

TARGIN^{MC} – Douleur et constipation

FÉVRIER 2016

Marque de commerce : Targin

Dénomination commune : Oxycodone (chlorhydrate d')/naloxone (chlorhydrate de)

Fabricant : Purdue

Forme : Comprimé longue action

Teneurs : 5 mg - 2,5 mg, 10 mg - 5 mg, 20 mg - 10 mg et 40 mg - 20 mg

Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Targin^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Targin^{MC} est un agent administré par voie orale combinant la naloxone et un opioïde, en l'occurrence l'oxycodone à libération prolongée (LP). Celle-ci est indiquée « pour le soulagement des douleurs modérées à intenses chez les adultes qui nécessitent une analgésie opioïde continue pendant plusieurs jours », tandis que la naloxone est indiquée « pour le soulagement de la constipation causée par les opioïdes ». Lorsque la naloxone est administrée par voie orale, elle agit principalement sur les récepteurs périphériques de la paroi intestinale, ce qui limiterait les effets indésirables de la constipation causée par un opioïde. Les comprimés d'oxycodone LP sont déjà inscrits dans la section des médicaments d'exception des listes de médicaments, à certaines conditions. Quant à la naloxone, elle est inscrite sur la *Liste de médicaments – Établissements* sous forme injectable, mais sous cette forme, elle n'est pas recommandée pour le traitement de la constipation. Il s'agit de la deuxième évaluation de Targin^{MC} par l'INESSS.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2011 Avis de refus – Valeur thérapeutique

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la première évaluation, reposant principalement sur les études d'Ahmedzai (2012), de Löwenstein (2009), de Simpson (2008) et de Vondrackova (2008), l'INESSS a conclu que l'association oxycodone/naloxone permettait une analgésie semblable à celle de l'oxycodone LP prescrite seule. Cependant, le bienfait d'ajouter la naloxone à cet opioïde, pour contrer la constipation qu'il peut causer, a été jugé très faible. L'INESSS a déploré la faiblesse méthodologique des études précitées, particulièrement en ce qui a trait à leur validité externe. De fait, celle-ci est notamment amoindrie par le choix du comparateur pour l'évaluation de l'effet

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

sur la constipation, en l'occurrence l'administration au besoin du bisacodyl oral seul, car cette pratique n'est pas en accord avec les recommandations actuelles pour une gestion optimale de la constipation liée aux opioïdes. Pour estimer l'influence véritable de la naloxone, l'INESSS croit qu'un traitement laxatif préventif habituellement administré avec la prise d'opioïdes aurait été le comparateur adéquat. Par ailleurs, il aurait souhaité des données à plus long terme chez les personnes présentant une douleur chronique ou liée au cancer. En résumé, la preuve soumise était insuffisante pour que l'INESSS puisse reconnaître la valeur thérapeutique de l'association oxycodone/naloxone.

Parmi la documentation examinée pour les présents travaux, l'INESSS a retenu les études de Blagden (2014), d'Hesselbarth (2014) et d'Ueberall (2015).

L'essai allemand multicentrique d'Ueberall est une étude ouverte, prospective, à répartition aléatoire, avec une évaluation à l'insu des données recueillies. Elle était d'une durée de 12 semaines et 453 adultes y ont participé. Ils devaient souffrir d'une douleur lombaire chronique, non cancéreuse et d'intensité modérée à grave, en plus d'avoir besoin d'un opioïde LP puissant appartenant au niveau III de la classification de l'Organisation mondiale de la Santé. De plus, les sujets devaient avoir éprouvé un échec thérapeutique à au moins un analgésique plus faible. L'étude avait principalement pour but de comparer l'innocuité et la tolérabilité de l'association oxycodone/naloxone à celles de l'oxycodone et de la morphine dans un contexte de pratique clinique. Le soulagement de la douleur, l'état fonctionnel et la qualité de vie ont également été évalués. Plus précisément, l'essai visait à démontrer la supériorité de l'oxycodone/naloxone au regard de la constipation liée aux opioïdes et sa non-infériorité quant à l'effet analgésique, et ce, par rapport aux deux comparateurs actifs. L'ajout d'un coanalgésique, d'une thérapie analgésique de secours ou de laxatifs, de même que l'ajustement des doses de l'ensemble des médicaments, étaient à la discrétion du médecin selon l'état du patient. Les principaux résultats retenus figurent dans le tableau qui suit.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

Principaux résultats relatifs à l'association oxycodone/naloxone pour le soulagement de la douleur et de la constipation liée aux opioïdes (Ueberall 2015)

Paramètre d'évaluation (semaine 12)	Oxycodone/ naloxone n = 144	Morphine n = 158	Oxycodone/ naloxone c. morphine valeur p	Oxycodone n = 151	Oxycodone/ naloxone c. oxycodone valeur p
Principal composite ^a	22,2 %	6,3 %	p < 0,001	9,3 %	p < 0,001
Augmentation ≤ 50 % du BFI ^b	77,1 %	55,1 %	p < 0,001	58,3 %	p < 0,001
Variation à la hausse du BFI ≥ 12 ^b	44,4 %	70,3 %	p < 0,001	68,2 %	p < 0,001
Usage de laxatifs ^c	16/101 15,8 %	64/116 55,2 %	p < 0,001	47/102 46,1 %	p < 0,001
Réduction ≥ 1 selle par semaine ^d	9 %	43,7 %	p < 0,001	40,4 %	p < 0,001

a Proportion de répondants définis par les patients qui présentent la combinaison des critères suivants : a) pas d'arrêt prématurément de l'opioïde en raison d'effets indésirables, b) détérioration du *Bowel Function Index* (BFI) inférieure ou égale à 50 % par rapport à sa valeur de base et c) amélioration d'au moins 50 %, par rapport à la valeur de base, des trois paramètres suivants : *low back pain intensity index* (LBPIX), conséquences de la douleur sur les activités quotidiennes évaluées à l'aide du *modified Pain Disability Index* (mPDI) et qualité de vie évaluée à l'aide du *quality-of-life impairment by pain* (QLIP) inventory. L'évaluation repose sur une analyse en intention de traiter.

b Le BFI est un score qui permet l'appréciation par le patient de trois aspects liés à la constipation au cours des sept derniers jours. Il est mesuré à l'aide d'une échelle analogique numérique de 0 à 100 points. Une variation à la hausse d'au moins 12 points est considérée comme une aggravation de la fonction intestinale cliniquement significative.

c Proportion des patients non traités avec un laxatif au début de l'étude qui en ont reçu au cours de l'étude.

d Il s'agit de selles complètes spontanées procurant une sensation d'évacuation complète et qui n'ont pas été provoquées par des mesures pharmacologiques ou autres.

c. contre

Il s'agit d'une étude dont la qualité est jugée acceptable si l'on tient compte du fait qu'elle a été menée dans un contexte de pratique clinique. La répartition des patients selon les caractéristiques de base des groupes est bien équilibrée. On note qu'une proportion importante de participants, variant de 67 % à 73 % selon les groupes, présentait une fonction intestinale normale (BFI ≤ 28,8). Le paramètre composite principal est considéré comme intéressant, mais il n'est pas été validé; il combine les aspects de l'innocuité, de la fonction intestinale, du soulagement de la douleur et de la qualité de vie qui sont interreliés dans le suivi clinique des patients dont la douleur est traitée avec des opioïdes. Au regard de ce point d'aboutissement, l'association oxycodone/naloxone s'est avérée supérieure à l'oxycodone et à la morphine. Le même constat est valable pour l'usage des laxatifs et la détérioration de la fonction intestinale moins fréquents.

Dans son analyse, l'INESSS a soulevé les faiblesses suivantes :

- Le médicament à administrer était proposé à l'aide du système électronique responsable de la répartition aléatoire. Cependant, les médecins étaient libres de suivre sa recommandation ou de choisir l'une des deux options auquel cas le patient était exclu de l'analyse statistique des résultats. Ainsi, sur les 901 sujets admissibles, seulement 453 ont reçu le traitement suggéré par le système. Cette méthodologie entraîne un potentiel non négligeable de biais de sélection qui ne peut être corrigé par une analyse à l'aveugle des données recueillies.
- Le devis n'était pas à double insu.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le critère de non-infériorité n'était pas défini.
- L'usage des laxatifs était laissé à la discrétion de l'investigateur, sans ligne de conduite pour s'assurer d'une standardisation entre les groupes.
- La validité externe de l'étude est compromise, car le contexte clinique de cet essai ne correspond pas à la pratique québécoise en matière de gestion de la constipation liée aux opioïdes. Les laxatifs auraient dû être donnés aux sujets recevant de la morphine et de l'oxycodone, en fonction d'un protocole adéquat, afin d'avoir des groupes comparateurs appropriés, et ce, pour distinguer l'effet sur la constipation de la naloxone de celui des laxatifs.

L'essai d'Hesselbarth est une étude allemande multicentrique, prospective et observationnelle portant sur 588 patients suivis en cabinet privé. Ils présentaient de la douleur modérée à grave, d'étiologies diverses. Elle vise à comparer, dans un contexte de pratique clinique, l'association oxycodone/naloxone à d'autres opioïdes puissants notamment au regard du contrôle de la douleur et de la fonction intestinale. Les sujets pouvaient participer à l'étude si leur médecin décidait de leur prescrire pour la première fois un analgésique, ou d'en changer en raison d'un mauvais contrôle de leur douleur ou d'une intolérance à celui pris antérieurement. Trois cohortes de patients ont été définies selon le médicament pris à la première visite (visite 1) : 1) les comprimés d'oxycodone/naloxone 5 mg-2,5 mg, 10 mg-5 mg ou 20 mg-10 mg, désignés dans le présent texte sous l'appellation « oxycodone/naloxone », 2) les comprimés d'oxycodone/naloxone 40 mg-20 mg en présence d'une douleur plus intense et 3) d'autres opioïdes pour le groupe contrôle, en l'occurrence la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine ou l'oxycodone. Ces derniers étaient administrés selon les posologies recommandées dans leur monographie respective. Les patients étaient évalués à la visite 3 ayant lieu quatre à six semaines après la première. Une visite facultative (visite 2) était possible pour ceux requérant un suivi plus étroit de leur analgésie. L'usage de coanalgésiques ou de médicaments de secours, tels un opioïde à courte action ou des laxatifs, était à la discrétion du médecin. Les principaux résultats sont les suivants :

- La proportion de patients ayant reçu antérieurement un opioïde ou un analgésique, tout type confondu, était significativement beaucoup plus élevée dans le groupe recevant l'oxycodone/naloxone 40 mg-20 mg.
- Convertie en une dose équivalente de morphine, la dose moyenne quotidienne d'opioïde prise à la visite 3 par le groupe recevant l'oxycodone/naloxone, celui recevant l'oxycodone/naloxone 40 mg-20mg et le groupe contrôle était respectivement de 29,9 mg, 63,9 mg et 69,2 mg.
- L'usage de laxatifs dans les 30 jours précédant la visite 1 a été documenté chez moins de 10 % de chaque groupe.
- La réduction de l'intensité de la douleur observée entre les visites 1 et 3 était statistiquement plus importante chez les groupes recevant de l'oxycodone/naloxone que chez le groupe contrôle. Toutefois, cette supériorité n'était pas cliniquement significative.
- La variation moyenne du BFI observée entre les visites 1 et 3 était plus importante chez les groupes recevant l'oxycodone/naloxone par rapport à celle observée chez le groupe contrôle : 3,1 points pour celui-ci comparativement à -16 points avec l'oxycodone/naloxone ($p < 0,0001$) et à -9,8 points avec l'oxycodone/naloxone 40 mg-20 mg ($p = 0,0251$).

Il s'agit d'une étude à devis ouvert comportant des faiblesses méthodologiques substantielles, en particulier l'absence de double insu et un biais potentiellement important de sélection. Ses

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

résultats portent à croire que le degré d'analgésie que procure l'association oxycodone/naloxone et celui d'autres opioïdes puissants se ressemblent. Au regard des bienfaits de cette association sur le soulagement de la constipation, aucune différence cliniquement significative n'a été obtenue, entre les visites 1 et 3, chez le groupe contrôle et chez celui recevant les comprimés de 40 mg-20 mg, contrairement à celui traité avec les autres doses d'oxycodone/naloxone. Par ailleurs, lorsque l'on compare les variations moyennes du BFI observées à la visite 3 de chaque groupe, l'ampleur de la différence entre celui recevant l'oxycodone/naloxone 40 mg-20 mg et le groupe contrôle (-12,9 points) est à la limite de la valeur jugée cliniquement significative. En contrepartie, cette limite est clairement dépassée chez le groupe prenant les autres doses d'oxycodone/naloxone (-19,1 points).

L'INESSS est d'avis que l'interprétation des résultats est rendue difficile en raison des éléments suivants qui limitent leur solidité et leur portée :

- Les caractéristiques de base des groupes diffèrent de façon non négligeable, notamment en ce qui a trait à l'étiologie des douleurs, au nombre et à la nature des analgésiques déjà reçus. Il en est de même pour le BFI initial qui est plus faible dans le groupe contrôle (23,8 points) comparativement à ceux des deux autres groupes qui avoisinent 32 points. Ces disparités résultent fort possiblement des critères d'inclusion peu définis et de l'absence de répartition aléatoire. Aucune méthode d'appariement des données n'a été utilisée pour amoindrir l'hétérogénéité entre les cohortes.
- L'usage de thérapies de secours, incluant des laxatifs, était laissé à la discrétion de l'investigateur sans protocole standardisé.
- Tout comme dans l'étude d'Ueberall, le contexte clinique de cet essai ne correspond pas à la pratique québécoise en ce qui concerne l'usage des laxatifs pour le soulagement de la constipation liée aux opioïdes. D'abord, peu de patients en prenaient dans le mois précédant l'étude, en dépit du fort pourcentage de personnes traitées avec un opioïde (de 41,5 % à 87,5 % selon le groupe). Ensuite, les laxatifs auraient dû être systématiquement donnés aux sujets du groupe contrôle, en fonction d'un protocole adéquat, afin d'avoir un comparateur approprié pour bien distinguer l'effet sur la constipation de la naloxone de celui des laxatifs, ce qui n'a pas été le cas. Pour ces motifs, la validité externe de l'étude est compromise.

Au regard des données à long terme, l'étude de Blagden rapporte les résultats regroupés des phases de prolongation jusqu'à 12 mois des essais de Löwenstein (n = 265) et de Simpson (n = 322). Rappelons que ces derniers visaient principalement à évaluer l'amélioration de la constipation chez des sujets traités avec l'association oxycodone/naloxone en comparaison à des sujets prenant l'oxycodone LP. Chacun de ces essais s'est déroulé sur une période de 12 semaines auprès de personnes présentant une douleur chronique non cancéreuse, modérée à grave, nécessitant une thérapie opioïde continue et souffrant de constipation induite par celle-ci. Les participants ont tous été traités avec l'oxycodone/naloxone durant les phases de prolongation, au cours desquelles l'ajout de thérapies analgésiques de secours et de laxatifs était possible. Des 587 sujets inclus dans les deux études, 474 ont participé aux phases de prolongation, dont 399 les ont terminées. Les principaux résultats sont les suivants :

- Le BFI moyen est passé de 44,3 points au début de la phase de prolongation, à 26,5 points une semaine après, pour enfin atteindre 23,5 points au 12^e mois, chez le sous-groupe ayant reçu l'oxycodone durant la phase à double insu suivie de l'oxycodone/naloxone durant la prolongation.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Parallèlement, le BFI moyen est passé de 29,8 points à 27,5 points puis à 20,2 points, chez le sous-groupe qui a toujours reçu l'oxycodone/naloxone.
- L'efficacité analgésique s'est maintenue dans les deux sous-groupes durant les 12 mois.

L'INESSS estime que plusieurs éléments contribuent à rendre difficile l'appréciation de l'efficacité de l'oxycodone/naloxone sur la constipation causée par les opioïdes au 12^e mois, en l'occurrence :

- le caractère ouvert et non comparateur du devis;
- la possibilité d'augmenter la dose d'oxycodone entre la fin des phases à double insu et le début des phases de prolongation;
- l'absence de renseignements sur les traitements laxatifs concomitants.

Besoin de santé

Plusieurs opioïdes puissants à LP, efficaces pour le contrôle des douleurs d'intensité modérée ou grave, sont inscrits sur les listes de médicaments. Il est bien établi que la constipation est un des effets indésirables les plus incommodes pour les patients qui en reçoivent. Un large éventail de laxatifs figure également sur les listes pour son soulagement et sa prévention. Malgré cela, la constipation demeure chez plusieurs patients. Une simplification du régime médicamenteux des personnes devant prendre un opioïde puissant par l'usage de l'association oxycodone/naloxone serait une avenue intéressante, pour autant qu'elle procure une analgésie et un contrôle de la constipation au moins semblables aux traitements usuels. L'INESSS n'a pas de doute au regard de son pouvoir antalgique, mais la conception de toutes les études examinées ne permet pas de bien démontrer une équivalence entre les bienfaits de la naloxone et ceux des laxatifs, pour la gestion de la constipation liée aux opioïdes. Dans un autre ordre d'idées, il y a une tendance croissante à vouloir développer des formulations d'opioïdes avec un potentiel réduit de mauvais usage. Le risque d'abus et d'usage inapproprié avec cette classe de médicaments constitue une préoccupation. Certaines études, dont la qualité méthodologique est faible, portent à croire que la naloxone, associée à l'oxycodone, contribuerait à atténuer ces risques. Toutefois, cet élément ne saurait pallier la faiblesse de la preuve relative à l'effet de la naloxone sur la constipation, car cette dernière fait partie des indications reconnues par Santé Canada pour Targin^{MC}.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Targin^{MC} ne satisfait pas le critère de la valeur thérapeutique.

Motifs de la position unanime

- En raison des faiblesses méthodologiques des études évaluées qui influent notamment sur leur validité externe, leur résultats ne permettent pas d'apprécier avec justesse le bien-fondé d'associer la naloxone à l'oxycodone pour maintenir ou améliorer la fonction intestinale, lorsque la prise chronique d'un opioïde puissant est requise.
- On ne dispose toujours pas de comparaison entre l'oxycodone/naloxone et un opioïde puissant associé à un traitement laxatif optimal, en vue de bien évaluer la valeur thérapeutique de la naloxone dans cette association.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, et coll.** A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012;26(1):50-60.
- **Blagden M, Hafer J, Duerr H, et coll.** Long-term evaluation of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in patients with moderate-to-severe chronic pain: pooled analysis of extension phases of two Phase III trials. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(12):1792-801.
- **Hesselbarth S, Löwenstein O, Cegla T.** Effects of prolonged-release oxycodone/naloxone on pain control, bowel function and quality of life: A prospective observational study (OXN 9505). *Scandinavian J Pain* 2014;5:75-81.
- **Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et coll.** Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(4):531-43.
- **Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et coll.** Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24(12):3503-12.
- **Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH.** Safety and efficacy of oxycodone/naloxone vs. oxycodone vs. morphine for the treatment of chronic low back pain: results of a 12 week prospective, randomized, open-label blinded endpoint streamlined study with prolonged-release preparations. *Curr Med Res Opin* 2015;31(7):1413-29.
- **Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et coll.** Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008;9(12):1144-54.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).