

TARGIN^{MC} – Douleur et constipation

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Targin

Dénomination commune : Oxycodone/naloxone

Fabricant : Purdue

Forme : Comprimé longue action

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

Avis de refus – Valeur thérapeutique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Targin^{MC} est le premier agent combinant un opioïde et la naloxone par voie orale. L'oxycodone 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, limitant les effets indésirables de la constipation causée par l'opioïde. Les comprimés d'oxycodone à longue action sont déjà inscrits sur les listes de médicaments. La naloxone injectable est inscrite sur la *Liste de médicaments - Établissements*. Il s'agit de la première évaluation de Targin^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, celles de Vondrackova (2008), de Simpson (2008) et de Löwenstein (2009) ont été retenues pour l'appréciation de la valeur thérapeutique. Une étude non publiée s'ajoute à l'évaluation.

L'étude de Vondrackova est un essai clinique contrôlé mené chez des sujets souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses modérées ou graves nécessitant une thérapie opiacée continue pendant 12 semaines. Elle vise principalement à comparer l'efficacité analgésique de l'association oxycodone/naloxone à celle du placebo et à celle de l'oxycodone à libération prolongée (oxycodone LP) sans naloxone. Cette comparaison est faite en mesurant le délai entre la prise initiale du médicament et la récurrence de la douleur selon une échelle analogique et la prise totale des entredoses d'analgésiques. Les principaux résultats sont les suivants :

- le délai avant l'apparition des douleurs est prolongé chez les sujets recevant l'association oxycodone/naloxone par rapport à ceux recevant le placebo, pour un rapport des risques instantanés (RRI, *hazard ratio*) de 0,58 (IC95 % : 0,46 à 0,74);
- le délai avant l'apparition des douleurs n'est pas différent chez les personnes recevant l'association oxycodone/naloxone et chez celles recevant l'oxycodone LP seule, pour un RRI de 1,06 (IC95 % : 0,81 à 1,39).

Il s'agit d'une étude d'une bonne qualité méthodologique. Ses résultats confirment que l'analgésie n'est pas modifiée par l'ajout de la naloxone lors du soulagement des douleurs chroniques non cancéreuses.

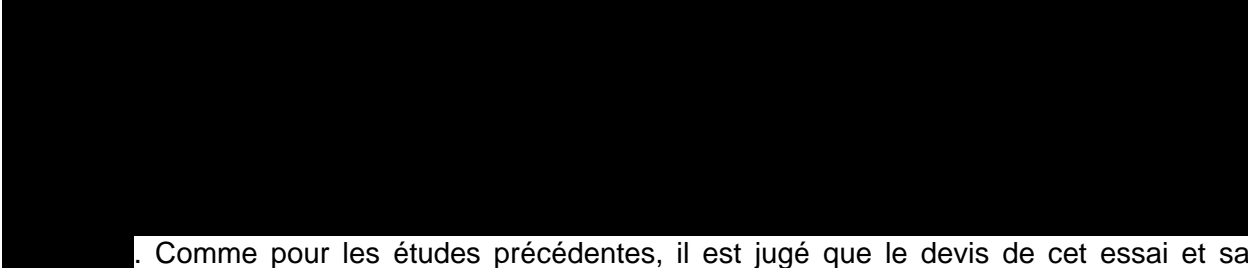
Les deux autres essais (Simpson et Löwenstein) visent principalement à évaluer l'amélioration de la constipation chez des sujets traités avec l'association oxycodone/naloxone en

comparaison à des sujets prenant l'oxycodone LP sans naloxone. Chacun de ces essais s'est déroulé sur une période de 12 semaines auprès de personnes présentant une douleur chronique non cancéreuse modérée ou grave nécessitant une thérapie opiacée continue et souffrant de constipation associée aux opioïdes. L'oxycodone LP est administrée à des doses quotidiennes situées entre 20 mg et 50 mg (Simpson) et entre 60 mg et 80 mg (Löwenstein). L'objectif principal consiste en l'amélioration du score BFI (*Bowel Function Index*) à la quatrième semaine. Il s'agit d'une appréciation de la part du patient, à l'aide d'une échelle analogique numérique allant de 0 à 100, de 3 aspects liés à la constipation au cours des 7 derniers jours. Un changement du score BFI de plus de 12 points est considéré comme cliniquement significatif. Les principaux résultats sont les suivants :

- selon les résultats d'une analyse d'un modèle mixte par mesures répétées, la différence dans les scores moyens du BFI s'est révélée statistiquement significative en faveur de l'association oxycodone/naloxone comparativement à l'oxycodone LP seule pendant les quatre premières semaines (Simpson : -15,2; IC95 % : -18,2 à -12,2; Löwenstein : -14,9; IC95 % : -17,9 à -11,9; $p < 0,0001$ dans les deux essais) et s'est maintenue à 12 semaines;
- l'association oxycodone/naloxone améliore de façon cliniquement significative le score BFI moyen comparativement à la valeur de base. Les résultats des deux études montrent à la quatrième semaine une réduction du score moyen d'environ 27 points dans le groupe recevant l'association oxycodone/naloxone alors qu'elle est d'environ 10 points dans le groupe recevant l'oxycodone LP seule et s'est maintenue à 12 semaines;
- les sujets du groupe oxycodone/naloxone ont eu recours au traitement laxatif avec bisacodyl en prenant en moyenne [REDACTED] de 5 mg au cours des quatre premières semaines contre [REDACTED] dans le groupe oxycodone LP seule;
- l'association oxycodone/naloxone procure une analgésie équivalente à celle de l'oxycodone LP selon l'échelle d'intensité de la douleur *Pain Intensity Scale* et selon le nombre d'entredoses d'analgésiques administrées;
- mis à part la constipation, les effets indésirables de l'association oxycodone/naloxone sont semblables à ceux observés avec l'oxycodone LP seule; l'association avec la naloxone orale n'est pas associée à des signes de sevrage.

Il s'agit d'études de courte durée ayant des failles méthodologiques, dont un pourcentage élevé d'abandons. Le devis de recherche utilisé et les sujets sélectionnés limitent la portée des résultats. De fait, ces derniers sont principalement atteints d'ostéoarthrose ou de douleur neuropathique. Avant l'entrée dans les études, ils présentent un score BFI moyen de plus de 61, ce qui indique une fonction intestinale altérée. Dans l'essai de Löwenstein, les sujets inclus doivent présenter moins de trois selles spontanées et complètes par semaine. Dans la publication de Simpson, ce critère n'est pas précisé, mais les sujets ont en moyenne une selle spontanée et complète par semaine. L'usage préalable de laxatifs n'est pas explicité, mais il doit avoir cessé avant la répartition aléatoire. Seul le bisacodyl par voie orale est permis au besoin pour gérer la constipation (absence de selles après 48 heures); ces conditions diffèrent des situations cliniques réelles. Il aurait été souhaitable de considérer le bénéfice de l'association oxycodone/naloxone sur la constipation en comparaison avec un traitement préventif habituellement administré avec la prise d'opioïdes.

Un essai clinique non publié a été analysé concernant l'usage de l'association oxycodone/naloxone [REDACTED] chez les personnes souffrant d'une douleur [REDACTED]. Cet essai se déroule [REDACTED].



. Comme pour les études précédentes, il est jugé que le devis de cet essai et sa courte durée ne permettent pas de déterminer la valeur thérapeutique de l'association oxycodone/naloxone chez cette population. De plus, les résultats sont jugés non cliniquement significatifs.

Somme toute, le traitement avec l'association oxycodone/naloxone est bien toléré à des doses allant jusqu'à 80 mg par jour de l'opioïde. Jusqu'à cette dose, aucune réaction de sevrage n'a été observée. Cependant, le risque à des doses plus élevées ne peut être écarté. Il est jugé que le traitement préventif de la constipation dans les essais est non optimal et ne reflète pas les pratiques cliniques. Ainsi, le choix du bisacodyl oral seul et son administration au besoin seulement ne sont pas en accord avec les recommandations actuelles pour une gestion optimale de la constipation liée aux opioïdes. L'INESSS aurait souhaité connaître le bénéfice véritable de l'ajout de la naloxone à l'oxycodone LP sur la constipation en comparaison avec un traitement préventif habituellement administré avec la prise d'opioïdes. Il aurait souhaité également des données à plus long terme chez les personnes présentant une douleur chronique ainsi que chez celles ayant une douleur liée au cancer.

En conclusion, l'association oxycodone/naloxone permet une analgésie comparable à celle de l'oxycodone LP seule. Cependant le bénéfice d'ajouter la naloxone à l'oxycodone LP sur la constipation n'est pas démontré à la satisfaction de l'INESSS. Par conséquent, considérant l'effet modeste sur l'amélioration de la constipation, la faiblesse méthodologique des études, particulièrement en ce qui a trait au pourcentage d'abandons élevé, au choix des comparateurs et à la faible validité externe due au traitement inadéquat contre la constipation, l'INESSS juge que les données sont insuffisantes pour reconnaître la valeur thérapeutique de Targin^{MC}.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Targin^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **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.
- **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.