

CONSTELLA^{MC} – Traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation

OCTOBRE 2015

Marque de commerce : Constella
Dénomination commune : Linaclotide
Fabricant : Actavis
Forme : Capsule
Teneur : 290 mcg

Avis de refus d'inscription aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le linaclotide est le premier agent de la classe des agonistes de la guanylate-cyclase de type C (GC-C). Il s'agit d'un peptide très faiblement absorbé au niveau intestinal. L'activation de la GC-C stimule la synthèse de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) qui elle-même favorise celle de chlorure et de bicarbonate, ce qui a pour effet d'accroître la quantité de fluides dans la lumière intestinale. L'augmentation de la GMPc pourrait également réduire l'hyperalgésie viscérale. Constella^{MC} est notamment indiqué « pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) chez les adultes ». Actuellement, aucun médicament indiqué pour le traitement de cette condition n'est inscrit aux listes. La prise en charge thérapeutique actuelle du SCI-C est symptomatique. Le traitement de la constipation repose principalement sur les agents de charge (psyllium) et les laxatifs osmotiques (polyéthylène glycol, lactulose, hydroxyde de magnésium). Des antispasmodiques intestinaux non inscrits sur les listes de médicaments sont utilisés pour la prise en charge de la douleur abdominale épisodique. La douleur abdominale chronique et invalidante peut justifier l'utilisation hors indication d'antidépresseurs inscrits à la section régulière des listes de médicaments. Il s'agit de la première évaluation de Constella^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études de Rao (2012) et de Chey (2012) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Concernant les conséquences sur la qualité de vie, l'abrégié de Carson (2011) ainsi que des données non publiées ont été analysés.

L'étude de Rao est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé à double insu et en groupes parallèles. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du linaclotide administré à raison de 290 mcg une fois par jour par rapport à celles d'un placebo chez 800 patients souffrant du SCI-C pendant une période de traitement de 12 semaines suivie d'une période de retrait de 4 semaines. Les paramètres d'évaluation sont fondés sur la réponse hebdomadaire au traitement des patients. La réponse selon le paramètre de la Food and Drug Administration (FDA) se définit comme une réduction d'au moins 30 % de la pire douleur abdominale et une augmentation d'au moins une émission fécale spontanée et complète (EFSC) par semaine pendant au moins 6 des 12 semaines de traitement (FDA 2012). La réponse hebdomadaire des patients définie comme une réduction d'au moins 30 % de la douleur abdominale combinée ou

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).

non à l'atteinte d'au moins 3 EFSC hebdomadaires avec une augmentation d'au moins 1 EFSC par semaine pendant 9 des 12 semaines a également été évaluée. L'étude de Chey est un essai multicentrique, à répartition aléatoire, réalisé à double insu et en groupes parallèles. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du linaclotide administré à raison de 290 mcg une fois par jour par rapport à celles d'un placebo chez 804 patients souffrant de SCI-C pendant une période de traitement de 26 semaines. La méthodologie et le devis d'étude sont très similaires à ceux de l'étude de Rao et les paramètres évalués sont identiques. Les principaux résultats à 12 semaines, en intention de traiter, sont les suivants.

Principaux résultats d'efficacité du linaclotide pour le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) (Rao 2012 et Chey 2012)

Paramètre d'évaluation	Rao 2012		Chey 2012	
	Linaclotide n = 405	Placebo n = 395	Linaclotide n = 401	Placebo n = 403
PARAMÈTRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL				
Proportion de patients répondants selon le paramètre de la FDA ^a	33,6 %	21,0 %	33,7 %	13,9 %
RC (IC 95%) ^b	1,9 (1,4 à 2,7)		n.d.	
Valeur p	p < 0,0001		p < 0,0001	
Proportion de patients répondants – douleur abdominale ^c	34,3 %	27,1 %	38,9 %	19,6 %
RC (IC 95%) ^b	1,4 (1,0 à 1,9)		n.d.	
Valeur p	p = 0,0262		p < 0,0001	
Proportion de patients répondants – fonction intestinale ^d	19,5 %	6,3 %	18,0 %	5,0 %
RC (IC 95%) ^b	3,7 (2,3 à 5,9)		n.d.	
Valeur p	p < 0,0001		p < 0,0001	
Proportion de patients répondants – paramètre combiné ^e	12,1 %	5,1 %	12,7 %	3,0 %
RC (IC 95%) ^b	2,6 (1,5 à 4,5)		n.d.	
Valeur p	p = 0,0004		p < 0,0001	

a Un patient est considéré comme répondant selon le paramètre de la FDA s'il connaît une réduction d'au moins 30 % de la douleur abdominale et une augmentation d'au moins une émission fécale spontanée et complète (EFSC) par semaine pendant au moins 6 des 12 semaines de traitement.

b Rapport de cotes (*odds ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

c Proportion de patients ayant eu une réduction de 30 % ou plus de la pire douleur abdominale par rapport au début de l'étude pendant au moins 9 des 12 semaines de traitement

d Proportion de patients ayant eu au moins 3 émissions fécales spontanées et complètes (EFSC) par semaine ainsi qu'une augmentation d'au moins 1 EFSC hebdomadaire par rapport au début de l'étude pendant au moins 9 des 12 semaines

e Proportion de patients ayant répondu aux paramètres mentionnés dans les notes c et d ci-dessus

n.d. Non disponible

Les résultats de cette étude démontrent également que :

- Le groupe traité par le linaclotide a connu une réduction de la sensation d'inconfort abdominal, des crampes abdominales, de la sensation de plénitude et de la gravité de la constipation par rapport au début de l'étude ainsi que par rapport au placebo.
- L'efficacité du linaclotide se maintient jusqu'à 26 semaines de traitement.
- L'arrêt du linaclotide s'accompagne d'un retour des symptômes ressentis au départ sans toutefois que ces derniers s'aggravent. À la fin de la période de traitement, 52 % des

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).

patients ayant reçu le linaclotide se sont dits très satisfaits ou plutôt satisfaits de leur traitement contre 23 % des patients ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$).

- Les diarrhées, les flatulences et les douleurs abdominales sont les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les sujets du groupe linaclotide. Ils étaient de gravité faible à modérée. Les diarrhées ont causé l'arrêt du traitement chez environ 5 % des patients ayant reçu le linaclotide.
- Les données jusqu'à 26 semaines confirment le caractère acceptable du profil d'innocuité du linaclotide.

La méthodologie de ces études est adéquate. Toutefois, elles comportent plusieurs limites :

- Le délai depuis le diagnostic de SCI-C, les traitements antérieurs, la nature et la répartition des traitements concomitants reçus au cours de l'étude ne sont pas précisés.
- La proportion de patients ayant obtenu une réduction plus importante de la douleur que l'exigence du paramètre de la FDA (de 40 % ou 50 % par exemple) n'est pas précisée. En raison du fait que la réduction de la douleur de 30 % n'est pas validée comme seuil cliniquement significatif (FDA 2012), ces données auraient permis de mieux juger de l'ampleur de l'effet du linaclotide sur la douleur.
- L'absence de comparateur actif fait en sorte qu'il est difficile d'apprécier les bénéfices procurés par le linaclotide par rapport aux autres traitements disponibles.
- L'horizon temporel de 26 semaines des données disponibles est relativement court considérant la chronicité par laquelle se caractérise habituellement le SCI-C.

Les données cliniques évaluées permettent de conclure que le linaclotide est supérieur au placebo pour l'amélioration des symptômes incommodants du SCI-C. Un tiers des patients répondent au traitement selon le critère de la FDA. L'ampleur de l'effet du linaclotide semble être plus importante sur les symptômes de la constipation que sur la douleur abdominale, qui est liée à la gravité du syndrome. Les bénéfices cliniques observés sont donc d'ampleur modeste. Bien qu'une comparaison avec un comparateur actif eut été souhaitable, de l'avis des experts, l'utilisation d'un placebo est acceptable puisque les traitements actuellement utilisés apportent peu de soulagement satisfaisant. Les données jusqu'à 26 semaines confirment le caractère acceptable du profil d'innocuité du linaclotide.

Les données publiées dans l'abrégé de Carson rapportent les données de qualité de vie regroupées des deux études principales recueillies grâce au questionnaire sur la qualité de vie liée au syndrome du côlon irritable (IBS-QOL), un outil validé pour cette indication de traitement. Les patients ayant reçu le linaclotide ont obtenu une plus grande amélioration du score global que ceux du groupe placebo (17,5 c. 13,1; $p < 0,0001$). La variation moyenne du score global considérée comme cliniquement significative à ce questionnaire correspond à une différence de 14 points par rapport au score de départ (Drossman 2000). Une amélioration statistiquement significative du score de qualité de vie en faveur du groupe linaclotide par rapport au groupe placebo a été mesurée pour 7 des 8 sous-échelles du questionnaire. Toutefois, la différence n'était pas statistiquement significative pour la sous-échelle évaluant l'interférence avec les activités (12,8 c. 11,3; $p = 0,0747$). Or, l'objectif recherché lors de la mise en place d'une thérapie chez un patient souffrant de SCI réside dans l'amélioration de sa capacité à réaliser ses activités quotidiennes et professionnelles. L'amélioration observée du score global à l'IBS-QOL par rapport à celle du placebo est toutefois jugée modeste. En raison de sa nature, cet abrégé comporte des données parcellaires dont le contenu et l'analyse n'ont pas fait l'objet

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).

d'une révision par les pairs. Le nombre important de données manquantes limite également la portée de ses résultats.

Des données de qualité de vie non publiées recueillies grâce à l'*EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire 5L (EQ-5D)* ont été demandées au fabricant et analysées. Ces dernières montrent une différence statistiquement significative du score d'EQ-5D pour le groupe ayant reçu le linaclotide par rapport au groupe ayant reçu le placebo. La différence dans la variation du score entre les deux groupes n'atteint toutefois pas le seuil de signification clinique généralement accepté (Walters 2005). De l'avis d'experts, les différences observées pour l'EQ-5D sont d'une ampleur modeste et ne peuvent être qualifiées de significatives sur le plan clinique.

Besoin de santé

L'adoption d'une alimentation et d'un mode de vie adapté (exercice, sommeil, etc.) ainsi que les traitements disponibles, soit les laxatifs et les antispasmodiques intestinaux, permettent de soulager bon nombre de patients souffrant de symptômes légers du SCI-C. Les antidépresseurs permettent d'atténuer la douleur des patients atteints de SCI-C modéré à grave, dont le fonctionnement et la qualité de vie se trouvent altérés. Toutefois, ces traitements s'avèrent décevants pour certains patients. De plus, en soulageant l'un des symptômes du SCI-C, ils peuvent avoir pour effet d'en accentuer d'autres. En effet, les laxatifs soulagent les symptômes de la constipation, mais peuvent provoquer ballonnements, douleur abdominale et flatulences. Les antispasmodiques et les antidépresseurs soulagent la douleur, mais peuvent aggraver la constipation. Ainsi, il existe actuellement un besoin de santé jugé important dans le traitement du SCI-C pour les patients répondant mal aux traitements disponibles et dont le fonctionnement social, professionnel et la qualité de vie sont affectés.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) sont majoritairement d'avis que le linaclotide satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement du SCI-C.

Motifs de la position majoritaire

- Les données cliniques évaluées permettent de conclure que le linaclotide est supérieur au placebo pour l'amélioration des symptômes incommodes du SCI-C. Ces bénéfices sont jugés d'ampleur modeste.
- L'efficacité du linaclotide se maintient jusqu'à 26 semaines de traitement.
- À la fin de la période de traitement, 52 % des patients ayant reçu le linaclotide se sont dits très satisfaits ou plutôt satisfaits de leur traitement contre 23 % des patients ayant reçu le placebo ($p < 0,0001$).
- De l'avis d'experts, l'ampleur de l'amélioration de la qualité de vie procurée par le linaclotide par rapport au placebo est cliniquement modeste.
- Les données jusqu'à 26 semaines confirment le caractère acceptable du profil d'innocuité du linaclotide.
- Il existe actuellement un besoin de santé jugé important dans le traitement du SCI-C pour les patients répondant mal aux traitements disponibles et dont le fonctionnement social, professionnel et la qualité de vie sont affectés.

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).

Motifs de la position minoritaire

- Bien que la qualité méthodologique des études pivots soit adéquate, elle présente certaines limites importantes.
- Seuls le tiers des patients répondent au traitement selon le critère de la FDA.
- L'ampleur de l'effet du linaclotide semble être plus importante sur les symptômes de la constipation que sur la douleur abdominale, qui est reliée à la gravité du syndrome.
- De l'avis d'experts, l'ampleur de l'amélioration de la qualité de vie procurée par le linaclotide par rapport au placebo est cliniquement modeste.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût de traitement mensuel avec le linaclotide administré à raison d'une capsule de 290 mcg par jour est de 159 \$. Il est supérieur à celui des médicaments inscrits sur les listes pour la prise en charge de la constipation liée à une condition médicale tels que l'hydroxyde de magnésium (entre 4 \$ et 9 \$), le lactulose (entre 7 \$ et 26 \$) et le polyéthylène glycol (13 \$ à 25 \$). Il est également supérieur à celui des médicaments inscrits et utilisés pour la prise en charge de la douleur chronique associée au SCI-C, tels la paroxétine (entre 14 \$ et 50 \$), l'amitriptyline (entre 1 \$ et 7 \$), la nortriptyline (entre 3 \$ et 18 \$) et le citalopram (7 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude coût-utilité non publiée est évaluée. Elle estime le ratio différentiel entre le linaclotide et le placebo chez des patients adultes atteints du SCI-C. L'INESSS ne retient pas les conclusions de cette analyse, puisque la différence observée dans le score EQ-5D, utilisé pour dériver les mesures d'utilité, entre le linaclotide et le placebo n'est pas jugée cliniquement significative. De surcroît, l'ampleur de l'effet sur la qualité de vie entre les répondants et les non répondants, tels que définis selon le paramètre de la FDA, est difficilement appréciable et repose sur des données internes. Ainsi, les gains d'utilité modélisés ne peuvent être considérés. Compte tenu de ce dernier aspect, l'INESSS n'est pas en mesure d'apprécier l'efficacité du linaclotide comparativement au placebo dans le traitement du SCI-C.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Outre les considérations avancées dans la section traitant du besoin de santé, certains autres éléments d'information ont été considérés.

Le SCI-C est une cause fréquente de consultations médicales et est associé à un fardeau important en termes d'utilisation des ressources de santé. Ce syndrome constitue également une cause fréquente d'absentéisme professionnel et académique et peut nuire de façon importante à la productivité et à la qualité de vie des patients. Il est attendu que l'amélioration des symptômes du SCI-C procure une amélioration de la qualité de vie des patients ainsi que de leur fonctionnement social et professionnel.

Les données de qualité de vie analysées semblent toutefois montrer que le linaclotide améliore de façon modeste la qualité de vie des patients l'ayant reçu. De plus, son effet sur l'altération des activités engendrée par les symptômes du SCI-C ne se distingue pas de celui du placebo. Les résultats d'analyses post-hoc portant sur les réponses des patients inclus dans les études

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).

de Rao et Chey au questionnaire évaluant la productivité au travail et l'altération des activités des patients souffrant de SCI-C (WPAI :IBS-C) ont été consultés (Buono 2014). Ces derniers laissent croire à une absence de différence entre le linaclotide et le placebo pour l'absentéisme au travail. Une différence statistiquement significative pour l'effet sur l'altération des activités quotidiennes, sur le présentéisme et sur la perte de productivité globale est observée, mais l'ampleur de l'effet est cliniquement modeste. En outre, les résultats sont basés sur des analyses post-hoc, ce qui limite leur portée.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont majoritairement d'avis que le linaclotide ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments pour le traitement du SCI-C. En conséquence, en tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Constella^{MC} sur les listes de médicaments.

Motifs de la position majoritaire :

- Les données cliniques évaluées permettent de conclure que le linaclotide est supérieur au placebo pour l'amélioration des symptômes incommodants du SCI-C. Ces bénéfices sont jugés d'ampleur modeste.
- L'efficacité du linaclotide se maintient jusqu'à 26 semaines de traitement.
- Les données jusqu'à 26 semaines confirment le caractère acceptable du profil d'innocuité du linaclotide.
- Il existe actuellement un besoin de santé jugé important dans le traitement du SCI-C pour les patients répondant mal aux traitements disponibles et dont le fonctionnement social, professionnel et la qualité de vie sont affectés.
- De l'avis d'experts, l'ampleur de l'amélioration de la qualité de vie procurée par le linaclotide par rapport au placebo est cliniquement modeste.
- Le coût mensuel du linaclotide est nettement supérieur à celui des médicaments inscrits sur les listes pour le traitement de la constipation chronique liée à une condition médicale ou utilisés pour le traitement de la douleur reliée au SCI-C.
- Compte tenu du fait que les différences observées pour le score EQ-5D, utilisé pour dériver les mesures d'utilité, ne sont pas cliniquement significatives, les conclusions de l'analyse coût-utilité ne peuvent être retenues. Ainsi, l'INESSS ne dispose pas des données nécessaires pour juger de l'efficience du linaclotide chez une population atteinte du SCI-C.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Buono JL, Tourkodimitris S, Sarocco P et coll.** Impact of linaclotide treatment on work productivity and activity impairment in adults with irritable bowel syndrome with constipation: results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Am Health Drug Benefits*. 2014; 7(5):289-97.
- **Carson R., Tourkodimitris S., Lewis BE.** Effect of linaclotide on quality of life in adults with irritable bowel syndrome with constipation: pooled results from two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Gastroenterology* 2011, 140(5), S-51.
- **Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ et coll.** Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(11):1702-12.

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).

- **Drossman DA, Patrick DL, Whitehead WE et coll.** Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol.* 2000 95(4):999-1007.
- **Food and drug administration.** Guidance for Industry Irritable Bowel Syndrome — Clinical Evaluation of Drugs for Treatment. [En ligne. Page consultée le 15 mai 2015]: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM205269.pdf
- **Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ et coll.** A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(11):1714-24.
- **Walters SJ, Brazier JE.** Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005;14(6):1523-32.

Des 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).