur les selles spontanées sans effort ; suppression de l'évaluation pharmacocinétique comme paramètre exploratoire ; modification de la définition de la population mITT afin de produire une population qui rende compte de manière plus précise des difficultés rencontrées par les patients devant l'utilisation d'un outil de saisie électronique des données ; modification de la <i>Safety population</i> afin d'être plus inclusive pour obtenir une population plus importante ; et clarification de la définition des données insuffisantes sur le paramètre primaire et d'une semaine de "non-réponse".

Résultats des études COMPOSE-1 et -2 :

► Effectifs

Au total, 547 patients ont été randomisés dans COMPOSE-1 et 553 dans COMPOSE-2 :

- 274 patients dans le groupe naldémédine et 273 dans le groupe placebo (COMPOSE-1).
- 277 patients dans le groupe naldémédine et 276 dans le groupe placebo (COMPOSE-2).

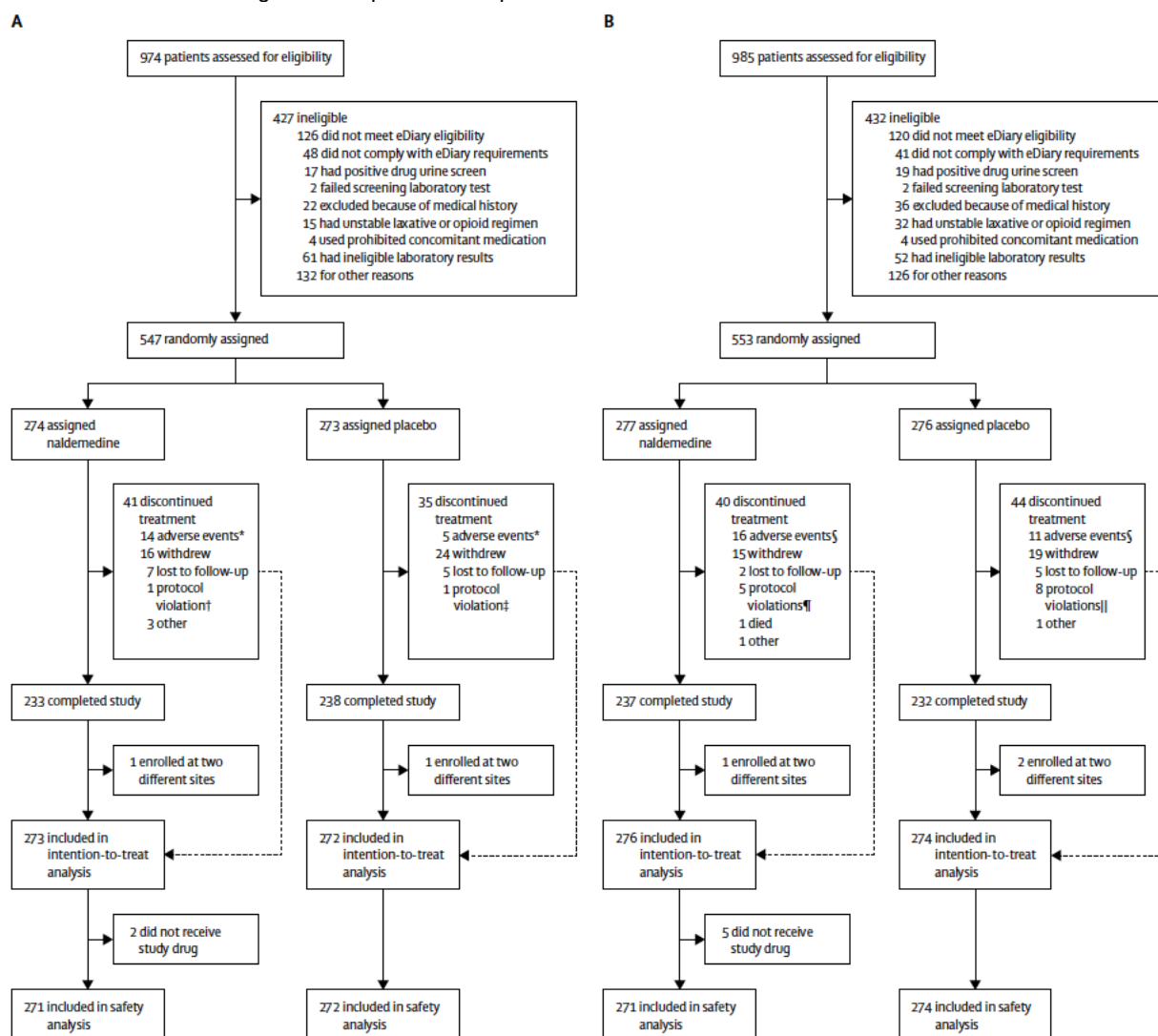
Une proportion similaire de patients dans les deux groupes a terminé l'étude :

- naldémédine 85,0 % ; placebo 87,2 % dans l'étude COMPOSE-1
- naldémédine 85,6 % ; placebo 84,1 % dans l'étude COMPOSE-2.

Dans l'étude COMPOSE-1, un nombre légèrement plus élevé de patients a arrêté l'étude clinique dans le groupe naldémédine (15,0 %) que dans le groupe placebo (12,8 %). Toutefois, les motifs d'arrêt prématuré étaient généralement similaires entre les groupes. Cette différence a été principalement due à une proportion plus élevée d'arrêt en raison d'un événement indésirable dans le groupe naldémédine (5,1 %) que dans le groupe placebo (1,8 %) : 8 patients ont interrompu l'étude clinique en raison d'événements indésirables classés dans le SOC « Troubles gastro-intestinaux » (douleurs abdominales, diarrhée et nausée) dans le groupe naldémédine versus 3 patients dans le groupe placebo. Dans le groupe naldémédine, 3 (1,1%) patients ont arrêté prématurément l'étude pour une autre raison.

Dans l'étude COMPOSE-2, le pourcentage d'arrêt a été similaire entre les groupes : 14,4% (N= 40 patients) dans le groupe naldémédine et 15,9% (N = 44) dans le groupe placebo. Les motifs d'arrêt ont été similaires entre les 2 groupes.

Figure 1 : disposition des patients dans COMPOSE-- et COMPOSE-2



Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques démographiques à l'inclusion

- COMPOSE-1 : il y a eu une plus grande proportion de femmes (329/545 ; 60,4 %) et de patients d'âge ≥ 40 ans à < 65 ans (408/545 ; 74,9 %). A noter que 86/545, 15,8 % des patients avaient un âge ≥ 65 ans. La population avait un poids moyen de 89,9 kg et 80 % d'entre eux étaient en surpoids ou obèses (IMC ≥ 25 kg/m²).
- COMPOSE-2 : la population était caractérisée par une plus grande proportion de femmes (60,5 %) et de patients âgés de ≥ 40 à < 65 ans (73,8 %). A noter que 14,9 % des patients avaient ≥ 65 ans. La population avait un poids moyen de 89,2 kg, et 80,9 % étaient en surpoids ou obèses (IMC ≥ 25 kg/m²).

Caractéristiques cliniques à l'inclusion

Les groupes ont été similaires en termes d'antécédents médicaux. Un total de 545 patients dans COMPOSE-1 (273 dans le groupe naldémédine et 272 [100%] dans le groupe placebo) avaient une douleur chronique non maligne nécessitant un traitement aux opioïdes lors du screening. Tous les patients de COMPOSE-2 avaient une douleur chronique non maligne nécessitant un traitement aux opioïdes. Les affections les plus fréquemment déclarées comprenaient les douleurs dorsales, les douleurs cervicales et l'arthrose.

Traitements antérieurs et concomitants

- Consommation d'opioïdes :

À l'inclusion,

- les groupes étaient équilibrés en termes d'IMC, de genre, de nombre moyen de selles spontanées par semaine au départ et de strates de posologies d'opioïdes dans les deux études.
- COMPOSE-1 : la posologie quotidienne moyenne a été de 125,21 mg d'équivalent morphine dans le groupe naldémédine et de 139,66 mg dans le groupe placebo. La différence observée entre les groupes dans la dose moyenne d'opioïdes était due à quelques valeurs aberrantes dans le groupe placebo recevant une posologie équivalent morphine > 400 mg. Lorsque la dose quotidienne moyenne au départ a été calculée pour les patients prenant jusqu'à 400 mg, aucune différence significative entre les groupes n'a été observée. Cinq (1,8 %) patients dans le groupe naldémédine et 1 (0,4 %) dans le groupe placebo ont été randomisés, malgré une dose moyenne d'opioïdes < 30 mg, équivalent morphine. L'utilisation d'opioïdes selon les besoins (PRN) ne permettait pas de calculer correctement la dose quotidienne totale (DQT).
- COMPOSE-2 : la posologie quotidienne moyenne de l'analgésique opioïde a été de 117,95 mg d'équivalent morphine dans le groupe naldémédine et de 123,92 mg dans le groupe placebo. Un patient du groupe naldémédine (0,4 %) et 2 du groupe placebo (0,7 %) ont été randomisés, bien que recevant une posologie moyenne d'opioïdes < 30 mg d'équivalent morphine selon les données de l'ECD

Pendant la période de traitement,

- 271 (99,3 %) patients du groupe naldémédine et 272 (100,0 %) du groupe placebo ont reçu des analgésiques opioïdes en même temps que le traitement alloué dans COMPOSE-1 ;
- 271 (98,2 %) patients du groupe naldémédine et 274 (100,0 %) du groupe placebo ont reçu des analgésiques opioïdes en même temps que le traitement alloué dans COMPOSE-2.
- l'analgésique opioïde le plus fréquemment administré a été l'association paracétamol + hydrocodone (VICODIN) lequel a été prescrit chez 28,9 % des patients du groupe naldémédine et 26,1 % des patients du groupe placebo dans COMPOSE-1, et chez respectivement 31,9 % et 33,2 % des patients dans COMPOSE-2.
- Parmi les autres médicaments pris concomitamment :
 - gabapentine (analgésique non opiacé : chez 23,4 % des patients du groupe naldémédine et 21,3 % des patients du groupe placebo dans COMPOSE-1, et chez 18,1 % et 20,4 % respectivement dans COMPOSE-2) ; prégabaline (9,8 % et 13,5 % dans COMPOSE-2).
 - acide acétylsalicylique (antithrombotique : chez 13,9 % des patients du groupe naldémédine et 17,3 % des patients du groupe placebo dans COMPOSE-1),
 - oméprazole (15,0 % des patients du groupe naldémédine et 13,2 % de ceux du groupe placebo dans COMPOSE-1 ; 17,0 % et 16,4 % respectivement dans COMPOSE-2),

Tableau 1 : résumé des principales caractéristiques des patients inclus dans les études COMPOSE-1 et -2

	COMPOSE-1		COMPOSE-2	
	Naldémédine (n=273)	Placebo (n=272)	Naldémédine (n=276)	Placebo (n=274)
Âge médian, ans	53,0 [47,0 ; 60,0]	53,0 [46,0 ; 60,5]	54,0 [47,5 ; 61,0]	54,0 [47,0 ; 60,0]
Sexe				
Féminin	161 (59%)	168 (62%)	165 (60%)	168 (61%)
Masculin	112 (41%)	104 (38%)	111 (40%)	106 (39%)
IMC moyen (kg/m ²)	31,3 (7,4)	31,3 (6,8)	31,4 (7,0)	31,3 (7,5)
Région				
Etats-Unis	230 (84%)	229 (84%)	241 (87%)	239 (87%)
Reste du monde	43 (16%)	43 (16%)	35 (13%)	35 (13%)
Selles				

Nombre moyen de selle spontanée/semaine	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)	1,2 (0,8)	1,2 (0,7)
Nombre moyen selle spontanée complète/semaine	0,4 (0,6)	0,4 (0,6)	0,4 (0,5)	0,4 (0,6)
Nombre de selle spontanée sans effort/semaine	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)	0,1 (0,4)
Consommation d'opioïde				
Durée moyenne d'utilisation des opioïdes (mois)	61,1 (62,0)	61,8 (58,3)	61,2 (61,5)	56,7 (55,8)
Dose total quotidienne moyenne d'opioïde* à l'inclusion	108,1 (104,0)	128,4 (162,9)	106,9 (127,2)	113,2 (145,4)
Nombre de patients stratifié par la consommation d'opioïde				
Groupe : 30 – 100 mg	155 (57%)	153 (56%)	169 (61%)	167 (61%)
Groupe : > 100 mg	118 (43%)	119 (44%)	107 (39%)	107 (39%)

Les résultats sont présentés : n (%), moyenne (ET) ou médiane (écart interquartile). IMC : Indice de masse corporelle.

* Équivalent morphine

► Critères de jugement principal dans la population ITT : pourcentage de répondeurs en termes de selles spontanées

COMPOSE-1

Une proportion plus élevée de répondeurs en termes de selles spontanées a été observée dans le groupe naldémédine que dans le groupe placebo ($p = 0,002$). La différence absolue entre les groupes a été de 13,0 % (NNT = 8 ; IC_{95%} [5 ; 21]), cf. tableau 2.

Tableau 2 - Pourcentage de répondeurs en termes de selle spontanée dans la population ITT de COMPOSE-1

ITT	Groupe naldémédine 0,2 mg (N=273)	Groupe placebo (N = 272)
Pourcentage, n (%)	130 (47,6)	94 (34,6)
IC95% ^a	41,6-53,7	28,9-40,5
Comparaison avec le placebo		
Différence absolue de pourcentage (ET) ^b	13,0 (4,19)	
IC95% de la différence	4,8-21,3	
p^c	0,002	

La réponse a été définie comme ≥ 3 selles spontanées par semaine et une variation ≥ 1 selle spontanée par semaine par rapport à l'inclusion pendant au moins 9 des 12 semaines de l'étude clinique et 3 des 4 dernières semaines.

ET : écart-type, IC : intervalle de confiance.

a Méthode Clopper-Pearson. b Différence de pourcentage calculée en utilisant l'estimateur donné de Koch et al. c Valeur de p calculée par le test Cochran-Mantel-Haenszel ajusté par la stratification des doses d'opioïdes

COMPOSE-2

Une proportion plus élevée de répondeurs en termes de selles spontanées a été observée dans le groupe naldémédine par rapport au groupe placebo ($p < 0,0001$). La différence absolue entre les groupes a été de 18,9 % (NNT = 6 ; IC_{95%} [4 ; 10]).

Tableau 3 - Pourcentage de répondeurs en termes de selle spontanée dans la population ITT de COMPOSE-2

ITT	Groupe naldémédine 0,2 mg (N=273)	Groupe placebo (N = 272)
Pourcentage, n (%)	145 (52,5)	92 (33,6)
IC95% ^a	46,5-58,6	28,0-39,5
Comparaison avec le placebo		
Différence de pourcentage (ET) ^b	18,9 (4,12)	
IC95% de la différence	10,8-27,0	
p^c	< 0,0001	

La réponse a été définie comme ≥ 3 selles spontanées par semaine et une variation ≥ 1 selle spontanée par semaine par rapport à l'inclusion pendant au moins 9 des 12 semaines de l'étude clinique et 3 des 4 dernières semaines. Si un patient avait moins de 4 jours d'entrées dans son journal électronique concernant la défécation pendant une semaine, cette semaine était considérée comme une semaine de "non-réponse". ET : écart-type, IC : intervalle de confiance. a Méthode Clopper-Pearson.

► Critères de jugement secondaires exploratoires, analysés sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur les critères suivants ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

- variation de la fréquence des selles spontanées sans effort de défécation par semaine, de l'inclusion jusqu'aux 2 dernière semaines de traitement.

La différence observée entre les deux groupes a été de 0,73 selle spontanée par semaine dans l'étude COMPOSE-1, et de 0,75 selle spontanée par semaine dans l'étude COMPOSE-2.

- pourcentage de réponders en termes de selle spontanée complète, de l'inclusion jusqu'aux 2 dernière semaines de traitement.

La différence observée entre les groupes a été de 1,01 selle spontanée par semaine dans l'étude COMPOSE-1, et de 1,15 selle spontanée par semaine dans l'étude COMPOSE-2.

► Autres analyses (post-hoc)

A la demande de l'EMA, les données ont été évaluées dans les sous-groupes des patients selon qu'ils aient eu une réponse inadéquate aux laxatifs (LIR pour « Laxative inadequate responders ») ou non (non-LIR). Ces sous-groupes ont été définis *post-hoc* et les études n'avaient pas la puissance nécessaire pour évaluer l'effet du traitement dans ces sous-groupes. Selon une analyse regroupant les données des patients des deux études (démarche méthodologique discutable), les résultats dans ces sous-groupes ont été cohérents avec ceux de la population globale. Dans les études COMPOSE-1 et COMPOSE-2, les patients sous traitement laxatif avant leur inclusion et qui ont cessé le traitement laxatif dans les 30 jours précédant la phase de recrutement, et qui ont déclaré avoir eu une CIO, ont été inclus dans le sous-groupe LIR. Les patients qui n'étaient pas sous traitement laxatifs dans les 30 jours précédant le screening et qui ont reçu un laxatif de secours à partir de la période de recrutement ont été inclus dans le sous-groupe non-LIR.

Résultats

- Le nombre de patients dans les sous-groupes LIR et non-LIR a été de 629 (naldémédine : 317 et placebo : 312) et 451 (naldémédine : 223 et placebo : 228) pour l'analyse combinée des études COMPOSE-1 et COMPOSE-2. Tous avaient pris des laxatifs à un moment donné pour le traitement de la CIO avant de participer aux études COMPOSE-1 et COMPOSE-2.
- Dans le sous-groupe LIR, la proportion de réponders a été de 46,4% dans le groupe naldemedine et de 30,2% dans le groupe placebo.
- Dans le sous-groupe non-LIR, la proportion de réponders a été de 54,3% dans le groupe naldemedine et de 38,9% dans le groupe placebo.

7.1.2 Etudes COMPOSE-3

La méthodologie de cette étude sera décrite au paragraphe de la tolérance, dans la mesure où son objectif principal était de comparer le profil de tolérance de la naldémédine 0,2 mg x1/j au placebo au cours des 52 semaines de traitement chez des adultes souffrant de douleurs chroniques d'origine non cancéreuse, recevant une posologie d'opioïde stable depuis plus d'un mois, et atteints d'une constipation liée aux opioïdes.

L'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire. Plusieurs critères d'efficacité ont été mesurés à plusieurs moments de l'étude : changement de la fréquence des selles spontanées par rapport à l'inclusion à certains moments de la période de traitement, nombre de patients ayant recours à un laxatif au cours de l'étude et évolution de la qualité de vie (score global du PAC-SYM par rapport à l'inclusion à chaque visite, score global du PAC-QOL, satisfaction globale des patients). Le protocole ne prévoyant pas de prendre en compte la multiplicité des tests ; les principaux résultats d'efficacité sont présentés succinctement car sans valeur démonstrative (exploratoire). Après randomisation, deux groupes ont été constitués : naldémédine (N = 621) et placebo (N = 620).

Résultats

Bien que la randomisation n'ait pas été stratifiée selon l'utilisation ou non d'un laxatif à l'inclusion, une proportion similaire de patients au cours de l'étude dans chaque groupe a suivi un régime laxatif de routine (naldémédine, 50,2 % ; placebo, 54,0 %) ou non (naldémédine, 30,0 % ; placebo, 29,5%). Les autres patients (naldémédine, 19,8 % ; placebo, 16,5%) ne remplissaient pas les critères pour être considéré comme suivant ou non un régime laxatif de routine.

A la randomisation, la durée moyenne du traitement par opioïdes a été de 62,6 mois pour les patients du groupe naldémédine et de 57,0 mois pour ceux du groupe placebo ; la plupart des patients étaient dans la strate de plus 30 mg à 100 mg de dose quotidienne totale d'opioïdes dans les deux groupes (naldémédine : 60,9% ; placebo : 59,5%).

A l'inclusion, le nombre moyen de selles spontanées par semaine était de 2,02 (0,95) dans le groupe naldémédine et de 2,02 (0,94) dans le groupe placebo. Les résultats de l'évolution de la fréquence des selles spontanées par semaine entre l'inclusion et chaque visite jusqu'à la 52^{ème} semaine sont présentés dans le tableau xxx sachant que 66,3 % des patients de chaque groupe ont terminé l'étude :

Tableau 4. Evolution de la fréquence des selles spontanées par semaine entre l'inclusion et chaque visite jusqu'à la 52^{ème} semaine dans la population en intention de traiter de l'étude COMPOSE-3

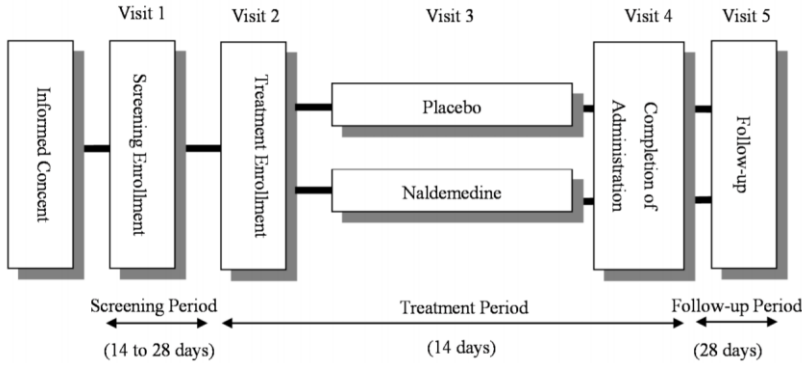
	Statistiques	Naldémédine 0,2 mg N = 621	Placebo N = 620
Inclusion	N	621	620
	Moyenne	2,02	2,02
	ET	0,946	0,941
	Min	0,0	0,0
	Max	12,4	8,4
Visite 6 (Semaine 12)	Moyenne des MC (ET) Vs. Placebo	3,70 (0,163)	2,42 (0,162)
	- Différence des moyennes de MC (ET)	1,28 (0,226)	
	- IC95%	0,83 ; 1,72	
	- p	< 0,0001	
Visite 8 (Semaine 24)	Moyenne des MC (ET) Vs. Placebo	3,77 (0,172)	2,77 (0,172)
	- Différence des moyennes de MC (ET)	1,00 (0,240)	
	- IC95%	0,53 ; 1,47	
	- p	< 0,0001	
Visite 10 (Semaine 36)	Moyenne des MC (ET) Vs. Placebo	3,88 (0,180)	2,88 (0,177)
	- Différence des moyennes de MC (ET)	1,01 (0,249)	
	- IC95%	0,52 ; 1,50	
	- p	<0,0001	
Visite 13 (Semaine 52)	Moyenne des MC (ET) Vs. Placebo	3,92 (0,184)	2,92 (0,187)
	- Différence des moyennes de MC (ET)	1,00 (0,259)	
	- IC95%	0,49 ; 1,51	
	- p	0,0001	

La fréquence des selles spontanées par semaine a été calculée comme la moyenne hebdomadaire des observations dans les 7 jours précédant chaque visite. ET : Ecart-type ; IC : intervalle de confiance ; MC : moindre carré

Résultats des études en cas de traitement par opioïdes pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse :

7.1.3 Etude COMPOSE-4

Référence	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of naldemedine in cancer patients with opioid induced constipation - Study 1331 V9236 – COMPOSE-4
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : JAPIC-CTI-132340
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité d'efficacité de la naldémédine en comparaison au placebo dans le traitement de la constipation liée aux opioïdes (CIO) chez des adultes ayant des douleurs d'origine cancéreuse, après un traitement de 14 jours.
Type de l'étude	Etude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 21/11/2013 Date de fin (dernier patient ayant terminé l'étude clinique) : 10/04/2015 Date de rapport final : 30/09/2015. Les patients ont été inclus par 70 centres situés au Japon.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme âgés d'au moins 20 ans, recevant des opioïdes (usage régulier) pendant au moins 2 semaines avant la période de screening et recevant une dose stable depuis au moins 14 jours avant la randomisation. Patients pouvant marcher et effectuer des activités quotidiennes sans assistance (0 à 2 sur l'état de performance (PS) de l'Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]). - Patients ayant une CIO traitée par laxatif ou non. - Fréquence des selles spontanées ≤ 5 fois pendant 14 jours consécutifs avant la randomisation, et ayant eu un ou plusieurs des symptômes intestinaux suivants sur ≥ 25% de l'ensemble des selles, indépendamment de l'utilisation des laxatifs de secours. Une selle dans les 24 heures après la prise d'un laxatif de secours facultatif n'a pas été considéré comme une selle spontanée en cas : <ul style="list-style-type: none"> o d'effort pendant la défécation (2 [modéré] ou plus sur l'échelle évaluant le symptôme) o de sentiment d'évacuation incomplète o de passage de selles dures ou de granulés (score 1 ou 2 sur l'échelle de forme de selles Bristol).
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients n'ayant jamais pris de laxatifs pour le traitement de la CIO. - Absence de selle durant 7 jours consécutifs avant la période de traitement, - Hypersensibilité à la naldémédine, à la naltrexone, à la méthyl-naltrexone, à la naloxone ou à tout autre antagoniste des opioïdes connue ou suspectée. - Patients recevant des antagonistes des récepteurs opioïdes ou des agonistes partiels, ou devant recevoir une telle thérapie à l'issue de la période de traitement. - Anomalies structurelles significatives de l'appareil digestif (comme l'iléus mécanique), maladies actives affectant le transit intestinal (comme l'iléus paralytique, métastases péritonéales ou cancer péritonéal affectant la fonction GI, hypo/hyperthyroïdie non contrôlée), syndrome du côlon irritable, maladies inflammatoires de l'intestin (telles que colite ulcéreuse ou maladie de Crohn), maladie diverticulaire active, maladie pelvienne (prolapsus utérin, rectal, fibromes utérins affectant le transit intestinal), ou maladies ayant des effets sur les fonctions GI, même si ces maladies sont guéries, antécédents de toute cause potentielle non opiacée de dysfonctionnement intestinal contribuant de manière importante à la constipation. - Antécédents de troubles fonctionnels cardiovasculaires, respiratoires, hépatiques ou rénaux. - Tests de laboratoire anormaux dans les 7 jours précédant la période de traitement :

	<ul style="list-style-type: none"> ○ >2x limite supérieure de la normale (LSN) pour l'alanine aminotransférase (ALT) ou aspartate aminotransférase (AST), ○ >1,5x LSN pour la bilirubine totale, ○ >1,5x LSN pour la créatinine sérique, <p>- Femmes enceintes ou allaitantes.</p>
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	<p>- . Tous les patients retirés de l'étude en raison d'un EI (événement indésirable) ont été suivis jusqu'à la résolution de cet EI ou jusqu'à ce que les EI non résolus soient jugés par l'investigateur comme étant stabilisés, ou perdus de vue.</p> <p>- Aggravation de la maladie cible (progression du cancer, aggravation de la constipation (par exemple, l'investigateur/sous-investigateur a estimé que le patient doit être exclu lorsqu'il n'a pas été à la selle pendant une semaine),</p>
Schéma de l'étude	 <p style="text-align: center;">Schéma de l'étude COMPOSE-4</p> <p>L'étude a comporté 3 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • période d'inclusion (14 à 28 jours avant la première administration du médicament étudié) • phase de traitement comparative de 2 semaines (14 jours) • période de suivi de 4 semaines.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit 1 comprimé de naldémédine 0,2 mg x1/j (groupe naldémédine), - soit un comprimé de placebo x1/j (groupe contrôle). <p><u>Traitements concomitants :</u> Si un patient recevait régulièrement des laxatifs avant d'être inclus, l'investigateur devait spécifier les laxatifs comme étant des laxatifs à usage régulier lors de l'inclusion et le patient devait maintenir inchangé ce traitement laxatif pendant toute la période de screening et la période de traitement. Dans le cas où l'investigateur estimait qu'un événement indésirable (comme la diarrhée) avait un impact sur la sur la qualité de vie des patients, l'arrêt temporaire ou la réduction de la dose du laxatif utilisé régulièrement était autorisé.</p> <p>Les patients étaient autorisés à recevoir un ou plusieurs laxatifs de secours, ce recours étant proscrit 24 heures avant et après la 1^{ère} dose du médicament alloué.</p>
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de répondeurs en termes de selles spontanées pendant les deux semaines de traitement, la réponse étant définie par ≥ 3 selles spontanées par semaine et une augmentation d'au moins 1 selle spontanée par semaine par rapport à l'inclusion. L'analyse principale a été faite dans la population ITTm (dite FAS).</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<p><u>Tous les critères de jugement secondaires ont été exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - variation de la fréquence d'utilisation des laxatifs de secours par semaine par rapport à l'inclusion pendant la période de traitement ; - qualité de vie évaluée selon : <ul style="list-style-type: none"> ○ variation du score PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation Symptoms) et PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation Quality of Life) par rapport à l'inclusion à chaque point d'observation ; ○ pourcentage de patients avec une réponse PAC-SYM ou PAC-QOL. ○ La réponse PAC-SYM (ou PAC-QOL) définie comme un patient ayant une amélioration du score global PAC-SYM (ou sur le domaine pour insatisfaction du PAC-QOL) d'au moins 1 points / semaine par rapport à l'inclusion.

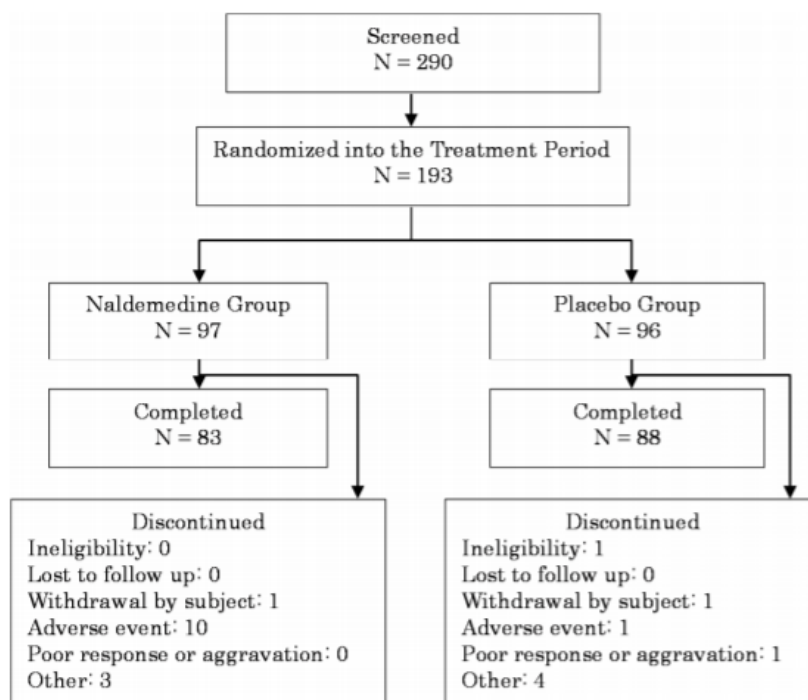
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence une différence de répondeurs (selles spontanées) d'au moins 23,5% entre les deux groupes de traitement (naldémédine et placebo), la valeur attendue dans le groupe contrôle étant de 37,5%, avec une puissance d'au moins 90% et un risque alpha de 5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 94 pour chaque groupe, soit 188 patients à inclure.</p> <p>L'estimation de cette taille d'effet a été faite sur la base des résultats d'une étude clinique de phase 2b (études cliniques 1108 V9222) réalisée chez des patients ayant un cancer et une CIO menée au Japon et en Corée : le pourcentage de répondeurs en termes de selles spontanées a été de 77,6 % pour le groupe 0,2 mg de naldémédine contre 37,5 % pour le groupe placebo. La différence de pourcentage de répondeurs en termes de selles spontanées a été de 40,1 % entre le groupe 0,2 mg de naldémédine et le groupe placebo, et les bornes inférieures et supérieures de l'IC95 % étaient respectivement de 23,47 % et 56,70 %.</p> <p>Dans l'étude clinique de phase 2b chez des patients atteints de cancer et ayant une CIO menée au Japon et en Corée, deux patients (0,9 % des 227 patients randomisés, un patient sans dose du médicament étudié et un patient sans évaluation de l'efficacité post-dose) avaient été exclus de la population du FAS (full analysis set). Un pourcentage de 1 % a été retenu pour estimer le pourcentage de patients randomisés et exclus de la population du FAS.</p> <p>En conclusion, il était prévu d'inclure un total de 190 patients.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère principal de jugement</u> L'analyse principale a été effectuée dans la population FAS. L'analyse dans la population PPS a été utilisée comme analyse de sensibilité pour le critère de jugement principal.</p> <p>La fréquence de selle spontanée par semaine pour un patient et la variation de la fréquence de selle spontanée par semaine pendant la période de traitement de 2 semaines a été définie comme $7 \times$ (fréquence totale de selle spontanée observée durant la période de traitement) / (nombre de jours durant la période de traitement), et la variation de la fréquence de selle spontanée par semaine a été défini comme (fréquence de selle spontanée par semaine durant la période de traitement de 2 semaines) - (fréquence de selle spontanée par semaine à l'inclusion), respectivement. Le pourcentage de répondeurs en termes de selle spontanée et ses intervalles de confiance (IC) à 95 % étaient obtenus dans chacun des groupes de traitement. Les IC ont été calculés selon la méthode Clopper Pearson. Le pourcentage de répondeurs a été comparée entre les groupes naldémédine et placebo avec test du χ^2.</p> <p><u>Analyse des critères secondaires</u> Aucun ajustement lié à la multiplicité des tests effectués n'a été prévu au protocole. Aussi tous les résultats de ces critères (dont la qualité de vie) sont exploratoires.</p> <p><u>Population d'analyse</u> L'analyse a été effectuée respectivement dans la population FAS et PPS. Les analyses d'efficacité ont été effectuées dans la population FAS. Ces populations ont été analysées en fonction du traitement auquel les patients ont été randomisés. La population FAS (Full Analysis Set : FAS) comprend tous les patients randomisés ayant reçu au moins 1 administration du médicament alloué et ayant fait l'objet d'une évaluation de la CIO au départ et d'au moins 1 évaluation de la CIO après le début de l'administration du médicament alloué. La population PPS (Per Protocol Set : PPS) comprend tous les patients randomisés répondants à tous les critères suivants : patients remplissant les critères d'inclusion et aucun critère d'exclusion, patients sans déviation majeure au protocole, et les patients avec un suivi approprié de FAS.</p> <p><u>Principaux amendements au protocole</u> Le protocole, daté du 23/10/2013 a fait l'objet d'un amendement (23/10/2013) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la relation entre un EI et le médicament a été modifiée pour être déterminée par l'investigateur/sous-investigateur. - La réponse PAC-SYM a été ajoutée pour être calculée pour chaque groupe de traitement et être comparée entre les groupes naldémédine et placebo avec le test χ^2 aux semaines 1 et 2.

Résultats de COMPOSE-4 :

Effectifs

Parmi les 290 patients sélectionnés pour l'étude, 193 ont été randomisés : 97 patients dans le groupe naldémédine et 96 patients dans le groupe placebo ; 171 patients ont terminé l'étude clinique : 83 (85,6 %) dans le groupe naldémédine et 88 (91,7 %) dans le groupe placebo. Vingt-deux patients ont donc interrompu prématurément l'étude : 14 (14,4 %) dans le groupe naldémédine et 8 (8,3 %) dans le groupe placebo.

Figure 2. Disposition des patients de l'étude clinique COMPOSE-4



Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Sur 193 patients, 119 (61,7 %) étaient des hommes et 74 (38,3 %) des femmes. L'âge moyen était compris entre 63,8 et 64,6 ans et environ 50 % des patients de chaque groupe étaient âgés de 65 ans ou plus. Toutes les caractéristiques démographiques et à l'inclusion ont été similaires entre les deux groupes.

La fréquence moyenne de selle spontanée par semaine à l'inclusion a été similaire entre les deux groupes : 1,01 fois par semaine dans le groupe naldémédine et 1,10 fois par semaine dans le groupe placebo. La posologie quotidienne moyenne d'opioïde à usage régulier, convertie en dose équivalente de morphine orale, a été similaire entre les deux groupes : 57,3 mg pour le groupe naldémédine et 69,5 mg pour le groupe placebo, mais la posologie maximale a été de 270 mg pour le groupe naldémédine et de 720 mg pour le groupe placebo.

Aucune différence entre les groupes en termes de tumeur primitive la plus fréquemment retrouvée n'a été observée. La tumeur primaire la plus fréquente était le cancer du poumon (43,3 % contre 46,9 %), suivi du cancer du sein (22,7 % contre 17,7 %) dans le groupe naldémédine par rapport au groupe placebo. Des métastases ont été confirmées chez plus de 80 % des patients de chaque groupe. Environ 40 % des patients de chaque groupe avaient des métastases ganglionnaires ou osseuses.

Co-traitements :

Analgsiques opioïdes

- Période de traitement : tous les patients ont reçu un opioïde à usage régulier et les plus utilisés étaient l'oxycodone et le fentanyl. Un pourcentage similaire de patients du groupe naldémédine

(66,0%) et du groupe placebo (61,5%) ont reçu un opioïde de secours, les plus utilisés étant l'oxycodone et la morphine.

Traitements laxatifs

- Environ 75 % et 90 % des patients de chaque groupe avaient reçu des laxatifs et des laxatifs de secours pendant la période de *screening*.
- Environ 75 % des patients de chaque groupe ont reçu des laxatifs d'utilisation courante pendant la période de traitement, mais **une proportion plus élevée de patients du groupe placebo (76,0 %) ont reçu des laxatifs d'usage de secours par rapport à celle du groupe naldémédine (52,6 %) pendant la période de traitement**. Si le patient recevait des laxatifs de façon régulière avant l'inclusion, il devait maintenir la dose de laxatifs spécifiée le jour initial de la période de *screening*, tout au long de l'étude clinique.
- Vingt-cinq (25,8%) patients du groupe naldémédine et 22 (22,9%) patients du groupe placebo n'ont pas reçu de laxatif d'usage régulier le premier jour de la période de *screening*. Les raisons les plus fréquentes de l'arrêt de l'utilisation régulière du laxatif ont été des effets indésirables (18,6 % contre 13,5 %), suivies par l'absence d'efficacité (3,1 % contre 3,1 %) dans le groupe naldémédine par rapport au groupe placebo.

► Critères de jugement principal dans la population d'analyse FAS

Le pourcentage de réponders en termes de selles spontanées durant les 2 semaines de la phase comparative a été de 71,1% dans le groupe naldémédine et 34,4% dans le groupe placebo, soit une différence absolue en faveur de la naldémédine de 36,8% (IC_{95%} [23,7% ; 49,9%], p<0,0001 ; IC_{95%} [2 ; 4]). Les analyses dans la population PPS ont été cohérentes avec ce résultat.

► Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères (non exhaustifs) ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

- **recours aux laxatifs de secours pendant la période de traitement** : la variation moyenne de la fréquence d'utilisation des laxatifs de secours par semaine par rapport l'inclusion a été de - 2,98 dans le groupe naldémédine et de - 1,13 dans le groupe placebo.
- **utilisation des opioïdes** : la dose d'opioïdes à usage régulier est généralement restée inchangée pendant la période de traitement. L'évolution de la dose moyenne d'opioïdes à usage régulier dans le groupe naldémédine n'a pas été différée de celle du groupe placebo.

7.1.4 Méta-analyse des essais contrôlés randomisés (ECR) ayant comparé naldémédine versus placebo chez des patients atteints de CIO⁴

Les auteurs ont recherché les RTC dans les bases de données PubMed, CINAHL, Scopus, Cochrane database of systematic reviews et ClinicalTrials.gov, publiés en langue anglaise, jusqu'à mars 2018 et ayant comparé naldémédine au placebo dans le traitement de la CIO chez l'adulte.

Résultats

Six ECR (dont les études COMPOSE-1 -2, -3 et -4) correspondant à un total de 2 762 patients ont été prises en compte pour effectuer la méta-analyse selon un modèle à effet aléatoire. Le risque de biais des études a été jugé faible (randomisation, double-aveugle) sauf pour une étude (COMPOSE-4). La naldémédine a été évaluée à la posologie de 0,2 mg/j et de 0,1 mg/j et 0,4 mg/j en plus dans deux études). La proportion de réponders en termes de selles spontanées, critère principal d'évaluation dans 5 études sur 6, a été significativement plus élevée dans le groupe naldémédine que dans le groupe placebo (56,4%, versus 34,7%, p<0,00001). Il n'y a pas eu de différence significative pour les événements indésirables apparus au cours du traitement entre les deux groupes (OR moyen = 1,18, p = 0,25, IC 95% [0,89-1,55]).

⁴ Esmadi M. et al. Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation: A meta-analysis. J Gastrointestin Liver Dis. 2019;28(1):41-46.

Les auteurs ont soulevé des réserves : sur les six études, 43 % des patients ont atteint le critère d'évaluation principal. La durée des ECR a varié de 2 semaines à 52 semaines sachant que l'étude de 52 semaines était une étude de tolérance (critère de jugement principal) alors que les autres études ont une durée comprise entre 2 à 12 semaines, ce qui est court notamment pour la détection des événements et effets indésirables et l'évaluation du maintien de l'efficacité dans le temps. **Les auteurs ont regretté l'absence de donnée clinique comparant la naldémédine à un autre médicament antagoniste des récepteurs opioïde mu (classe dite des PAMORA).**

7.1.5 Méta-analyse en réseau comparant l'efficacité de différents médicaments dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes (Luthra P et al.⁵)

L'objectif de ce travail (une méta-analyse en réseau à partir d'une revue systématique des études cliniques contrôlés randomisées ou ECR, toutes en comparaison au placebo) était de comparer l'efficacité de différents médicaments utilisés pour le traitement de la CIO chez l'adulte. La comparaison a concerné les médicaments antagonistes des récepteurs aux opioïdes mu (naloxone (hors AMM)⁶, naldémédine, alvimopan (hors AMM), méthylalntrexone par voie sous-cutanée), la luprostone (hors AMM) et un prokinétique (prucalopride, hors AMM). La recherche a été faite dans les bases de données MEDLINE, EMBASE, EMBASE Classic et le registre central Cochrane jusqu'en décembre 2017. Les ECR devaient avoir une durée minimale de 2 semaines, et rapporter une évaluation dichotomique de la réponse globale au traitement. Les données ont été regroupées à l'aide d'un modèle à effets aléatoires. L'efficacité et la sécurité ont été rapportées sous la forme d'un risque relatif (RR)_{poolé} avec ses IC95 % pour résumer l'effet de chaque comparaison testée et classer les traitements en fonction de leur valeur de p-score, défini comme la proportion de classements en tête dans les comparaisons 2 à 2.

La méthode mise en œuvre est rigoureuse : revue systématique, recherche du biais de publication, analyses de sensibilité ne prenant en compte que les études à faible risque de biais, celles d'une durée d'au moins 6 semaines, évaluation de l'hétérogénéité, analyse complémentaire selon un modèle Bayésien.

Résultats

Sur la base des études prises en compte (27 ECR dont les quatre études COMPOSE de la naldémédine, N = 9 149 patients) tous les médicaments étudiés ont été plus efficaces que le placebo dans le traitement de la CIO (mais sans mention de la pertinence clinique de la taille d'effet).

Concernant la comparaison entre les différents médicaments étudiés

Aucune étude comparant directement au moins deux des médicaments étudiés n'a été identifiée. Aussi, la comparaison entre les médicaments résulte de la seule comparaison indirecte faite par la méta-analyse en réseau. Les résultats ont varié selon la définition de la non-réponse au traitement retenue :

- lorsque la non-réponse était définie par l'échec à l'obtention d'une moyenne de ≥ 3 selles/semaine avec une augmentation de ≥ 1 selle/ semaine par rapport à l'inclusion **ou une moyenne de ≥ 3 selles/semaine (22 ECR ; hétérogénéité $I^2 = 58,8\%$; 5 212 patients recevant un médicament actif et 3 288 un placebo).**

La naloxone est la mieux classée pour l'efficacité avec un score P = 0,84 ; elle est plus efficace que le placebo dans deux ECR (RR 0,65 ; IC95% [0,52 ; 0,80], NNT = 4 ; IC95% [3 ; 8]).

La naldémédine (cinq ECR, RR=0,67 ; IC95% [0,59 ; 0,77], NNT = 5 ; IC95% [4 ; 7]), l'alvimopan (trois ECR, RR=0,67 ; IC95% [0,57 ; 0,80], NNT = 5 ; IC95% [4 ; 8]), la méthylalntrexone sous-cutanée (deux ECR, RR=0,74 ; IC95% [0,58 ; 0,94], NNT = 6 ; IC95% [4 ; 26]) et le prucalopride (deux ECR, RR=0,74 ; IC95% [0,58 ; 0,96], NNT=6 ; IC95% [4 ; 39]) ont également été plus efficaces que le placebo.

⁵ Luthra P. et al. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. Gut 2018;0:1–11.

⁶ Le naloxéol (MOVENTIG) est un dérivé PEGylé la naloxone.

Tableau 5. Classement des molécules en fonction de leur résultat sur la non-réponse au traitement (échec à l'obtention d'une moyenne de ≥ 3 selles/semaine avec une augmentation de ≥ 1 selle/ semaine par rapport à l'inclusion ou une moyenne de ≥ 3 selles/semaine)

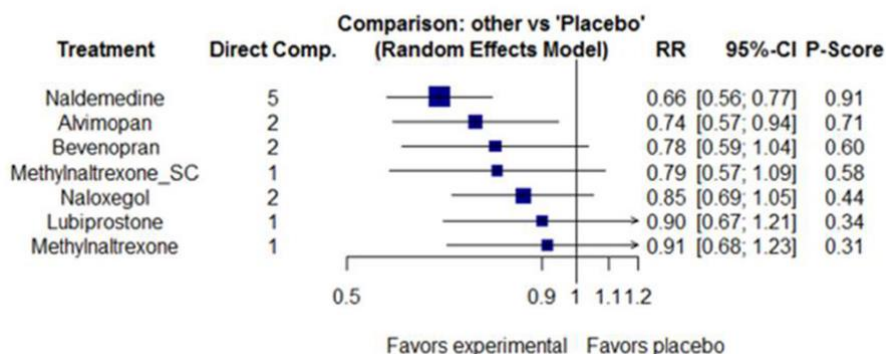
Naloxone									
0.97 (0.75 to 1.25)	Naldemedine								
0.96 (0.73 to 1.27)	0.99 (0.80 to 1.24)	Alvimopan							
0.88 (0.64 to 1.21)	0.91 (0.69 to 1.19)	0.91 (0.68 to 1.23)	Methylnaltrexone SC						
0.87 (0.62 to 1.22)	0.90 (0.68 to 1.20)	0.91 (0.66 to 1.23)	0.99 (0.70 to 1.41)	Prucalopride					
0.83 (0.60 to 1.16)	0.86 (0.64 to 1.15)	0.86 (0.63 to 1.17)	0.95 (0.67 to 1.34)	0.95 (0.66 to 1.37)	Bevenopran				
0.76 (0.58 to 1.01)	0.79 (0.63 to 0.99)	0.79 (0.62 to 1.02)	0.87 (0.65 to 1.17)	0.88 (0.64 to 1.19)	0.92 (0.68 to 1.25)	Naloxegol			
0.71 (0.51 to 0.99)	0.74 (0.56 to 0.97)	0.74 (0.55 to 1.00)	0.81 (0.58 to 1.14)	0.82 (0.57 to 1.16)	0.86 (0.60 to 1.22)	0.93 (0.69 to 1.26)	Methylnaltrexone		
0.71 (0.55 to 0.92)	0.73 (0.60 to 0.90)	0.74 (0.58 to 0.93)	0.81 (0.61 to 1.07)	0.81 (0.60 to 1.10)	0.85 (0.63 to 1.15)	0.93 (0.74 to 1.17)	1.00 (0.75 to 1.33)	Lubiprostone	
0.65 (0.52 to 0.80)	0.67 (0.59 to 0.77)	0.67 (0.57 to 0.80)	0.74 (0.58 to 0.94)	0.74 (0.58 to 0.96)	0.78 (0.61 to 1.01)	0.85 (0.71 to 1.01)	0.91 (0.71 to 1.17)	0.92 (0.79 to 1.07)	Placebo

Risque relatif avec IC95 % entre parenthèses. Les comparaisons, colonne par ligne, doivent être lues de gauche à droite et sont ordonnées en fonction de leur efficacité globale. Le traitement en position supérieure gauche est classé comme le meilleur. Les cases ombrées en vert indiquent des risques relatifs statistiquement différents de 1, donc des différences significatives sur la réponse entre traitements.

- Lorsque la non-réponse au traitement est définie comme l'échec de l'obtention d'une moyenne de ≥ 3 selles par semaine avec une augmentation de ≥ 1 selle par rapport à l'inclusion, critère cliniquement plus rigoureux (N = 14 ECR ; hétérogénéité $I^2 = 70,6\%$; 3 802 patients recevant un traitement actif et 2 209 un placebo.

La naldemedine est la mieux classée en termes d'efficacité (p-score = 0,91) et est plus efficace que le placebo (cinq ECR, RR=0,66 ; IC95% [0,56 ; 0,77]). L'alvimopan (deux ECR, RR=0,74 ; IC95% [0,57 ; 0,94]) est également plus efficace que le placebo. Mais lors de la comparaison indirecte des traitements actifs, aucune différence n'a été observée d'après la publication.

Figure 3. Classement si l'échec au traitement est défini par en moyenne ≥ 3 selles/semaine et une augmentation de ≥ 1 selle/semaine par rapport à l'inclusion.



Le p-score est la probabilité que chaque traitement soit classé comme le meilleur dans l'analyse de réseau. Un score plus élevé équivaut à une plus grande probabilité d'être classé premier. Direct Comp. est le nombre de comparaisons directes du médicament par rapport au placebo.

Les auteurs ont conclu que la méta-analyse en réseau a suggéré que la naloxone (hors AMM) serait le médicament avec le meilleur profil d'efficacité et également le moins susceptible de causer des événements indésirables. Dans des analyses secondaires, la naloxone est restée le plus efficace en termes de réduction du besoin de laxatifs de secours.

La naldémédine serait le médicament le plus efficace en cas d'échec à atteindre une moyenne ≥ 3 BM par semaine avec une augmentation de ≥ 1 BM par rapport à l'inclusion, définition de la non-réponse probablement plus cliniquement pertinente.

Cependant, ces résultats doivent être interprétés en tenant compte des limites méthodologiques suivantes :

- seuls 11 des 27 ECR analysés étaient à faible risque de biais. Ce qui a pu conduire à **une surestimation de la taille d'effet**.
- l'hypothèse de transitivité du réseau est mise en doute devant les différences entre populations, notamment sur l'état réfractaire aux laxatifs et la pathologie sous-jacente (à noter que seuls les 2 études évaluant la naldémédine ont inclus des malades avec cancer)
- la transposabilité des résultats aux patients pris en charge en ville est enfin questionnable, la grande majorité des ECR ayant recruté des patients non ambulatoires.

07.2 Qualité de vie

CIO chez des patients sans douleurs d'origine cancéreuse

- Etudes COMPOSE-1 et 2

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires spécifiques PAC-SYM, PAC-QOL et non spécifique SF-36. **Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests effectués n'a été prévue au protocole.**

A la semaine 12, la différence de score au questionnaire PAC-SYM a été de - 0,30 point dans COMPOSE-1 et de - 0,32 point dans COMPOSE-2. La différence de score au questionnaire PAC-QOL a été de - 0,26 point dans COMPOSE-1 et de - 0,28 point dans COMPOSE-2. Or, pour le questionnaire validé PAC-QOL, la réponse au traitement a été considérée comme cliniquement pertinente si la réduction du score était d'au moins 1 point. Pour le score au questionnaire PAC-SYM, la réduction considérée comme cliniquement pertinente devait être d'au moins 0,8 point. **Aucune différence n'a été observée au score générique SF36.**

Un score de satisfaction (subject global satisfaction) au traitement a également été utilisé dans les deux études :

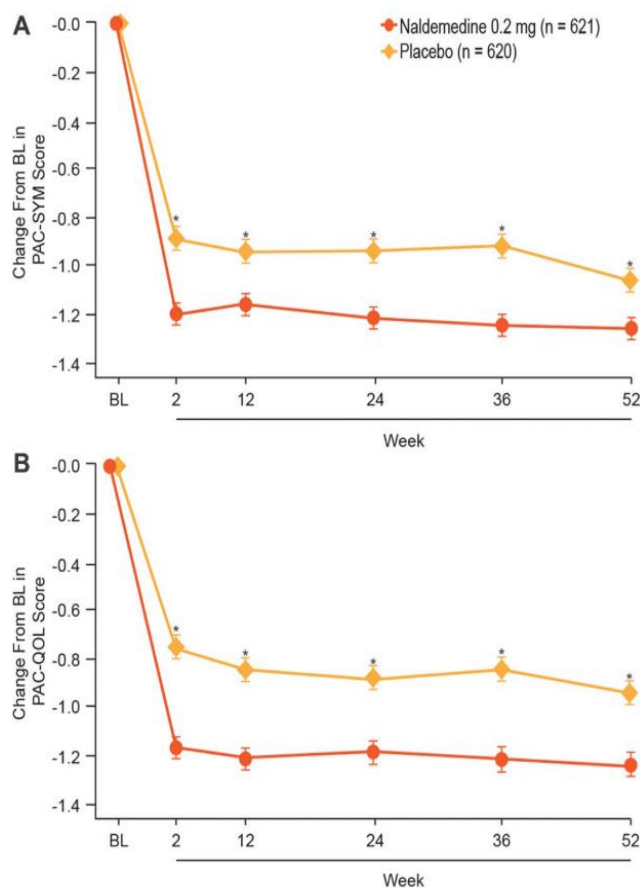
- COMPOSE-1 : parmi les 185 patients du groupe naldémédine ayant fait cette évaluation à la semaine 12, le degré de satisfaction concernant la constipation et les symptômes abdominaux s'était amélioré de façon marquée, modérée ou légère chez 75,7% (140/185) des patients du groupe naldémédine et chez 57,2% (107/187) des patients du groupe placebo.
- COMPOSE-2 : parmi les 204 patients du groupe naldémédine et les 192 patients du groupe placebo ayant fait cette évaluation à semaine 12, le degré de satisfaction concernant la constipation et les symptômes abdominaux s'était amélioré de façon marquée, modérée ou légère chez 79,4 % (162/204) des patients du groupe naldémédine et chez 57,3 % (110/192) patients du groupe placebo.

Au total, compte tenu de ces résultats et de la méthodologie employée, aucun bénéfice en termes de qualité de vie de la naldémédine n'a été clairement établi par rapport au placebo.

- Etude COMPOSE-3

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires spécifiques PAC-SYM, PAC-QOL. **Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests effectués n'a été prévue au protocole.**

Figure 4- Variation des scores PAC-SYM et PAC-QOL par rapport à l'inclusion dans l'étude COMPOSE-3



Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne sont pas interprétables dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples n'a été prévue au protocole. Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer le profil de tolérance de la naldémédine en comparaison au placebo.

CIO chez des patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse

- Etude COMPOSE-4

La qualité de vie des patients a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires spécifiques PAC-SYM, PAC-QOL. Aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests effectués n'a été prévue au protocole. A noter qu'aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour les scores PAC-SYM et PAC-QOL.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion solide ne peut être tirée des résultats des différentes études comparant la naldémédine au placebo en termes de qualité de vie.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Résultats des études en cas de traitement par opioïdes pour des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse :

7.3.1.1 Etude COMPOSE-3⁷

Référence	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Long-term Safety of Naldemedine for the Treatment of Opioid-induced Constipation in Subjects with Non-malignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy Study 1326 V9235 – COMPOSE-3
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01965652
Objectif principal de l'étude	Évaluer le profil de tolérance et la sécurité à long terme de la naldémédine 0,2 mg une fois par jour par rapport au placebo chez des adultes souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses, recevant une posologie d'opioïde stable depuis plus d'un mois et atteints de CIO.
Type de l'étude	Étude clinique de phase 3 de tolérance, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle et groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : 1 ^{er} patient inclus : 24/09/2013 - dernier patient ayant terminé l'étude : 10/01/2016 Date de rapport final : 23/01/2016 Étude clinique conduite dans 195 centres situés en Amérique du Nord (Canada [8] et États-Unis [133]), en Europe (Belgique [3], Danemark [6], Estonie [2], France [2], Allemagne [5], Hongrie [6], Pologne [3], Espagne [2], Suède [1] et Royaume-Uni [20]), et en Afrique/Asie Pacifique (Australie [3] et Afrique du Sud [1]).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Adultes (18 à 80 ans) ayant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse pendant au moins 3 mois et une CIO, traités par une dose d'opioïde stable à une posologie quotidienne moyenne de 30 mg d'équivalent de sulfate de morphine par voie orale pendant 1 mois avant l'inclusion,- Pas plus de 4 selles spontanées au total et pas plus de 3 selles spontanées dans une semaine donnée de la période de qualification, selon le journal électronique pour une période consécutive de 14 jours (période de qualification) pendant la période de screening :- Patients recevant ou non un laxatif chronique à l'inclusion (les patients sous laxatif chronique devant l'avoir pris au moins une fois par semaine).
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Antécédent de constipation chronique avant le début du traitement analgésique ou toute cause potentielle non opiacée de dysfonctionnement intestinal qui aurait pu être un facteur majeur de constipation (par exemple, une obstruction mécanique GI) ;- Constipation sévère ;- Patients n'ayant jamais pris de laxatifs pour le traitement de la CIO,- Comorbidités : dysfonctionnement respiratoire, hépatique, rénal, endocrinien ou un antécédent d'immunodéficience humaine, patients avec un risque CV significatif (coronaropathie instable, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire dans les trois mois suivant la période de screening),- Antécédent d'obstruction intestinale, de rétrécissement, antécédent de chirurgie intestinale (résection intestinale ou chirurgie bariatrique), maladies actives affectant le transit intestinal telles que iléus, hypothyroïdie non contrôlée, syndrome du côlon irritable, maladies inflammatoires de l'intestin (colite ulcéreuse, maladie de Crohn, diverticulite), incontinence fécale ;- Antécédents de troubles pelviens pouvant être une cause de constipation.

⁷ Webster et al. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. PAIN 2018;159(5):987-994.

	<ul style="list-style-type: none"> - Intervention chirurgicale (à l'exception d'interventions mineures) dans les 60 jours suivant l'inclusion, ou intervention chirurgicale prévue pendant le traitement de l'étude clinique qui influencerait la douleur ou la fonction intestinale ou empêcherait la fin de l'étude clinique, - Tests de laboratoire anormaux (alanine aminotransférase ou aspartate aminotransférase, bilirubine totale, créatininémie), - Prises d'un antagoniste opioïde, d'un agoniste partiel ou d'un agoniste/antagoniste mixte, - Tout antécédent de consommation de drogue illicite au cours des deux dernières années de screening, tout abus documenté de médicaments prescrits ou tout dépistage positif de drogues dans les urines (à moins que la substance médicamenteuse positive n'ait été prescrite), - Antécédent allergique aux opioïdes, hypersensibilité connue ou suspectée au chlorhydrate de naltrexone, au bromure de méthyl-naltrexone, au chlorhydrate de naloxone, à l'alvimopan ou à tout autre antagoniste des opioïdes.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude a comporté 3 périodes : une période de dépistage/inclusion de 14 à 28 jours, la période de traitement comparative de 52 semaines en double aveugle suivie d'une période de suivi de 14 jours.</p> <p>L'utilisation régulière de laxatifs n'était pas requise pour participer à l'étude clinique. Lors de la sélection, les patients qui prenaient des laxatifs de façon régulière devaient fournir à l'investigateur les détails de leur régime laxatif pour les 28 jours précédents. Ce régime laxatif a été utilisé comme régime laxatif de référence du patient tout au long de la période de screening, et les changements de fréquence ou de dose devaient être évités afin de prévenir les fluctuations de la gravité de la CIO. Les patients suivant un régime laxatif stable au moment du screening devaient continuer à suivre ce régime pendant toute la durée de l'étude clinique. Pendant la période de qualification, toute selle spontanée survenue pendant que le patient suivait le régime laxatif de routine ou régulier était compté comme une selle spontanée. Indépendamment du fait d'être sous un régime laxatif stable au départ, si un patient n'avait pas eu de selle spontanée pendant plus de 72 heures à un moment quelconque au cours de la période de screening ou de traitement, un laxatif de secours (différent du régime habituel du patient pour les patients sous un régime laxatif régulier) était autorisé. Pour les patients suivant un régime laxatif stable au départ, tout laxatif supplémentaire pris au cours de l'étude clinique était considéré comme un laxatif de secours.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) dans l'un des deux groupes de traitement par voie orale : 1 comprimé de naldémédine 0,2 mg ou un placebo par jour durant 52 semaines.</p> <p>La randomisation a été stratifiée en fonction de l'utilisation documentée d'opioïdes (dose journalière totale moyenne pendant la période de qualification de 14 jours consécutifs) comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 à 100 mg d'équivalents de sulfate de morphine par voie orale (dose journalière totale moyenne), - > 100 mg d'équivalents de sulfate de morphine par voie orale (dose journalière totale moyenne). <p><u>Traitements concomitants :</u> Traitement opioïde concomitant</p> <p>Les patients inclus avaient des douleurs chroniques non cancéreuses traitée par des opioïdes pendant 3 mois avant le screening et une CIO. Ils devaient avoir été traités avec un régime opioïde stable à une dose moyenne de 30 mg d'équivalent de sulfate de morphine par voie orale pendant un mois avant le dépistage, sans changement prévu du régime opioïde global tout au long de l'étude clinique.</p> <p>Les patients étaient autorisés à prendre des médicaments supplémentaires (opioïdes ou non) en cas de douleur aiguë.</p> <p>L'utilisation du tramadol et du tapentadol a été autorisée. Le tramadol et le tapentadol ont tous deux un double mécanisme d'action et sont considérés comme des opioïdes faibles, et sont donc associés à moins de constipation que les autres opioïdes. Pour ces raisons, il a été considéré que leur utilisation pour le calcul de la dose moyenne</p>

d'opioïdes au départ et tout au long de l'étude pouvait biaiser l'évaluation de l'efficacité. Afin de s'assurer que les patients ont reçu une dose appropriée d'opioïdes, le tramadol et le tapentadol n'ont pas été inclus dans les calculs pour le traitement opioïde stable à une dose quotidienne moyenne de ≥ 30 mg équivalents de sulfate de morphine oral pour l'évaluation de l'admissibilité, et pour la stratification par dose quotidienne moyenne (30 à 100 mg équivalents de sulfate de morphine oral contre >100 mg équivalents de sulfate de morphine oral).

Autre traitement laxatif

A l'inclusion :

- **l'utilisation régulière de laxatifs (lors de l'inclusion) n'était pas requise pour participer à l'étude clinique.**
- les patients suivant un régime laxatif stable à l'inclusion devaient continuer à suivre ce régime pendant toute la période de traitement ; la modification de la posologie du(des) laxatif(s) devait ensuite être évitée pour éviter les fluctuations de la gravité de la CIO.

En cours d'étude

- si un patient n'avait pas eu de selle spontanée depuis plus de 72 heures, un **laxatif de secours différent du régime régulier du patient était autorisé** ; toute selle spontanée survenant dans les 24 heures suivant l'utilisation du laxatif de secours n'était pas comptabilisé comme une selle spontanée. Le régime laxatif habituel devait être rétabli ensuite rapidement.
- l'usage de laxatifs chez les patients ne prenant pas de laxatifs régulièrement au moment de leur inclusion était autorisé et être documenté comme laxatif de secours.

Traitements concomitants interdits

L'utilisation d'un traitement concomitant interdit pouvait entraîner l'arrêt de l'étude clinique. Liste non exhaustive des médicaments non autorisés : antagonistes opioïdes (**bromure de méthylalnaltréxone ...**), 5-HT-4 agonistes (**prucalopride ...**), opioïdes agonistes partiels du récepteur Mu, agoniste/antagoniste mixte (buprénorphine), antidiarrhéiques (lopéramide), prokinétique (**métoclopramide**).

Critère de jugement principal (tolérance)

Objectif principal : évaluer l'innocuité et la tolérabilité globales pendant 52 semaines de traitement par naldémédine 0,2 mg x1/j chez des patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses.

Objectifs secondaires : évaluer l'effet de la naldémédine 0,2 mg x1/j sur la qualité de vie, la satisfaction globale, le sevrage des opiacés, l'intensité de la douleur, les symptômes d'OID et l'utilisation de laxatif.

Critères évalués dans la population de tolérance (safety population) :

- fréquence d'apparition des EI ;
- résultats des examens biologiques ou physiques ;
- variation de consommation des opioïdes
- l'intensité des douleurs.

Les signes et les symptômes d'un éventuel sevrage des opiacés ont été surveillés tout au long de l'étude clinique à l'aide de l'échelle COWS, de l'échelle SOWS (Subjective Opiate Withdrawal Scale) et de l'échelle NRS.

Les événements et effets indésirables CV ont donc été évalués par un comité d'arbitrage cardiovasculaire indépendant (Cardiovascular Adjudication Committee, CAC), et la sécurité globale a été évaluée par un comité indépendant de contrôle des données et de la sécurité (Data Safety Monitoring Board, DSMB).

Critères de jugement secondaires

Critères de jugement secondaires d'efficacité :

(exploratoires en l'absence de gestion du risque alpha global)

- changement de la fréquence des selles spontanées par rapport à l'inclusion à certains moments de la période de traitement ;
- nombre de patients ayant eu un usage laxatif ;
- qualité de vie :
 - évolution du score global PAC-SYM, du PAC-QOL ;
 - fréquence de satisfaction globale des patients.

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Environ 1200 patients, soit environ 600 patients par groupe (rapport de randomisation de 1 :1) ont été randomisés.</p> <p>Le nombre prévu de patients et les durées de traitement devaient respecter les lignes directrices ICH E1 : « <i>The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions.</i> »</p> <p>Le protocole prévoyait une exposition au traitement à l'étude d'au moins 6 mois pour 300 à 600 patients et d'une année pour 100 patients dans chaque groupe.</p>												
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Le protocole original (9/07/2013) a été modifié le 7/10/2013 (amendement 1), le 16/06/2014 (amendement 2) et le 26/02/2015 (amendement 3) comme suit :</p> <table border="1" data-bbox="450 459 1460 1872"> <thead> <tr> <th data-bbox="450 459 662 492">Amendement</th> <th data-bbox="662 459 778 492">Date</th> <th data-bbox="778 459 1460 492">Modification</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="450 492 662 963">1</td> <td data-bbox="662 492 778 963">07/10/2013</td> <td data-bbox="778 492 1460 963"> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout d'un test de grossesse pour toutes les femmes en âge de procréer à la visite 2 (jour 1) avant l'administration du traitement ; - Ajout de directive pour l'enregistrement de données sur l'utilisation de laxatifs pendant la période de traitement et pour la collecte des données sur le CRF ; - Ajout d'instructions pour l'enregistrement d'information sur les analgésiques opioïdes administrés quotidiennement dans le journal électronique pendant la période de <i>screening</i> et les deux premières semaines de la période de traitement ; - Ajout des informations sur l'utilisation des opiacés dans le CRF pendant toute la durée de l'étude clinique ; - Ajout d'une liste de médicaments interdits pendant l'étude clinique ; données de sécurité de la visite 8 (semaine 24) analysé par le DSMB (Data Safety Monitoring Board). </td> </tr> <tr> <td data-bbox="450 963 662 1541">2</td> <td data-bbox="662 963 778 1541">16/06/2014</td> <td data-bbox="778 963 1460 1541"> <ul style="list-style-type: none"> - les patients doivent répondre aux critères suivants, basés sur les données rentrées dans la journal électronique pendant la période de qualification de 14 jours consécutifs incluse dans la période de <i>screening</i> de 28 jours : pas plus de 4 selle spontanée au total sur la période de qualification de 14 jours consécutifs. Pas plus de 3 selle spontanée dans une semaine donnée de la période de qualification ; - possibilité d'utiliser des laxatifs pendant la période de <i>screening</i> ; - le tramadol et le tapentadol ne seront pas utilisés dans les calculs des critères en lien avec les doses d'opioïde utilisé. Utilisation du tramadol et du tapentadol seulement en association avec d'autres agonistes opioïdes ; - le changement de fréquence des selles à certains moments de la période de traitement doit être évaluée comme un critère d'efficacité. Les patients doivent surveiller les selles pendant les 52 semaines de la période de traitement et remplir leur journal de suivi. Des précisions sur la collecte des données sur les selles via le journal de suivi ont été ajoutées. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="450 1541 662 1872">3</td> <td data-bbox="662 1541 778 1872">26/02/2015</td> <td data-bbox="778 1541 1460 1872"> <ul style="list-style-type: none"> - Définition de l'arrêt anticipé modifié pour préciser que les patients dont l'étude clinique s'est terminé prématurément doivent bénéficier d'une visite de suivi, 2 semaines après leur dernière dose. - Modification du critère de jugement principal : du nombre d'événement cardiovasculaire majeur (MACE : Major Adverse Cardiovascular Events) à « Tolérance : incidence des EIST, des EIST graves et des EI conduisant à l'interruption du traitement ». - Ajout des EI de type cardiovasculaire (MACE: Major Adverse Cardiovascular Events) et des sevrages aux opiacés dans la partie des EI avec un intérêt particulier. </td> </tr> </tbody> </table>	Amendement	Date	Modification	1	07/10/2013	<ul style="list-style-type: none"> - Ajout d'un test de grossesse pour toutes les femmes en âge de procréer à la visite 2 (jour 1) avant l'administration du traitement ; - Ajout de directive pour l'enregistrement de données sur l'utilisation de laxatifs pendant la période de traitement et pour la collecte des données sur le CRF ; - Ajout d'instructions pour l'enregistrement d'information sur les analgésiques opioïdes administrés quotidiennement dans le journal électronique pendant la période de <i>screening</i> et les deux premières semaines de la période de traitement ; - Ajout des informations sur l'utilisation des opiacés dans le CRF pendant toute la durée de l'étude clinique ; - Ajout d'une liste de médicaments interdits pendant l'étude clinique ; données de sécurité de la visite 8 (semaine 24) analysé par le DSMB (Data Safety Monitoring Board). 	2	16/06/2014	<ul style="list-style-type: none"> - les patients doivent répondre aux critères suivants, basés sur les données rentrées dans la journal électronique pendant la période de qualification de 14 jours consécutifs incluse dans la période de <i>screening</i> de 28 jours : pas plus de 4 selle spontanée au total sur la période de qualification de 14 jours consécutifs. Pas plus de 3 selle spontanée dans une semaine donnée de la période de qualification ; - possibilité d'utiliser des laxatifs pendant la période de <i>screening</i> ; - le tramadol et le tapentadol ne seront pas utilisés dans les calculs des critères en lien avec les doses d'opioïde utilisé. Utilisation du tramadol et du tapentadol seulement en association avec d'autres agonistes opioïdes ; - le changement de fréquence des selles à certains moments de la période de traitement doit être évaluée comme un critère d'efficacité. Les patients doivent surveiller les selles pendant les 52 semaines de la période de traitement et remplir leur journal de suivi. Des précisions sur la collecte des données sur les selles via le journal de suivi ont été ajoutées. 	3	26/02/2015	<ul style="list-style-type: none"> - Définition de l'arrêt anticipé modifié pour préciser que les patients dont l'étude clinique s'est terminé prématurément doivent bénéficier d'une visite de suivi, 2 semaines après leur dernière dose. - Modification du critère de jugement principal : du nombre d'événement cardiovasculaire majeur (MACE : Major Adverse Cardiovascular Events) à « Tolérance : incidence des EIST, des EIST graves et des EI conduisant à l'interruption du traitement ». - Ajout des EI de type cardiovasculaire (MACE: Major Adverse Cardiovascular Events) et des sevrages aux opiacés dans la partie des EI avec un intérêt particulier.
Amendement	Date	Modification											
1	07/10/2013	<ul style="list-style-type: none"> - Ajout d'un test de grossesse pour toutes les femmes en âge de procréer à la visite 2 (jour 1) avant l'administration du traitement ; - Ajout de directive pour l'enregistrement de données sur l'utilisation de laxatifs pendant la période de traitement et pour la collecte des données sur le CRF ; - Ajout d'instructions pour l'enregistrement d'information sur les analgésiques opioïdes administrés quotidiennement dans le journal électronique pendant la période de <i>screening</i> et les deux premières semaines de la période de traitement ; - Ajout des informations sur l'utilisation des opiacés dans le CRF pendant toute la durée de l'étude clinique ; - Ajout d'une liste de médicaments interdits pendant l'étude clinique ; données de sécurité de la visite 8 (semaine 24) analysé par le DSMB (Data Safety Monitoring Board). 											
2	16/06/2014	<ul style="list-style-type: none"> - les patients doivent répondre aux critères suivants, basés sur les données rentrées dans la journal électronique pendant la période de qualification de 14 jours consécutifs incluse dans la période de <i>screening</i> de 28 jours : pas plus de 4 selle spontanée au total sur la période de qualification de 14 jours consécutifs. Pas plus de 3 selle spontanée dans une semaine donnée de la période de qualification ; - possibilité d'utiliser des laxatifs pendant la période de <i>screening</i> ; - le tramadol et le tapentadol ne seront pas utilisés dans les calculs des critères en lien avec les doses d'opioïde utilisé. Utilisation du tramadol et du tapentadol seulement en association avec d'autres agonistes opioïdes ; - le changement de fréquence des selles à certains moments de la période de traitement doit être évaluée comme un critère d'efficacité. Les patients doivent surveiller les selles pendant les 52 semaines de la période de traitement et remplir leur journal de suivi. Des précisions sur la collecte des données sur les selles via le journal de suivi ont été ajoutées. 											
3	26/02/2015	<ul style="list-style-type: none"> - Définition de l'arrêt anticipé modifié pour préciser que les patients dont l'étude clinique s'est terminé prématurément doivent bénéficier d'une visite de suivi, 2 semaines après leur dernière dose. - Modification du critère de jugement principal : du nombre d'événement cardiovasculaire majeur (MACE : Major Adverse Cardiovascular Events) à « Tolérance : incidence des EIST, des EIST graves et des EI conduisant à l'interruption du traitement ». - Ajout des EI de type cardiovasculaire (MACE: Major Adverse Cardiovascular Events) et des sevrages aux opiacés dans la partie des EI avec un intérêt particulier. 											

Résultats

L'étude est multicentrique avec 195 sites dans 14 pays (Australie, Belgique, Canada, Danemark, Estonie, France, Allemagne, Hongrie, Pologne, Afrique du Sud, Espagne, Suède, Royaume-Uni et États-Unis). Le premier sujet a été recruté en septembre 2013 et la date limite des données était le 24 juin 2015.

► Effectifs

Au total, parmi les 2 414 patients recrutés, 1 246 ont été randomisés dans l'étude : 623 dans le groupe naldémédine et 623 dans le groupe placebo. **La population de tolérance comprend 621 patients pour le groupe naldémédine et 619 pour le groupe placebo.**

A ce jour, 194 (31,1%) et 191 (30,7%) ont terminé la période de traitement avec 245 (39,3%) et 251 (40,3%) poursuivant toujours la période de traitement pour la naldémédine et le placebo, soit des proportions similaires dans les deux groupes. La principale raison de l'arrêt a été le retrait du patient (10,3 % sous placebo vs 8,8 % sous naldémédine), suivi des événements indésirables (4,7 % sous placebo vs 6,3% sous naldémédine). 6,3 % (). Dans le groupe naldémédine, 23 (3,7 %) patients se sont retirés en raison d'EI gastro-intestinaux, contre 7 (1,1 %) patients dans le groupe placebo. En dehors de cela, les raisons du retrait ont semblé équilibrées et les taux d'achèvement de l'étude similaires.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques de la population ont été généralement bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge moyen était de 53 ans avec 74,2 % des patients ayant entre 40 et 65 ans et 14,3 % au-dessus de 65 ans. La majorité des patients étaient des femmes (63,3 %). Les patients étaient principalement originaires d'Amérique du Nord (86,5%). La population étudiée avait un poids moyen de 90,45 kg et la majorité des patients (83,7 %) étaient en surpoids ou obèses (IMC supérieur à 25 kg/m²).

A l'inclusion, la dose quotidienne totale moyenne de l'analgésique opioïde était de 123,0 mg d'équivalent morphine pour le groupe naldémédine et de 121,1 mg d'équivalent morphine pour le groupe placebo. Un total de 21 patients également répartis entre les groupes ont été randomisés bien que leur dose totale journalière moyenne soit inférieure à celle indiquée dans les critères d'inclusion. **La majorité des patients (63,5 %) appartenaient aux strates à faible dose d'opioïdes.**

Le nombre moyen de selles spontanés par semaine (SBM ou 'spontaneous bowel movement') à l'inclusion était de 1,60 avec une médiane de 1,59.

La durée moyenne d'exposition au traitement a été similaire entre les deux groupes, soit de 288,1 jours dans le groupe naldémédine et 288,9 jours dans le groupe placebo.

► Événements indésirables (EIST ou EI)

Tableau 6 - Résumé des événements indésirables survenus au cours de l'étude clinique COMPOSE-3

Proportion de patients n(%)	Groupe Naldémédine (n=619) n (%)	Groupe Placebo (n=619) n (%)	Différences des proportions (IC95%)
EIST	425 (68,4)	446 (72,1)	-3,6 (-8,7 ; 1,5)
EI liés au traitement *	149 (24,0)	121 (19,5)	4,4 (-0,1 ; 9,0)
Troubles GI	104 (16,7)	70 (11,3)	5,4 (1,6 ; 9,3)
EIST conduisant à l'arrêt de l'étude	39 (6,3)	36 (5,8)	0,5 (-2,2 ; 3,1)
Troubles GI	23 (3,7)	10 (1,6)	2,1 (0,3 ; 3,9)
EIST graves	60 (9,7)	73 (11,8)	-2,1 (-5,6 ; 1,3)
EIST graves liés au traitement *	3 (0,5)	6 (1,0)	-0,5 (-1,4 ; 0,5)
EIST graves conduisant à l'arrêt de l'étude	7 (1,1)	12 (1,9)	-0,8 (-2,2 ; 0,6)
EIST, reportés chez ≥ 5% des patients			
Infections et contaminations			
Infections des VRS	36 (5,8)	33 (5,3)	0,5 (-2,1 ; 3,0)
Infections des voies urinaires	38 (6,1)	51 (8,2)	-2,1 (5,0 ; 0,8)
Troubles du système nerveux			
Céphalées	29 (4,7)	33 (5,3)	-0,7 (-3,1 ; 1,8)
Troubles GI			
Douleur abdominale	51 (8,2)	19 (3,1)	5,1 (2,6 ; 7,7)

Diarrhée	68 (11,0)	33(5,3)	5,6 (2,6 ; 8,6)
Nausée	49 (7,9)	35 (5,7)	2,2 (-0,6 ; 5,0)
Vomissements	37 (6,0)	19 (3,1)	2,0 (0,6 ; 5,2)
Musculosquelettiques			
Dorsalgies	36 (5,8)	31 (5,0)	0,8 (-1,7 ; 3,3)
EI d'intérêt particulier			
EI cardiaques majeurs †	4 (0,6)	5 (0,8)	-
EIST lié au sevrage aux opioïdes ‡	11 (1,8)	7 (1,1)	-
Possible lié sevrage aux opioïdes §	15 (2,4)	4 (0,6)	-
Défini seulement par EIST GI	8 (1,3)	1 (0,2)	-
Défini seulement par EIST non-GI	0	1 (0,2)	-
Défini par EIST GI et EIST non-GI	7 (1,1)	2 (0,3)	-
Décès			
Décès totaux	4 (0,6)	4 (0,6)	-
Décès durant le traitement	1 (0,2)	3 (0,5)	-
Décès liés au traitement*	0	0	-

*La relation avec le traitement a été déterminée par l'investigateur.

†Comprend les décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'accident vasculaire cérébral non fatal.

‡Le sevrage aux opioïdes a été défini à l'aide de la partie « sevrage médicamenteux » du dictionnaire médical pour les affaires réglementaires (version 16.0)

§ « Possible sevrage des opioïdes » a été identifié quand un patient avait ≥ 3 EIST potentiellement liés au syndrome de sevrage en un seul jour.

|| Un décès n'était pas considéré comme un EIST si le patient était décédé > 14 jours après sa dernière visite et que les boîtes de médicaments n'ont jamais été retournées pour comptage.

EIST : Evénements indésirables, IC : intervalle de confiance, GI : Gastro-intestinal, EIST : EI sous traitement, VRS : Voies respiratoires supérieures.

On notera que :

- une incidence plus élevée d'EI dans le SOC « Troubles gastro-intestinaux » dans le groupe naldémédine a été rapportée par rapport au groupe placebo, avec davantage de douleurs abdominales, diarrhées et vomissements. Des douleurs abdominales ont été signalées chez 51 (8,2 %) patients du groupe naldémédine et 19 (3,1 %) patients du groupe placebo (différence entre les groupes : 5,1% ; IC95% : [2,6 ; 7,7]).
- des nausées sous traitement ont également été signalées chez un plus grand nombre de patients du groupe naldémédine que du groupe placebo ; toutefois, l'IC95 % pour la différence entre les groupes inclue 0.
- Autres EI plus fréquents dans le groupe naldémédine par rapport au groupe placebo : candidose buccale, hyperphagie, humeur dépressive, congestion des sinus, éruptions cutanées, asthénie, augmentation de la glycémie et fractures dentaires, l'IC95 % pour la différence entre les deux groupes excluant le zéro.

EI et opioïdes :

- des **EI liés au retrait des opioïdes en cours de traitement** ont été rapportés avec une fréquence plus élevée dans le groupe naldémédine (1,8 %) que dans le groupe placebo (1,1 %).
- des **EI de sevrage d'opioïdes** ont été rapportés dans une proportion plus élevée chez les patients du groupe naldémédine (2,4 %) que chez ceux du groupe placebo (0,6 %).
- évolution du score « Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) » : le score moyen COWS est resté relativement inchangé par rapport à l'inclusion au fil du temps, dans une proportion similaire entre les deux groupes de traitement. Aucune différence significative entre les groupes de traitement n'a été observée. Des proportions faibles et égales de patients des deux groupes de traitement (4,5%) ont eu un score COWS élevé (naldémédine, n = 28 ; placebo, n = 28).
- évaluation de la douleur par le score « Numeric Rating Scale (NRS) » : les scores NRS moyens ont été similaires entre les groupes de traitement et généralement stables. Des proportions similaires de patients dans les deux groupes de traitement (36,6 % et 36,3 % dans les groupes naldémédine et placebo, respectivement) ont eu une augmentation ≥ 2 du score NRS au moins une fois pendant la période de traitement.
- Dose d'opioïdes : elle est restée généralement inchangée par rapport à l'inclusion dans les deux groupes de traitement.

► Evénements indésirables graves

- Proportion similaire les deux groupes d'EIST graves, avec 9,7% dans le groupe naldémédine et 11,8% dans le groupe placebo.

► **Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement**

- Proportion globale similaire entre les patients du groupe naldémédine (6,3 %) et ceux du groupe placebo (5,8 %).
- Néanmoins, il y a eu davantage de troubles gastro-intestinaux ayant entraîné l'arrêt du traitement chez les patients du groupe naldémédine (3,7%) que chez ceux du groupe placebo (1,6 %), soit une différence de 2,1 % (IC95 % [0,3 ; 3,9]). Cette différence était due à un surcroît de douleurs abdominales, diarrhées et vomissements.

► **Effets indésirables**

- Il y a eu davantage de troubles gastro-intestinaux chez les patients du groupe naldémédine (N= 104, 16,7 %) que chez ceux du groupe placebo (N = 70, 11,3 %) (IC95 % [1,6 ; 9,3]). La différence entre les groupes de traitement a été principalement due à un surcroît de douleurs abdominales et de diarrhée.

7.3.1.2 Etudes COMPOSE-1 et COMPOSE-2

Etude COMPOSE-1

► **Événements indésirables (EI)**

- Une proportion plus élevée de patients du groupe naldémédine ont arrêté le traitement en raison d'un EI par rapport au groupe placebo (13 [4,8 %] patients contre 4 [1,5 %] patients, respectivement). Parmi les 13 patients du groupe naldémédine, 8 patients ont arrêté en raison d'un EI de type « Troubles gastro-intestinaux ».
- Un nombre plus élevé d'EI graves ont été rapportés chez les patients du groupe naldémédine (14 [5,2 %]) en comparaison aux patients du groupe placebo (5 [1,8 %]).
- Les EI rapportés plus fréquemment dans le groupe naldémédine en comparaison au placebo ont été les douleurs abdominales, la diarrhée et l'œdème périphérique (ls IC95% pour les différences entre les groupes dans les incidences de ces EIT excluait zéro). Des douleurs abdominales ont été signalées chez 17 (6,3 %) patients du groupe naldémédine et chez 5 (1,8 %) patients du groupe placebo. Une diarrhée a été signalée chez 18 (6,6 %) patients du groupe naldémédine et 8 (2,9 %) patients du groupe placebo.
- Aucun patient n'est décédé au cours de l'étude clinique.

► **Autres données de tolérance**

- Aucun changement significatif par rapport à l'inclusion n'a été observé au cours de l'étude pour les scores COWS, les scores SOWS, les scores NRS ou les doses d'opioïdes.

Etude COMPOSE-2

► **Événements indésirables (EI)**

- Des EI graves ont été signalés avec une fréquence similaire chez les patients du groupe naldémédine et ceux du groupe placebo (3,3 % contre 4,7 %, respectivement).
- Les EIST signalés plus fréquemment dans le groupe naldémédine par rapport au groupe placebo ont été les douleurs abdominales, la diarrhée, l'hypertension et la pyrexie (les IC95% pour les différences entre les groupes dans les incidences de ces EIST excluant zéro).
- Des douleurs abdominales ont été signalées chez 5,2 % des patients du groupe naldémédine et chez 1,1 % des patients du groupe placebo.
- La diarrhée a été signalée chez 8,9 % des patients du groupe naldémédine et 1,8 % des patients du groupe placebo.
- De plus, des nausées ont été signalées chez 4,8 % des patients du groupe naldémédine et 3,3 % des patients du groupe placebo (l'IC95 % pour la différence entre les groupes incluant zéro).
- De plus, des EI de type hypertension (2,2 %) et pyrexie (2,2 %) ont été signalés chez les patients du groupe naldémédine et aucun dans le groupe placebo.

► Autres données de tolérance

- Aucun changement cliniquement significatif par rapport à l'inclusion n'a été observé dans le temps pour les scores COWS, les scores SOWS, les score NRS et les doses d'analgésiques.
- **Un décès a été signalé au cours de l'étude clinique. Un patient du groupe naldémédine a eu une overdose (médicament contre la douleur), qui a provoqué un arrêt cardiopulmonaire entraînant le décès.**

► Effets indésirables

- Un nombre plus élevé d'effets indésirables a été rapporté chez les patients du groupe naldémédine (19,9 %) par rapport au groupe placebo (11,3 %). Cette différence s'explique principalement par les différences observées sur les EI de type « Troubles gastro-intestinaux », rapportés chez 42 (15,5 %) patients du groupe naldémédine et chez 20 (7,3 %) patients du groupe placebo ; en particulier, les douleurs abdominales, la diarrhée et les nausées ont été signalées plus fréquemment chez les patients du groupe naldémédine que chez ceux du groupe placebo.
- Le tableau 7 ci-dessous récapitule les données de tolérance des études COMPOSE-1 et -2 :

Tableau 7. Résumé de l'ensemble des événements indésirables (EIST), et EIST liés au traitement (= effets indésirables) et EIST potentiellement liés au sevrage aux opioïdes dans la population de tolérance des études COMPOSE-1 et COMPOSE-2)

	COMPOSE-1		COMPOSE-2	
	Groupe Naldémédine (n=271)	Groupe Placebo (n=272)	Groupe Naldémédine (n=271)	Groupe placebo (n=274)
Résumé des EIST				
Total des EIST	132 (49%)	123 (45%)	136 (50%)	132 (48%)
EIST liés au traitement	59 (22%)	45 (17%)	54 (20%)	31 (11%)
EIST conduisant à l'arrêt de l'étude	13 (5%)	4 (2%)	14 (5%)	9 (3%)
EIST graves	14 (5%)	5 (2%)	9 (3%)	13 (5%)
EI graves liés au traitement	2 (1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)
EIST graves conduisant à l'arrêt de l'étude	3 (1%)	0	3 (1%)	3 (1%)
EI cardiovasculaires majeurs
Infarctus du myocarde	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Décès	0	0	1 (<1%)	0
EIST ≥ 3% des participants pour un PT				
Infections et infestations SOC*	53 (20%)	48 (18%)	39 (14%)	53 (19%)
Infection du tractus urinaire	7 (3%)	8 (3%)	6 (2%)	14 (5%)
Affections gastro-intestinales SOC*	58 (21%)	35 (13%)	58 (21%)	40 (15%)
Douleurs abdominales	17 (6%)	5 (2%)	14 (5%)	3 (1%)
Diarrhées	18 (7%)	8 (3%)	24 (9%)	5 (2%)
Flatulences	3 (1%)	4 (2%)	6 (2%)	9 (3%)
Nausées	13 (5%)	7 (3%)	13 (5%)	9 (3%)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	26 (10%)	29 (11%)	25 (9%)	20 (7%)
Dorsalgies	6 (2%)	9 (3%)	10 (4%)	6 (2%)
EIST lié au sevrage aux opioïdes ou possible sevrage aux opioïdes				
Patient avec un EIST lié au sevrage aux opioïdes †	2 (1%)	1 (<1%)	0	0
Patient avec un EIST potentiellement lié au sevrage aux opioïdes ‡	2 (1%)	1 (<1%)	5 (2%)	2 (1%)
Seulement les EI « non gastro-intestinaux » §	0	0	0	0
EI gastro-intestinaux et non gastro-intestinaux. ¶	0	0	4 (2%)	2 (1%)

Les données sont présentées en nombre de patients (%). Les EIST dans le même PT survenant plus d'une fois ont été comptés une seule fois. EIST = Evènements indésirable sous traitement, PT = Preferred term, MedRA = Dictionnaire médical des affaires réglementaires, SOC = System organ class.

*Les données dans les lignes des catégories SOC reflète tous les EIST reportés, indépendamment de la proportion de patients ayant subi chaque PT du SOC.

†Le sevrage des opioïdes a été défini à l'aide du MedRA (sevrage médicamenteux).

‡ La définition du possible sevrage aux opioïdes est défini par l'apparition d'au moins 3 EI de PF différents, potentiellement lié à ce sevrage, avec une apparition dans la même journée ou en moins d'un jour.

§Tous les PT non gastro-intestinaux avec au moins 3 PT potentiellement liés au syndrome de sevrage aux opioïdes. Gastrointestinal inclut « troubles gastro-intestinaux » dans le SOC MedRA.

¶ Tous les PT gastro-intestinaux avec au moins 3 PT potentiellement liés au syndrome de sevrage aux opioïdes.

|| Au moins un PT gastro-intestinal et au moins un PT non gastro-intestinal parmi au moins 3 PT potentiellement liés au syndrome de sevrage aux opioïdes.

7.3.1.3 Autres données : résultat d'une analyse combinée

Le laboratoire fait état d'une analyse (non publiée) regroupant les résultats de tolérance des études de phase 3 (COMPOSE-1, COMPOSE-2, COMPOSE-3) et d'une étude de phase 2b (non décrite) réalisées chez les patients ayant des douleurs d'origine non cancéreuse :

- l'incidence globale des EIST dans la population globale de ces études a été généralement similaire entre les groupes des 4 études prises séparément et dans la population globale regroupée, à l'exception notable d'une incidence plus élevée dans l'étude à long terme de 52 semaines COMPOSE-3.
- l'incidence des EIST selon le SOC a été généralement similaire entre les groupes dans tous les études cliniques séparément et dans l'ensemble de la population regroupée, sauf pour les troubles gastro-intestinaux dont l'incidence a été plus élevée dans le groupe naldémédine (27,3 %) que dans le groupe placebo (19,7 %) dans l'ensemble de la population regroupée, avec une différence entre les groupes de 7,7 % (IC95 % [4,3 ; 11,0]). Dans l'étude à long terme, l'incidence des troubles gastro-intestinaux a été de 32,7 % pour la naldémédine à 0,2 mg et de 25,5 % pour le placebo.

Résultats des études en cas de traitement par opioïdes pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse :

7.3.1.4 Etude COMPOSE-4

L'incidence globale des EIST et des effets indésirables dans le groupe naldémédine a été plus élevée que dans le groupe placebo.

► Evénements indésirables

- Au total, 77 EIST ont été signalés chez 43 patients (44,3 %) du groupe naldémédine et 40 chez 25 patients (26,0 %) du groupe placebo.
- Une proportion plus élevée de patients du groupe naldémédine (10/97, 10,3 %) a abandonné l'étude en raison d'un EIST par rapport aux patients du groupe placebo (1/96, 1,0 %).
- Trois patients (3,1 %) sont décédés dans le groupe naldémédine versus quatre patients (4,2 %) dans le groupe placebo. Aucun décès n'a été considéré comme lié au médicament.
- Ont été aussi rapportés dix autres EI graves chez 7 patients (7,2 %) du groupe naldémédine versus huit EI graves chez 7 patients (7,3 %) du groupe placebo.
- Les EIST les plus fréquemment signalés étaient des troubles gastro-intestinaux (chez 23 patients [23,7 %] du groupe naldémédine et 9 patients [9,4 %] du groupe placebo).
- L'incidence plus élevée de ce type d'évènements indésirables dans le groupe naldémédine a été due à une incidence plus élevée de diarrhées ayant concerné 19 patients (19,6%) dans le groupe naldémédine et 7 patients (7,3%) dans le groupe placebo.
- Les autres EIST les plus fréquents ont été des malaises (4,1 % dans le groupe naldémédine et 1,0 % dans le groupe placebo), des vomissements (3,1 % pour la naldémédine et 1,0 % pour le placebo), la diminution de l'appétit et la baisse du nombre de globules blancs (pour les deux, 3,1 % pour la naldémédine contre 0,0 % pour le placebo).

► Effets indésirables

- Au total, 26 effets indésirables ont été signalés chez 18 patients (18,6 %) du groupe naldémédine et 11 effets indésirables chez 9 patients (9,4 %) du groupe placebo.
- Parmi les événements indésirables graves (hors décès) rapportés, quatre (diarrhée, vomissements et test de fonction hépatique anormaux signalés chez 1 patient, et diarrhée grave chez 1 patient) dans le groupe naldémédine et un (pneumonie) dans le groupe placebo ont été considérés comme des effets indésirables.

► Autres données de tolérance

- Le changement du score NRS moyen par rapport à l'inclusion dans le groupe naldémédine a été plus élevé que dans le groupe placebo à certains moments. Ces différences entre les groupes résultent principalement de la diminution du score NRS dans le groupe placebo. Les

changements du score NRS moyen par rapport à l'inclusion du groupe naldémédine ont été faibles.

- L'évolution de la dose moyenne d'opiacés dans le groupe naldémédine n'a pas été différente de celle du groupe placebo.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de RIZMOIC (naldémédine) (version et date non précisée par le laboratoire) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Douleurs abdominales, diarrhées et vomissements. - Syndrome de sevrage des opioïdes.
Risques importants potentiels	- Perforation gastro-intestinale. - Effet anti-analgésique dû à l'antagonisme des récepteurs opioïdes à médiation centrale.
Informations manquantes	- Tolérance en cas d'utilisation à long terme (plus d'un an). - Utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes. - Patients ayant un risque élevé d'événements cardiovasculaires. - Patients âgés de 75 ans et plus. - Effet de l'utilisation simultanée de méthadone. - Patients atteints d'insuffisance rénale grave. - Patients atteints d'insuffisance hépatique grave. - Utilisation chez les enfants.

7.3.3 Données issues du RCP

Effets indésirables les plus fréquemment rapportés :

- « chez les patients présentant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO étaient : douleurs abdominales (7,8 %), diarrhée (5,9 %), nausées (3,6 %) et vomissements (1,1 %). Dans la majorité des cas, ces effets indésirables gastro-intestinaux étaient d'intensité légère à modérée et se sont résolus sans l'arrêt du traitement par la naldémédine. Un cas grave de douleurs abdominales et un cas grave de nausées ont été rapportés chez des patients présentant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO.
- chez les patients atteints d'un cancer et de CIO : diarrhée (24,5 %) et douleurs abdominales (3,9 %). Dans la majorité des cas, ces effets indésirables gastro-intestinaux étaient d'intensité légère à modérée et se sont résolus avec un traitement. Deux cas graves de diarrhée ont été rapportés chez des patients atteints d'un cancer et de CIO. »

Description de certains effets indésirables

- « **Syndrome de sevrage des opioïdes** : un syndrome de sevrage des opioïdes possible, défini comme au moins trois effets indésirables pouvant être associés au sevrage des opioïdes apparus le même jour et qui n'étaient pas seulement de nature gastro-intestinale, est survenu :
 - o **chez 0,8 % des patients (9/1 163) ayant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO prenant la naldémédine contre 0,2 % des patients (2/1 165) prenant le placebo, quel que soit le traitement opioïde d'entretien,**
 - o **et chez 0,6 % des patients (1/155) atteints d'un cancer et de CIO prenant la naldémédine 200 microgrammes contre 0 % des patients (0/152) prenant le placebo. »**
- **Affections gastro-intestinales** :
 - o « les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques menées chez des patients ayant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO et des patients atteints d'un cancer et de CIO étaient **des douleurs**

abdominales, une diarrhée, des nausées et des vomissements. Dans la majorité des cas, ces effets indésirables gastro-intestinaux étaient d'intensité légère à modérée et se sont résolus avec un traitement.

- Les taux d'arrêts du traitement en raison d'événements indésirables gastro-intestinaux apparus sous traitement avec la naldémédine 200 microgrammes versus placebo étaient de 3,2 % et 1 % respectivement chez les patients ayant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO et de 4,5 % et 0 % respectivement chez les patients atteints d'un cancer et de CIO. »

Le RCP précise également que :

- **patients âgés de 75 ans et plus** : du fait de l'expérience thérapeutique limitée, le traitement par la naldémédine doit être instauré avec prudence dans cette population. (rubrique Posologie)
- **Antalgiques opioïdes** : l'expérience chez les patients traités par des antalgiques opioïdes à des doses quotidiennes supérieures à 400 mg d'équivalent morphine est limitée. Il n'existe pas de données chez les patients traités pour une constipation induite par des agonistes partiels des récepteurs opioïdes mu (par exemple buprénorphine).
- **Patients ayant une occlusion ou une perforation gastro-intestinale** connue ou suspectée ou étant à risque accru d'occlusion récurrente en raison de la possibilité de perforation gastro-intestinale : la naldémédine est contre-indiquée.

07.4 Résumé & discussion

La naldémédine, un dérivé de la naltrexone, est un antagoniste des récepteurs opioïdes mu dans les tissus tels que ceux de l'appareil digestif, ce qui diminue l'effet constipant des opioïdes sans neutraliser leurs effets sur le système nerveux central (SNC). Dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez l'adulte, quatre études cliniques de phase 3, comparatives, randomisées, double aveugle ont évalué l'efficacité et la sécurité de la naldémédine 0,2 mg x1/j en comparaison au placebo :

- les deux études de même schéma COMPOSE-1 (V9231 : N = 547) et COMPOSE-2 (V9232 : N = 553) ont eu pour objectif de démontrer la supériorité d'efficacité de la naldémédine par rapport au placebo **après 12 semaines de traitement** chez des patients ayant des douleurs chroniques d'origine non-cancéreuse ;
- l'étude COMPOSE-3 (V9235 : N = 1 240) a évalué le **profil de tolérance de la naldémédine** en comparaison au placebo **après 52 semaines de traitement** chez des patients atteints ayant de douleurs chroniques d'origine non-cancéreuses ;
- l'étude COMPOSE-4 (V9236 : N = **193 patients uniquement inclus au Japon**) a eu pour objectif de démontrer la supériorité d'efficacité de la naldémédine par rapport au placebo **après 2 semaines de traitement** chez des patients atteints d'un cancer et ayant de CIO. Les patients de cette étude pouvaient poursuivre l'étude (sans groupe contrôle : V9237).

Le laboratoire a également fourni les résultats publiés d'une méta-analyse des études randomisées ayant comparé la naldémédine au placebo (6 ECR dont celles listées précédemment) ainsi que d'une méta-analyse en réseau de différents traitements.

Résultats

► Efficacité (dont qualité de vie) :

Etudes COMPOSE-1 et COMPOSE-2 (adultes traités par opioïdes pour des douleurs d'origine non cancéreuse et ayant une CIO) :

- Un total de 547 patients ont été randomisés dans COMPOSE-1 et 553 dans COMPOSE-2 répartis comme suit :

- 274 patients dans le groupe naldémédine et 273 dans le groupe placebo (COMPOSE-1) ;
 - 277 patients dans le groupe naldémédine et 276 dans le groupe placebo (COMPOSE-2).
- Les patients inclus recevaient une posologie d'opioïde stable depuis plus d'un mois et ayant une constipation liée aux opioïdes (CIO), et sans traitement laxatif concomitant.
 - Dans l'étude COMPOSE-1, un nombre légèrement plus élevé de patients a arrêté l'étude clinique dans le groupe naldémédine (15,0 %) que dans le groupe placebo (12,8 %). Les motifs d'arrêt prématuré ont généralement été similaires entre les deux groupes. Dans l'étude COMPOSE-2, le pourcentage d'arrêt a été similaire entre les deux groupes : 14,4% dans le groupe naldémédine et 15,9% dans le groupe placebo. Le principal motif d'arrêt prématuré dans les deux études a été la survenue d'événements/effets indésirables, notamment gastro-intestinaux.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de répondeurs, la réponse était définie comme ≥ 3 selles spontanées par semaine et une variation ≥ 1 selle spontanée par semaine par rapport à l'inclusion pendant au moins 9 des 12 semaines de l'étude clinique et 3 des 4 dernières semaines, dans la population ITT. Dans les deux études, la proportion de répondeurs a été plus élevée dans le groupe naldémédine que dans le groupe placebo :

- dans COMPOSE-1 : la différence absolue entre les deux groupes a été de 13,0 % (NNT = 8 ; IC95% [5 ; 21]), $p = 0,002$.
- dans COMPOSE-2 : la différence absolue entre les groupes a été de 18,9 % (NNT = 6 ; IC95% [4 ; 10]), $p < 0,0001$.

Etude COMPOSE-4 (adultes traités par opioïdes pour des douleurs d'origine cancéreuse et ayant une CIO) :

- Parmi les 290 patients sélectionnés, 193 patients ont été randomisés : 97 patients dans le groupe naldémédine et 96 patients dans le groupe placebo.
- Au total, 171 patients ont terminé l'étude clinique : 83 (85,6 %) dans le groupe naldémédine et 88 (91,7 %) dans le groupe placebo. Parmi les 22 patients ayant arrêté prématurément, cela a été dû pour 11 d'entre eux à la survenue d'événements indésirables.

Le critère de jugement principal a été le pourcentage de répondeurs en termes de selles spontanées pendant les deux semaines de traitement, la réponse étant définie par ≥ 3 selles spontanées par semaine et une augmentation d'au moins 1 selle spontanée par semaine par rapport à l'inclusion. L'analyse principale a été faite dans la population ITTm (dite FAS) :

- le pourcentage de répondeurs durant les 2 semaines de la phase comparative a été de 71,1% dans le groupe naldémédine et de 34,4% dans le groupe placebo, soit une différence absolue en faveur de la naldémédine de 36,8% (IC_{95%} [23,7% ; 49,9%] ; NNT = 3, IC_{95%} [2 ; 4]), $p < 0,0001$.

Les résultats de la méta-analyse en réseau ne permettent pas tirer de conclusion solide : les données prises en compte ont comparé de manière indirecte l'efficacité de la naldémédine (RIZMOIC) en termes de selles spontanées à celles d'autres médicaments utilisés pour traiter la CIO. Les auteurs ont conclu que la méta-analyse en réseau a suggéré que la naloxone (hors AMM) serait le médicament avec le meilleur profil d'efficacité et également le moins susceptible de causer des événements indésirables. Dans des analyses secondaires, la naloxone est restée le plus efficace en termes de réduction du besoin de laxatifs de secours. La naldémédine serait le médicament le plus efficace en cas d'échec à atteindre une moyenne ≥ 3 BM par semaine avec une augmentation de ≥ 1 BM par rapport à l'inclusion, définition de la non-réponse probablement plus cliniquement pertinente. Cependant, ces résultats doivent être interprétés en tenant compte les limites méthodologiques suivantes susceptibles de fausser les résultats : seuls 11 des 27 ECR analysés étaient à faible risque de biais. Ce qui a pu conduire à une surestimation de la taille d'effet ; l'hypothèse de transitivité du réseau est mise en doute devant les différences entre populations, notamment sur l'état réfractaire aux laxatifs et la pathologie sous-jacente (à noter que seuls les 2 études évaluant la naldémédine ont inclus des malades avec cancer) et la transposabilité des

résultats aux patients pris en charge en ville est enfin questionnable, la grande majorité des ECR ayant recruté des patients non ambulatoires.

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à un bénéfice en termes de qualité de vie des patients recevant la naldémédine et en comparaison au placebo ou aux autres médicaments disponibles.

► Tolérance

- Globalement le profil de la tolérance de la naldémédine a été bon dans les études contre placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients avec des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO ont été : douleurs abdominales (7,8 %), diarrhées (5,9 %), nausées (3,6 %) et vomissements (1,1 %). Dans la majorité des cas, ces effets indésirables gastro-intestinaux ont été d'intensité légère à modérée et se sont résolus sans l'arrêt du traitement par la naldémédine. Un cas grave de douleurs abdominales et un cas grave de nausées ont été rapportés chez des patients ayant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients atteints d'un cancer et de CIO ont été les diarrhées (24,5 %) et douleurs abdominales (3,9 %). Dans la majorité des cas, ces effets indésirables gastro-intestinaux ont été d'intensité légère à modérée et se sont résolus avec un traitement. Deux cas graves de diarrhée ont été rapportés chez des patients atteints d'un cancer et de CIO. Les pourcentages d'arrêts du traitement en raison d'événements indésirables gastro-intestinaux apparus sous traitement avec la naldémédine 200 microgrammes versus placebo ont été de 3,2 % et 1 % respectivement chez les patients ayant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO et de 4,5 % et 0 % respectivement chez les patients atteints d'un cancer et de CIO.
- Un **syndrome de sevrage des opioïdes** est survenu chez 0,8 % des patients (9/1 163) ayant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO prenant la naldémédine contre 0,2 % des patients (2/1 165) prenant le placebo, quel que soit le traitement opioïde d'entretien, et chez 0,6 % des patients (1/155) atteints d'un cancer et de CIO prenant la naldémédine 200 microgrammes contre 0 % des patients (0/152) prenant le placebo.
- Selon le Plan de gestion des risques (PGR), la survenue de troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées et vomissements) ou d'un syndrome de sevrage des opioïdes sont deux risques importants. La survenue de perforation gastro-intestinale, et un effet anti-analgésique dû à l'antagonisme des récepteurs opioïdes à médiation centrale sont des risques importants potentiels.

► Discussion

La démonstration de l'efficacité de la naldémédine chez les patients adultes atteints de CIO et traités par opioïdes pour des douleurs d'origine non cancéreuse repose sur une comparaison au placebo dans quatre études cliniques contrôlées et randomisées : les résultats en termes de selles spontanées tous en faveur de la naldémédine, doivent néanmoins être appréciés en tenant compte des éléments suivants :

- chez les patients ayant des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse et une CIO, l'évaluation de la naldémédine a été faite dans deux études contrôlées contre placebo, randomisées, d'une durée de seulement 12 semaines, menées selon le même plan expérimental (études V9231 et V9232), et dans lesquelles la naldémédine a été utilisée sans laxatifs. Dans ces deux études, la taille d'effet en comparaison au placebo a été modeste. On dispose des résultats d'une troisième étude contrôlée contre placebo, randomisée, double aveugle et d'une durée de 52 semaines (étude V9235), dans laquelle la naldémédine était utilisée avec ou sans laxatifs à dose stable. Toutefois, son objectif principal était de caractériser le profil de tolérance.
- Dans le traitement de la CIO chez des adultes traités par opioïdes pour des douleurs d'origine cancéreuse, l'évaluation repose sur les résultats d'une étude contrôlée versus placebo,

randomisée (V9236) dont la durée d'évaluation n'a été que de 2 semaines ; à noter que seuls des patients vivants au Japon ont été inclus dans cette étude.

- Selon l'EPAR, la naldémédine a eu un effet variable selon l'utilisation des laxatifs, mais a montré une efficacité supérieure dans les deux groupes. L'expérience est limitée chez les patients traités par des doses d'opioïdes supérieures à 400 mg d'équivalent morphine.
- **On ne dispose pas de donnée clinique ayant comparé directement la naldémédine (RIZMOIC) à un autre médicament antagoniste des opiacés, comme le bromure de méthylalnaloxone (RELISTOR, voie SC) ou le naloxéol, autre antagoniste périphérique des récepteurs opioïdes mu administré par voie orale.**
- L'utilisation chez les patients de plus de 75 ans, ayant une insuffisance hépatique ou rénale sévère, chez les femmes enceintes ou allaitantes, et chez les patients à risque élevé d'événements cardiovasculaires n'a pas été évaluée (cf. le PGR).
- Le profil d'événements indésirables de la naldémédine comprend des événements indésirables gastro-intestinaux similaires à ceux observés avec les autres antagonistes des opioïdes (en particulier douleurs abdominales, diarrhée, nausées et vomissements) ; des cas de possible syndrome de sevrage des opioïdes ont été rapportés dans le programme clinique de la naldémédine. Des perforations gastro-intestinales, y compris mortelles, ont été rapportées après le lancement. Le profil de tolérance de la naldémédine (RIZMOIC) au-delà de 1 an n'est pas connu.
- **Une amélioration de la qualité de vie n'a pas été établie en comparaison au placebo ou un autre médicament actif.**

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles :

- **mettant en évidence une quantité d'effet modeste versus placebo sans objectivation d'un retentissement sur la qualité de vie des patients et,**
- **de l'absence de donnée comparative versus les autres médicaments disponibles (naloxéol (MOVENTIG) et méthylalnaloxone (RELISTOR))**
- **et, tenant compte des limites en termes de transposabilité des résultats,**

il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de RIZMOIC (naldémédine) sur la morbidité et sur la qualité de vie. En conséquence, RIZMOIC (naldémédine) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical RIZMOIC (naldémédine) partiellement couvert par les alternatives disponibles [naloxéol (MOVENTIG) et méthylalnaloxone (RELISTOR)].

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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) 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 entraîner une diminution des doses d'antalgiques utilisées, devenant alors inadéquates pour le soulagement de la douleur, voire un arrêt du traitement opioïde. 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. Pour la prise en charge médicamenteuse de la constipation induite par les opioïdes chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au(x) laxatif(s), deux médicaments peuvent être utilisés en France :

- RELISTOR (méthylalnaloxone bromure) : chez les patients adultes ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante, cet antagoniste sélectif périphérique des récepteurs mu aux opioïdes administré par voie sous-cutanée a un SMR important (ASMR IV). Dans le 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, le SMR est faible (ASMR V).

- MOVENTIG (naloxéol par voie orale), chez les patients ayant eu une réponse insuffisante aux laxatifs. Son efficacité a été jugée modérée et son effet sur la qualité de vie n'a pas été établie : SMR faible et ASMR V.

Place de RIZMOIC (naldémédine) dans la stratégie thérapeutique :

La naldémédine (RIZMOIC) représente une alternative au naloxéol (MOVENTIG) et à la méthylalantrexone bromure (RELISTOR). Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention. Son efficacité est faible sans effet démontré sur la qualité de vie.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► 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.

► RIZMOIC (naldémédine) est un médicament à visée symptomatique.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est modéré compte tenu d'une quantité d'effet modeste et en l'absence d'impact sur la qualité de vie démontré.

► Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. paragraphe 05).

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la CIO et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire apportée au besoin identifié en raison d'un impact supplémentaire non démontré sur la morbidité (quantité d'effet faible versus placebo et absence de comparaison aux alternatives disponibles alors qu'elle était faisable) et sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et de vie,

RIZMOIC (naldémédine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RIZMOIC (naldémédine) est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 15 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la naldémédine (RIZMOIC) par rapport au placebo dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant été traités ou non préalablement par un laxatif, en termes de pourcentage de répondeurs (au moins 3 selles spontanées par semaine et une variation ≥ 1 selle spontanée par semaine par rapport à l'inclusion),

Mais :

- d'une quantité d'effet modeste sur ce critère de jugement après 3 mois de traitement en cas de CIO pour des douleurs d'origine non cancéreuse et après 2 semaines de traitement en cas de douleurs cancéreuses,
- de l'absence de démonstration d'efficacité sur la qualité de vie, autre critère de jugement clinique pertinent,
- de l'absence de donnée comparative versus les autres médicaments disponibles (naloxéol (MOVENTIG) et méthylalantrexone (RELISTOR)),

la Commission de la Transparence considère que RIZMOIC (naldémédine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge de la constipation induite par les opioïdes chez les patients adultes ayant été traités préalablement par un laxatif.

09.3 Population cible

La population cible de RIZMOIC (naldémédine) correspond aux patients adultes atteints d'une constipation induite par les opioïdes (CIO) ayant été préalablement traités par laxatifs.

Estimation :

- **chez les adultes ayant une douleur non cancéreuse, atteints de CIO et ayant une réponse inadéquate aux laxatifs**, selon l'estimation faite pour MOVENTIG (naloxéol), l'estimation de la population cible est de **178 600 patients dont 14 600 patients traités par opioïdes de palier III**. (Cf. avis du 4/11/2015 et du 2/12/2020) ;
- **chez les patients ayant une CIO en raison d'une douleur d'origine cancéreuse et ayant une réponse inadéquate aux laxatifs** :
 - o selon l'estimation faite par la Commission pour MOVENTIG (naloxéol), le nombre de patients ayant des douleurs cancéreuses et atteints d'une constipation induite par les opioïdes et ayant présenté une réponse inadéquate aux laxatifs était estimé à 50 600 patients, dont 10 600 traités par opioïdes de palier III.
 - o Selon une publication récente⁸, la proportion de la population française de plus de 15 ans traitée par opioïdes pour des douleurs chroniques cancéreuses était de 0,4 %. En extrapolant ces données à la population française (INSEE au 1^{er} janvier 2020, France métropolitaine, N = 52 688 999 d'après l'INSEE), environ 210 756 patients étaient traités par opioïdes pour des douleurs chroniques cancéreuses. Parmi eux, 0,13% prenait des opioïdes forts (palier III), soit 68 496 patients, et 0,27% des opioïdes faibles (palier II), soit 142 260 patients. D'après l'étude de Cook et al.⁹, 67% des patients sous morphine et 34% des patients sous codéine ont eu une constipation. Les pourcentages de cette étude permettent d'estimer que, suite à la prise d'opioïdes forts et d'opioïdes faibles, respectivement 45 892 et 48 369 patients étaient constipés. Parmi ces patients constipés, 84% étaient traités par laxatifs (soit 79 179 patients) dont

⁸ Chenaf, C. et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. Eur. J. Pain Lond Engl 2018 doi:10.1002/ejp.1291.

⁹ Cook, S. F. et al. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. Aliment Pharmacol Ther 2008;27 :1224-32.

un quart n'en ont pas été satisfaits. Au total, cela représente 19 795 patients atteints de cancer traités pour une constipation induite par opioïdes et présentant une réponse inadéquate aux laxatifs, dont 9 637 traités par opioïdes de palier III.

Au total, la population cible de RIZMOIC (naldémédine) serait de :

- 178 600 patients adultes ayant des douleurs d'origine non cancéreuse, atteints de CIO et ayant une réponse inadéquate aux laxatifs, dont 14 600 patients traités par opioïdes de palier III ;
- 50 600 patients adultes ayant des douleurs cancéreuses et atteints de CIO et ayant une réponse inadéquate aux laxatifs, dont 10 600 traités par opioïdes de palier III.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

- B/7 comprimés pelliculés : adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.
- **B/28 comprimés pelliculés : non adapté aux conditions de prescription** selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 07/10/2021 Date d'examen et d'adoption : 02/02/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>RIZMOIC 200 microgrammes, comprimés pelliculés</u> B/7 (CIP : 34009 302 368 4 0) B/28 (CIP : 34009 302 368 5 7)
Demandeur	SHIONOGI
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure européenne centralisée) : 18/02/2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A06AH05

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire