

## **VIBERZI<sup>MC</sup> – Syndrome du côlon irritable avec diarrhée**

**FÉVRIER 2018**

**Marque de commerce :** Viberzi

**Dénomination commune :** Éluxadoline

**Fabricant :** Allergan

**Forme :** Comprimé

**Teneurs :** 75 mg et 100 mg

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

---

#### **RECOMMANDATION**

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Viberzi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D).

## **Évaluation**

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

L'éluxadoline est un modulateur des récepteurs opioïdes présentant un effet mixte d'agoniste des récepteurs mu et d'antagoniste des récepteurs delta. Son action locale sur les récepteurs opiacés du tractus gastro-intestinal vise à atténuer la motilité intestinale ainsi qu'à réduire les douleurs abdominales. L'éluxadoline est indiquée « pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec diarrhée chez les adultes ». Actuellement, aucun médicament indiqué pour le traitement de cette condition n'est inscrit aux listes. La prise en charge thérapeutique du SCI-D est symptomatique et fait appel à une approche globale individualisée incluant notamment des modifications du mode de vie et de l'alimentation, de la psychothérapie ainsi que des traitements médicamenteux. Le lopéramide et la cholestyramine, lesquels sont inscrits aux listes, peuvent être utilisés pour le traitement de la diarrhée. De plus, des antidépresseurs sont employés hors indication pour traiter la douleur abdominale. Il s'agit de la première évaluation de Viberzi<sup>MC</sup> par l'INESSS.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Parmi les publications analysées, l'étude de Lembo (2016), présentant les résultats des essais IBS-3001 et IBS-3002, a été retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Les études IBS-3001 et IBS-3002 sont des essais de phase III multicentriques, à répartition aléatoire et réalisés à double insu. Elles ont pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'éluxadoline à celles d'un placebo chez 1 282 (IBS-3001) et 1 146 (IBS-3002) adultes ayant reçu un diagnostic de SCI-D selon les critères de ROME III. Pour être admissibles, les sujets devaient notamment présenter un score de douleur abdominale moyen supérieur à 3 sur une échelle de 0 à 10 (où 0 indique aucune douleur et

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

10 la pire douleur imaginable) ainsi qu'un score de consistance des selles moyen de 5,5 ou plus sur l'échelle de Bristol allant de 1 (selle dure) à 7 (diarrhée aqueuse). Les patients ont reçu l'éluxadoline, à raison de 75 mg ou de 100 mg deux fois par jour, ou un placebo, et ce, pendant 52 semaines (IBS-3001) ou 26 semaines (IBS-3002). Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de répondants à 12 semaines et à 26 semaines. Une réponse est définie comme l'atteinte, pendant au moins 50 % des jours, d'une réduction d'au moins 30 % du score de la pire douleur abdominale par rapport à la moyenne hebdomadaire initiale, enregistré sur une échelle de 0 à 10, combinée le même jour à un score de consistance des selles inférieur à 5 sur l'échelle de Bristol. Les principaux résultats avec l'éluxadoline à la dose usuelle optimale de 100 mg, selon une population en intention de traiter, sont présentés dans le tableau suivant :

### Principaux résultats des études IBS-3001 et IBS-3002 (Lembo 2016)

Paramètre d'évaluation	IBS-3001		IBS-3002	
	Éluxadoline 100 mg (n = 427)	Placebo (n = 427)	Éluxadoline 100 mg (n = 382)	Placebo (n = 381)
Proportion de répondants à 12 semaines <sup>a</sup>	25,1 %	17,1 %	29,6 %	16,2 %
Valeur p	p = 0,004		p < 0,001	
Proportion de répondants à 26 semaines <sup>a</sup>	29,3 %	19,0 %	32,7 %	20,2 %
Valeur p	p < 0,001		p < 0,001	
Proportion de répondants – Consistance des selles à 12 semaines <sup>b</sup>	34,3 %	22,0 %	35,6 %	20,9 %
Valeur p	p < 0,001 <sup>c</sup>		p < 0,001 <sup>c</sup>	
Proportion de répondants - Réduction d'au moins 30 % de la pire douleur abdominale à 12 semaines <sup>d</sup>	43,2 %	39,6 %	51,0 %	45,3 %
Valeur p	p = 0,28 <sup>c</sup>		p = 0,11 <sup>c</sup>	

- a Patients ayant enregistré, pendant au moins 50 % des jours, une réduction dans les dernières 24 heures d'au moins 30 % du score de la pire douleur abdominale par rapport à la moyenne hebdomadaire initiale sur une échelle de 0 à 10, combinée le même jour, à un score de consistance des selles inférieur à 5 sur l'échelle de Bristol.
- b Patients ayant enregistré une réduction du score de consistance des selles sur l'échelle de Bristol jusqu'à une valeur inférieure à 5 pendant au moins 50 % des jours.
- c Données considérées exploratoires puisque ces résultats n'ont pas fait l'objet d'un ajustement du seuil de la signification statistique pour tenir compte de la multiplicité des tests effectués.
- d Patients ayant enregistré, pendant au moins 50 % des jours, une réduction dans les dernières 24 heures d'au moins 30 % du score de la pire douleur abdominale par rapport à la moyenne hebdomadaire initiale sur une échelle de 0 à 10.

Les éléments clés relevés durant l'analyse des essais sont les suivants :

- Le devis des études IBS-3001 et IBS-3002 correspond à un niveau de preuve élevé. Leur qualité méthodologique est jugée acceptable.
- Le paramètre principal est pertinent puisqu'il évalue deux composantes majeures de la maladie en s'appuyant sur les recommandations de la *Food and Drug Administration* (FDA) et de l'*European Medicines Agency* (EMA). Toutefois, les conditions rigoureuses du critère de réponse limitent son usage en pratique clinique.
- Les résultats des paramètres secondaires doivent être interprétés avec prudence puisqu'aucun ajustement du seuil de la signification statistique n'a été effectué pour contrôler l'amplification du risque alpha dû à la multiplicité des tests effectués.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Les études incluent un nombre suffisant de sujets et la répartition aléatoire est adéquate.
- Les caractéristiques de base des participants sont équilibrées entre les groupes. Toutefois, certaines informations, comme le délai depuis le diagnostic, la fréquence de l'incontinence fécale, la proportion et la répartition des patients prenant un antidépresseur ainsi que la nature des traitements antérieurs, auraient été souhaitables.
- La sévérité des symptômes des sujets est représentative de celle des patients québécois n'ayant pas répondu de façon adéquate aux traitements actuels, et qui seraient dirigés vers un médecin spécialiste.
- Le pourcentage de répondants observé avec le placebo pour les différents paramètres d'évaluation est considéré comme élevé, mais il s'agit d'une situation habituelle dans les études portant sur le syndrome du côlon irritable.
- Faute de comparateur actif, les bénéfices que l'éluxadoline apporte par rapport aux autres traitements disponibles ne peuvent être appréciés.

Une plus grande proportion de patients ayant reçu l'éluxadoline, comparativement au placebo, a rapporté une amélioration significative sur le paramètre principal composite à 12 semaines et à 26 semaines. Toutefois, l'ampleur du bénéfice obtenu est difficilement appréciable en l'absence d'un seuil de signification clinique établi. Moins d'un tiers des patients ont présenté une réponse à l'éluxadoline quel que soit le moment de l'évaluation. D'après les résultats individuels de chacune des composantes du paramètre principal, il semble que l'effet de l'éluxadoline soit plus manifeste sur les symptômes de la diarrhée que sur la douleur abdominale, qui est liée à la gravité du syndrome. Selon les données groupées (IBS-3001, IBS-3002), autant le groupe traité par l'éluxadoline que le groupe placebo a connu une amélioration significative du score de qualité de vie par rapport à leur valeur initiale respective selon le questionnaire *Irritable Bowel Syndrome Quality Of Life* (IBS-QOL). Par contre, l'amélioration de la qualité de vie des patients traités par l'éluxadoline, par rapport à ceux ayant reçu le placebo, n'atteint pas le seuil de signification clinique de 14 points sur le questionnaire IBS-QOL. Aucune différence significative des épisodes d'incontinence fécale n'a été observée entre les groupes. Les bénéfices cliniques que l'éluxadoline procure sont donc jugés modestes.

Une réanalyse des données groupées des deux essais a été effectuée en modifiant le taux de réduction de la pire douleur abdominale pour des valeurs plus strictes ( $\geq 40\%$  et  $\geq 50\%$ ). Une plus grande proportion de patients ayant reçu l'éluxadoline, comparativement au placebo, a présenté une réduction du score de la pire douleur abdominale après 12 semaines de traitement, en appliquant cette modification. Par contre, en raison de la nature exploratoire de cette analyse, les données sont empreintes d'une grande incertitude. Ainsi, l'INESSS ne peut en retenir les résultats pour juger de l'ampleur de l'effet de l'éluxadoline sur la douleur abdominale.

### **Innocuité**

Les résultats groupés des études IBS-3001 et IBS-3002 montrent que l'incidence des effets indésirables est similaire entre les groupes. La constipation (8%), la nausée (7,7%) et les douleurs abdominales (6,5%) sont survenues plus fréquemment avec l'éluxadoline qu'avec le placebo (2,5%, 5,1% et 4,1%, respectivement).

L'incidence de pancréatite et de spasme du sphincter d'Oddi a retenu l'attention de l'INESSS. En effet, au cours des essais, le comité externe révisant les événements indésirables a relevé neuf événements

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

liés au spasme du sphincter d'Oddi et cinq cas de pancréatite. Tous les cas de spasmes du sphincter d'Oddi sont survenus chez des patients ayant subi une ablation de la vésicule biliaire. Depuis la commercialisation de l'éluxadoline aux États-Unis en mai 2015 jusqu'en février 2017, la FDA a répertorié 120 événements graves de pancréatite, dont 66 ont nécessité une hospitalisation, desquels 2 patients sont décédés.

### **Besoin de santé**

En raison de la nature multifactorielle de la maladie et de la variabilité interindividuelle importante des manifestations cliniques, la prise en charge du SCI-D est complexe et doit faire appel à une approche globale et individualisée. Bien qu'il existe plusieurs options thérapeutiques, leur effet est généralement modeste et les patients nécessitent souvent une combinaison de traitements visant à rendre les symptômes tolérables et à retrouver un niveau fonctionnel acceptable. Il existe donc un besoin de santé jugé important chez les patients atteints du SCI-D. La nouveauté inhérente à l'éluxadoline est son mécanisme d'action visant à atténuer la motilité gastro-intestinale ainsi que les douleurs abdominales. L'INESSS juge que les données actuelles ne permettent pas de croire que l'éluxadoline comblerait le besoin de santé important.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription qui se sont prévalus de leur droit de vote sont majoritairement d'avis que l'éluxadoline ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du SCI-D.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### Motifs de la position majoritaire

- Moins d'un tiers des patients ont présenté une réponse à l'éluxadoline, laquelle combine une diminution de la douleur abdominale et une amélioration de la consistance des selles à 12 semaines et 26 semaines. De plus, l'ampleur de l'effet par rapport au placebo n'apparaît pas cliniquement significative.
- L'éluxadoline semble avoir un effet plus important sur la consistance des selles que sur la douleur abdominale, qui est liée à la gravité du syndrome.
- L'amélioration du score de qualité de vie selon le questionnaire IBS-QOL procurée par l'éluxadoline, par rapport au placebo, n'atteint pas le seuil de signification clinique.
- L'éluxadoline est généralement bien tolérée; les précautions d'utilisation atténuant le risque de pancréatite sont bien définies.
- Les données actuellement disponibles ne permettent pas de croire que l'éluxadoline comblerait le besoin de santé, jugé important, des patients atteints de SCI-D.

#### Motifs de la position minoritaire

- Une plus grande proportion de patients ayant reçu l'éluxadoline a présenté une réponse, comparativement au placebo, selon le paramètre principal composite, tant à la semaine 12 qu'à la semaine 26. L'ampleur du bénéfice est modeste.
- Les conditions rigoureuses du critère de réponse au paramètre principal pourraient avoir minimisé l'effet du traitement.
- Il existe actuellement un besoin de santé jugé important dans le traitement du SCI-D. L'éluxadoline pourrait le combler partiellement, notamment chez les patients dont les symptômes ne sont pas soulagés adéquatement avec les traitements actuels incluant le lopéramide.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et coll.** Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med* 2016;374(3):242-53.
- **Food and Drug Administration.** FDA Drug Safety Communication: FDA warns about increased risk of serious pancreatitis with irritable bowel drug Viberzi (eluxadoline) in patients without a gallbladder. [Page consultée le 5 septembre 2017 : <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm546154.htm>]

*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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).