

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

ÉLUXADOLINE (VIBERZI)

(Allergan Pharma)

Indication : Le traitement du syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D) chez les adultes.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale (passages caviardés)
Date de publication :	Septembre 2018
Longueur du rapport :	11 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Éluxadoline (Viberzi)
Indication	Le traitement du syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D) chez les adultes.
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Comprimés oraux de 75 mg et de 100 mg
Date de l'avis de conformité	26 janvier 2017
Fabricant	Allergan Pharma

Sommaire

Introduction

Le syndrome du côlon irritable (SCI) est un trouble de la fonction intestinale chronique associé à des changements à la consistance des selles et aux habitudes de défécation, et à des symptômes de douleur ou de malaise abdominaux et de ballonnement. Selon la consistance des selles prédominante, un diagnostic de SCI peut être catégorisé comme ayant une prédominance de diarrhée (SCI-D), une prédominance de constipation (SCI-C) ou des selles mixtes. Le SCI-D est principalement caractérisé par des selles molles. Une fréquence anormale de défécation (plus de deux selles par jour) est également courante. Le diagnostic du SCI se fonde sur l'exclusion de certaines maladies organiques et sur la présence de symptômes de douleur associés à un changement des habitudes de défécation et de la consistance des selles, conformément aux critères diagnostiques de Rome. Au Canada, 5,7 % de la population serait atteinte du SCI, dont 35 % du sous-type SCI-D. Le traitement du SCI-D consiste en une approche graduelle de changements au régime alimentaire et au mode de vie, une thérapie comportementale et psychologique, et un traitement pharmacologique, qui comprend souvent des antidiarrhéiques, des antispasmodiques et des antidépresseurs, mais aucun de ces médicaments n'est autorisé par Santé Canada dans le traitement du SCI-D.

L'éluxadoline (Viberzi) a un effet mixte d'agoniste des récepteurs opioïdes mu et d'antagoniste des récepteurs opioïdes delta. Elle est indiquée dans le traitement du SCI-D chez les patients adultes et la dose autorisée par Santé Canada est de 100 mg par voie orale deux fois par jour. Une dose réduite de 75 mg est recommandée chez les patients gériatriques ou les patients qui ne tolèrent pas la dose de 100 mg. Les événements indésirables rares, mais graves rapportés dans la monographie du produit sont les spasmes du sphincter d'Oddi et la pancréatite.

L'objectif de cet examen est d'effectuer une revue systématique des effets bénéfiques et nuisibles de l'éluxadoline dans le traitement du SCI-D chez les adultes.

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS porte sur deux essais de phase III menés en double insu, à répartition aléatoire, contrôlés par placebo et à groupes parallèles (IBS-3001 et IBS-3002). Les patients atteints du SCI-D (diagnostiqué conformément aux critères de Rome III) ont été répartis aléatoirement (N = 1 281, IBS-3001; N = 1 146, IBS-3002) selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir 75 mg d'éluxadoline deux fois par jour, 100 mg d'éluxadoline deux fois par jour ou un placebo. Le critère d'évaluation principal des deux essais est le résultat composé du score du pire épisode

de douleur abdominale et de la consistance des selles durant une période de 12 semaines (semaines 1 à 12) (exigence du critère d'évaluation de la FDA) ou de 26 semaines (semaines 1 à 26) (exigence du critère d'évaluation de l'Agence européenne des médicaments). Les deux études ont la même méthodologie, sauf que dans l'étude IBS-3001, la période de traitement en double insu s'est poursuivie pendant 26 semaines supplémentaires, puis les patients ont fait l'objet d'un suivi d'une durée de deux semaines, alors que l'étude IBS-3002 comprend une période de sevrage à simple insu de quatre semaines supplémentaires. Tous les résultats en matière d'efficacité ont été rapportés soit à la semaine 12 ou 26. Les résultats du questionnaire sur la qualité de vie liée au syndrome du côlon irritable (*Irritable Bowel Syndrome — Quality of Life, IBS-QoL*) ont été rapportés à la dernière visite de chacune des études.

Le pourcentage élevé de patients ayant abandonné le traitement dans les deux études représente une limite clé de ces études. Dans l'étude IBS-3001, les pourcentages de patients ayant abandonné l'étude sont respectivement de 40,1 %, 39,4 % et 37,0 % dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo. Dans l'étude IBS-3002, les pourcentages de patients ayant abandonné l'étude sont respectivement de 34,4 %, 31,1 % et 28,5 % dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo. Les taux d'abandon dans les groupes prenant l'éluxadoline sont plus élevés que ceux des groupes du placebo. De plus, le clinicien expert a mentionné que les critères d'évaluation des études ne sont pas couramment utilisés dans la pratique clinique et que l'absence d'ajustement pour les tests multiples des critères autres que le critère d'évaluation principal, comme les épisodes de défécation impérieuse, les scores de malaise abdominal et la fréquence des selles, qui montre une importance statistique à 0,05, peut induire une erreur de type 1 amplifiée.

Aucune comparaison directe ou indirecte entre l'éluxadoline et tout autre traitement pharmacologique utilisé couramment dans le traitement du SCI-D n'est disponible. Cela représente une lacune dans les données puisque nous ne sommes pas en mesure de déterminer l'efficacité clinique ajoutée de l'éluxadoline comparativement à celle des traitements pharmacologiques couramment utilisés (par exemple, les traitements antidiarrhéiques utilisés en dérogation des directives de l'étiquette comme le loperamide) dans le traitement des symptômes du SCI-D.

Efficacité

Le critère d'évaluation principal composé définit un patient ayant répondu au traitement comme un patient qui répond aux critères d'amélioration pour le pire épisode de douleur abdominale et la consistance des selles. Pour chaque composante, le patient doit avoir signalé une amélioration d'au moins 30 % comparativement à la visite de présélection pendant au moins 50 % des journées de la période en question. Dans l'étude IBS-3001, 23,9 % des patients prenant 75 mg d'éluxadoline et 25,1 % des patients prenant 100 mg d'éluxadoline ont répondu au traitement dans la période de 12 semaines comparativement à 17,1 % des patients du groupe placebo (différences statistiquement significatives de 6,8 % dans le groupe prenant 75 mg d'éluxadoline et de 8,0 % dans le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline comparativement au placebo). Aucun calcul de l'intervalle de confiance n'est disponible. Dans l'étude IBS-3002, pour la même période de 12 semaines, des pourcentages plus élevés de patients ayant répondu au traitement ont été observés dans les groupes traités par l'éluxadoline : 28,9 % dans le groupe prenant 75 mg, 29,6 % dans le groupe prenant 100 mg et 16,2 % dans le groupe placebo (différences statistiquement significatives de 12,7 % dans le groupe prenant 75 mg d'éluxadoline et de 13,4 % dans le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline, comparativement au placebo). Dans l'étude IBS-3001, pour la période de 26 semaines, 23,4 % des patients prenant 75 mg d'éluxadoline et 29,3 % des patients prenant 100 mg d'éluxadoline ont répondu au traitement comparativement à 19,0 % des patients du groupe placebo (différences de 4,4 % dans le groupe prenant 75 mg d'éluxadoline et de 10,0 % dans le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline, comparativement au placebo). La différence entre le groupe prenant 75 mg d'éluxadoline et le groupe placebo n'est pas statistiquement significative alors que la différence entre le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline et le groupe placebo l'est. Aucun calcul de l'intervalle de confiance n'est disponible. Dans l'étude IBS-3002, pour la même période de 26 semaines, on a observé des pourcentages plus élevés de patients ayant répondu au traitement dans les groupes prenant l'éluxadoline; 30,4 % dans le groupe à 75 mg, 32,7 % dans le groupe à 100 mg et 20,2 % dans le groupe placebo (différences statistiquement significatives de 10,2 % dans le groupe à 75 mg et de 12,5 % dans le groupe à 100 mg comparativement au placebo).

Les études analysent chacun des éléments du critère d'évaluation principal à titre de critères d'évaluation secondaires. Les résultats du pire épisode de douleur abdominale ne montrent pas de différences statistiquement significatives entre les groupes éluxadoline et placebo dans les deux études ni dans les résultats groupés. Plus précisément, dans l'étude IBS-3001, au terme de la période de 12 semaines, on a rapporté que respectivement 42,4 %, 43,2 % et 39,6 % des patients ont répondu au traitement pour ce qui est de

la douleur dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo, alors que dans l'étude IBS-3002, respectivement 48,0 %, 51,0 % et 45,3 % des patients ont répondu au traitement dans les mêmes groupes. Durant la période de 26 semaines, on a rapporté dans l'étude IBS-3001 45,2 %, 46,5 % et 43,3 % de patients répondant au traitement pour ce qui est de la douleur dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo, alors que dans l'étude IBS-3002, on a rapporté 47,5 %, 50,0 % et 44,8 % de patients répondant au traitement dans les mêmes groupes. Les résultats en matière de consistance des selles montrent des différences statistiquement significatives entre les groupes éluxadoline et placebo à tous les moments d'évaluation et dans les deux études. Plus précisément, au terme de la période de 12 semaines, on a rapporté dans l'étude IBS-3001 respectivement 30,0 %, 34,3 % et 22,0 % de patients répondant au traitement dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo, alors que dans l'étude IBS-3002, on a rapporté 37,0 %, 35,6 % et 20,9 % de patients répondant au traitement dans les mêmes groupes. Dans l'étude IBS-3001, durant la période de 26 semaines, on a rapporté respectivement 28,1 %, 34,0 % et 24,1 % de patients répondant au traitement dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo, alors que dans l'étude IBS-3002, on a rapporté 34,4 %, 39,8 % et 23,6 % de patients répondant au traitement dans les mêmes groupes. Le bénéfice du médicament tel qu'il est démontré par le critère d'évaluation composé dans les deux essais tient principalement à l'élément de la consistance des selles, mais pas au score du pire épisode de douleur abdominale. Cette constatation a également été faite rapidement dans l'essai de phase II (voir l'annexe 5).

D'autres critères d'évaluation pertinents pour cet examen du PCEM sont la fréquence des selles, le score du malaise abdominal, les épisodes de défécation impérieuse et les patients répondant au traitement pour ce qui est du score total du questionnaire IBS-QoL. Tous ces critères d'évaluation ont été rapportés à titre de critères d'évaluation secondaires dans les deux études et n'ont pas fait l'objet d'ajustement pour les tests multiples. La fréquence des selles montre [REDACTED] comparativement au placebo [REDACTED]. Plus précisément, à la semaine 12, le risque relatif de la fréquence des selles dans l'étude IBS-3001 est [REDACTED] dans la comparaison entre le groupe prenant 75 mg d'éluxadoline et le groupe placebo et dans la comparaison entre le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline et le groupe placebo. Le risque relatif de la fréquence des selles dans l'étude IBS-3002 au même moment est [REDACTED] dans la comparaison entre le groupe prenant 75 mg d'éluxadoline et le groupe placebo et dans la comparaison entre le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline et le groupe placebo. Des résultats [REDACTED] ont été observés à 26 semaines. Quant aux scores du malaise abdominal, on observe également [REDACTED] dans [REDACTED]. Des résultats similaires ont été observés quant au nombre d'épisodes de défécation impérieuse.

La qualité de vie liée à la santé, mesurée au moyen du questionnaire IBS-QoL, a été analysée de deux manières : la différence entre les moyennes des moindres carrés du score total entre les groupes éluxadoline et placebo, et le pourcentage de patients répondant au traitement en utilisant une valeur de différence minimale importante sur le plan clinique (DMIC) de 14 points. Dans l'ensemble, les comparaisons effectuées au moyen de la différence entre les moyennes des moindres carrés montrent des différences statistiquement significatives entre les groupes traités et les groupes recevant le placebo, sauf aux semaines 26 et 30 dans le groupe recevant 100 mg d'éluxadoline de l'étude IBS-3002. Cependant, lorsqu'on utilise la définition de la DMIC pour déterminer les patients répondant au traitement, aucune différence statistiquement significative n'est observée dans les études, sauf dans le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline à la semaine 52 de l'étude IBS-3001.

Effets néfastes

Dans l'ensemble, 60,5 %, 55,3 % et 55,5 % des patients prenant respectivement 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo ont présenté au moins un événement indésirable dans l'étude IBS-3001. De façon similaire, 59,9 %, 61,8 % et 55,9 % des patients prenant respectivement 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo ont présenté au moins un événement indésirable dans l'étude IBS-3002. La constipation est l'événement indésirable le plus courant dans les groupes traités par l'éluxadoline, et elle est survenue chez plus de patients traités par l'éluxadoline que par le placebo. Plus précisément, dans l'étude IBS-3001, 6,3 %, 9,2 % et 2,8 % des patients ont signalé une constipation dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo. Alors que dans l'étude IBS-3002, 8,7 %, 7,9 % et 2,1 % des patients ont signalé une constipation dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo. La nausée est un autre événement indésirable survenu chez un pourcentage plus élevé de patients prenant l'éluxadoline que le placebo. D'autres événements indésirables sont survenus chez un pourcentage similaire de patients parmi les groupes de traitement. Dans l'étude IBS-3001, des

événements indésirables graves ont été signalés chez 5,8 %, 5,6 % et 3,7 % des patients prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo. Dans l'étude IBS-3002, 2,4 %, 3,7 % et 2,1 % des patients prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo ont signalé au moins un événement indésirable. Aucun événement indésirable grave ne s'est produit à une fréquence supérieure à 1 %. Dans l'étude IBS-3001, le retrait en raison d'un événement indésirable a été signalé chez 8,2 %, 9,6 % et 3,7 % des patients prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo. Dans l'étude IBS-3002, le retrait en raison d'un événement indésirable a été signalé chez 8,4 %, 7,4 % et 5,0 % des patients prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo. La constipation et la douleur abdominale sont les deux raisons les plus courantes de l'abandon. Un décès a été signalé dans l'étude IBS-3001, mais le traitement n'en est pas la cause. Dans les études IBS-3001 et IBS-3002, la pancréatite ou la pancréatite aiguë a été déclarée chez sept patients, tous traités par l'éluxadoline. Les patients ayant subi une cholécystectomie avant le début de l'étude étaient plus nombreux à présenter au moins un événement indésirable comparativement à la population générale de l'étude. Dans l'étude IBS-3001, 73,8 %, 72,5 % et 79,8 % des patients ayant subi une cholécystectomie ont présenté au moins un événement indésirable dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo. Dans l'étude IBS-3002, les patients ayant subi une cholécystectomie étaient également plus nombreux à avoir subi un événement indésirable comparativement à la population générale de l'étude; 70,4 %, 70,3 % et 73,9 % d'entre eux ont présenté au moins un événement indésirable dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo.

Place du médicament dans le traitement¹

La prise en charge de première intention du SCI-D est axée sur des conseils comportementaux, notamment des changements suggérés à l'alimentation et le bien-être psychologique, et inclut de rassurer le patient quant à la nature bénigne du syndrome. Alors que des médicaments sont couramment utilisés pour soulager les symptômes du SCI-D, dont les antidiarrhéiques, les antidépresseurs tricycliques et les antispasmodiques, peu de données prouvent leur efficacité à court et à long terme. Il est probable que l'arrivée de l'éluxadoline génère initialement un certain enthousiasme chez les médecins prescripteurs et les patients, qui espèrent que ce médicament procurera le soulagement tant attendu des symptômes.

Étant donné que le syndrome apparaît généralement à un âge relativement jeune et qu'il n'existe pas de traitement curatif du SCI-D, de nombreux patients ont déjà essayé différents médicaments dont les effets sont soit inexistantes, ou, au mieux, temporaires, incomplets ou instables. Par conséquent, il est probable que l'éluxadoline soit utilisée par des patients ayant des symptômes persistants ou récalcitrants et qui n'ont pas répondu aux nombreux autres médicaments.

Pour les cas relativement nouveaux de SCI-D, il est plus difficile de déterminer la manière dont ce médicament sera utilisé comparativement aux autres traitements. Dans les cas où une pharmacothérapie est utilisée, l'éluxadoline sera probablement utilisée principalement lorsque d'autres antidiarrhéiques (loperamide, diphénoxylate), qui sont moins dispendieux et plus courants, ne seront pas parvenus à procurer un soulagement adéquat. Cependant, le clinicien expert consulté soupçonne que cette classe de médicaments sera moins efficace, puisque ces patients ne répondent déjà pas à d'autres médicaments qui activent les récepteurs opioïdes.

Quant aux patients atteints du SCI-D qui ont également une composante prédominante de douleur abdominale, ou aux patients pour qui la douleur est le symptôme qui nuit le plus à leur qualité de vie, il est probable que l'éluxadoline soit utilisée lorsque les traitements actuels comme les antidépresseurs tricycliques échouent. Pour les patients chez qui les antidépresseurs tricycliques ont été complètement inefficaces ou chez qui leur utilisation est limitée en raison des effets secondaires, l'éluxadoline pourrait alors être utilisée. On pourrait aussi y avoir recours avec d'autres médicaments chez les patients qui obtiennent une réponse partielle.

La durée du traitement risque de varier selon les patients. Étant donné les taux de réponse relativement faibles dans les essais contrôlés randomisés comparativement au placebo, ainsi que l'ampleur relativement faible de l'effet sur la douleur abdominale en particulier, les bienfaits de l'éluxadoline dans la pratique clinique pourraient être limités. Dans la pratique clinique, les patients ayant des symptômes résistants au traitement ont fort probablement des problèmes de santé mentale concomitants et des traits de personnalité fortement prédictifs d'une absence de réponse à n'importe quel traitement. Le clinicien expert consulté pour cet examen soupçonne qu'il y aura un grand nombre d'utilisations courtes et circonscrites, et intermittentes, mais relativement peu d'utilisations à long terme. Il est aussi possible que l'éluxadoline fasse partie d'une polypharmacie chez les personnes âgées et des

¹Il s'agit ici de l'information communiquée par le clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM dans le cadre de la revue systématique.

résidents d'établissements de soins de longue durée où elle pourrait être prescrite pour les diarrhées épisodiques, puis ne jamais être déprescrite.

Puisque les cliniciens posent rarement un diagnostic positif de SCI-D, l'éluxadoline sera probablement utilisée en dérogation des directives de l'étiquette par les patients qui ont des symptômes abdominaux (principalement des symptômes de diarrhée), mais qui ne répondent pas aux critères officiels de SCI-D, ou par les patients atteints de SCI ayant des habitudes de défécation mixtes et qui sont en phase diarrhéique, ou par les patients pour qui la diarrhée est le symptôme le plus perturbant.

Conclusion

La revue systématique du PCEM porte sur deux essais de phase III menés en double insu, à répartition aléatoire, contrôlés par placebo et à groupes parallèles (IBS-3001 et IBS-3002). L'éluxadoline administrée à une dose de 75 mg ou de 100 mg deux fois par jour est statistiquement supérieure au placebo chez les patients atteints du SCI-D selon le critère d'évaluation principal composé du score du pire épisode de douleur abdominale et de la consistance des selles. Le bienfait de l'éluxadoline est principalement lié à la consistance des selles plutôt qu'à la réduction de la douleur. Près des deux tiers des patients traités par l'éluxadoline n'ont pas répondu au traitement conformément à la définition du critère d'évaluation principal composé. De plus, la différence en pourcentage de patients répondant au traitement dans le groupe éluxadoline comparativement au groupe placebo est d'environ 10 %. Il n'y a pas de bienfait manifeste lié à la qualité de vie des patients, sous l'angle du pourcentage de patients qui atteignent le seuil de DMIC prédéterminé. De plus, le bienfait significatif sur le plan clinique des autres critères d'évaluation, comme les épisodes de défécation impérieuse, la fréquence des selles et le malaise abdominal, n'est pas manifeste. Les événements indésirables les plus couramment signalés sont la constipation et la douleur abdominale. La pancréatite ou la pancréatite aiguë est un événement indésirable grave qui n'a été signalé que chez les patients traités par l'éluxadoline.

Tableau 1 : Résumé des résultats

Critère d'évaluation	IBS-3001			IBS-3002			Résultats en matière d'efficacité groupés		
	Éluxadoline 75 mg b.i.d. N = 427	Éluxadoline 100 mg b.i.d. N = 426	Placébo b.i.d. N = 427	Éluxadoline 75 mg b.i.d. N = 381	Éluxadoline 100 mg b.i.d. N = 382	Placébo b.i.d. N = 382	Éluxadoline 75 mg b.i.d. N = 808	Éluxadoline 100 mg b.i.d. N = 806	Placébo b.i.d. N = 809
Patients répondant quant à la douleur, population IDT, semaines 1 à 12									
n (%)	181 (42,4)	184 (43,2)	169 (39,6)	183 (48,0)	195 (51,0)	173 (45,3)	364 (45,0)	377 (46,8)	342 (42,3)
Valeur de p	0,404	0,284	–	0,448	0,111	–	0,261	0,069	–
Différence comparativement au placebo, % (IC à 95 %)ª	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2,7 (NR)	4,5 (NR)	–
Patients répondant quant à la douleur, population IDT, semaines 1 à 26									
n (%)	193 (45,2)	198 (46,5)	185 (43,3)	181 (47,5)	191 (50,0)	171 (44,8)	374 (46,3)	389 (48,3)	356 (44,0)
Valeur de p	0,582	0,355	–	0,448	0,148	–	0,357	0,086	–
Différence comparativement au placebo, % (IC à 95 %)ª	NR	NR	NR	NR	NR	NR	2,3 (NR)	4,3 (NR)	–
Patients répondant quant à la consistance des selles, population IDT, semaines 1 à 12									
n (%)	128 (30,0)	146 (34,3)	94 (22,0)	141 (37,0)	136 (35,6)	80 (20,9)	269 (33,3)	280 (34,7)	174 (21,5)
Valeur de p	0,008	< 0,001	–	< 0,001	< 0,001	–	< 0,001	< 0,001	–
Différence comparativement au placebo, % (IC à 95 %)ª	NR	NR	NR	NR	NR	NR	11,8 (NR)	13,2 (NR)	–
Patients répondant quant à la consistance des selles, population IDT, semaines 1 à 26									
n (%)	120 (28,1)	145 (34,0)	103 (24,1)	131 (34,4)	152 (39,8)	90 (23,6)	251 (31,1)	297 (36,8)	193 (23,9)
Valeur de p	0,186	0,001	–	< 0,001	< 0,001	–	0,001	0,001	–
Différence comparativement au placebo, % (IC à 95 %)ª	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7,2 (NR)	12,9 (NR)	–
Patients répondant quant au score composé (douleur et consistance des selles), population IDT (critère d'évaluation principal d'IBS-3001 et d'IBS-3002) semaines 1 à 12 (critère d'évaluation principal de la FDA)									
n (%)	102 (23,9)	107 (25,1)	73 (17,1)	110 (28,9)	113 (29,6)	62 (16,2)	NR (26,2)	NR (27,0)	NR (16,7)
Valeur de p	0,014	0,004	–	< 0,001	< 0,001	–	< 0,001	< 0,001	–
Différence comparativement au placebo, % (IC à 95 %)ª	6,8 (NR)	8,0 (NR)	–	12,7 (NR)	13,4 (NR)	–	9,5 (NR)	10,3 (NR)	–
Patients répondant quant au score composé (douleur et consistance des selles), population IDT (critère d'évaluation principal d'IBS-3001 et d'IBS-3002) semaines 1 à 26 (critère d'évaluation principal de l'AEM)									
n (%)	100 (23,4)	125 (29,3)	81 (19,0)	116 (30,4)	125 (32,7)	77 (20,2)	NR (26,7)	NR (31,0)	NR (19,5)
Valeur de p	0,112	< 0,001	–	0,001	< 0,001	–	< 0,001	< 0,001	–
Différence comparativement au placebo, % (IC à 95 %)ª	4,4 (NR)	10,3 (NR)	–	10,2 (NR)	12,5 (NR)	–	7,2 (NR)	11,5 (NR)	–
Fréquence des selles, population IDT, à 12 semaines									
Risque									

Critère d'évaluation	IBS-3001			IBS-3002			Résultats en matière d'efficacité groupés		
	Éluxadoline 75 mg b.i.d. N = 427	Éluxadoline 100 mg b.i.d. N = 426	Placébo b.i.d. N = 427	Éluxadoline 75 mg b.i.d. N = 381	Éluxadoline 100 mg b.i.d. N = 382	Placébo b.i.d. N = 382	Éluxadoline 75 mg b.i.d. N = 808	Éluxadoline 100 mg b.i.d. N = 806	Placébo b.i.d. N = 809
Risque relatif (IC à 95 %)									
Valeur de p									
Fréquence des selles, population IDT, à 26 semaines									
Risque									
Risque relatif (IC à 95 %)									
Valeur de p									
Score du malaise abdominal, population IDT, à 12 semaines									
Moyenne des moindres carrés									
Différence entre les moyennes des MC (IC à 95 %)									
Valeur de p									
Score du malaise abdominal, population IDT, à 26 semaines									
Moyenne des moindres carrés									
Différence entre les moyennes des MC (IC à 95 %)									
Valeur de p									
Épisodes de défécation impérieuse, population IDT, à 12 semaines									
Risque									
Risque relatif (IC à 95 %)									
Valeur de p									
Répondants quant au score total de l'IBS-QoL, population IDT, à 12 semaines									
n (%)									
Valeur de p									
Différence comparativement au placébo, % (IC à 95 %) ^a									
Répondants quant au score total de l'IBS-QoL, population IDT, à 26 semaines									
n (%)									
Valeur de p									
Différence comparativement au placébo, % (IC à 95 %) ^a									
Répondants quant au score total de l'IBS-QoL, population IDT, à 52 semaines									
n (%)									
Valeur de p									

Critère d'évaluation	IBS-3001			IBS-3002			Résultats en matière d'efficacité groupés		
	Éluxadoline 75 mg b.i.d. N = 427	Éluxadoline 100 mg b.i.d. N = 426	Placébo b.i.d. N = 427	Éluxadoline 75 mg b.i.d. N = 381	Éluxadoline 100 mg b.i.d. N = 382	Placébo b.i.d. N = 382	Éluxadoline 75 mg b.i.d. N = 808	Éluxadoline 100 mg b.i.d. N = 806	Placébo b.i.d. N = 809
Différence comparativement au placebo, % (IC à 95 %) ^a									
Critères d'évaluation liés aux effets néfastes, population soumise à l'évaluation de l'innocuité									
	Éluxadoline 75 mg b.i.d. N = 428	Éluxadoline 100 mg b.i.d. N = 479	Placébo b.i.d. N = 427	Éluxadoline 75 mg b.i.d. N = 379	Éluxadoline 100 mg b.i.d. N = 380	Placébo b.i.d. N = 381	NR	NR	NR
EIG									
Patients ayant > 0 EIG, N (%)									
EIG les plus courants	Pas d'EIG dont la fréquence est > 1 %								
RREI									
RREI, N (%)									
Raisons les plus courantes									
EFFETS NÉFASTES NOTABLES									

AEM = Agence européenne des médicaments; b.i.d. = deux fois par jour; EIG = événement indésirable grave; IBS-QoL = questionnaire sur la qualité de vie liée au syndrome du côlon irritable; IC = intervalle de confiance; IDT = intention de traiter; RREI = retrait en raison d'un événement indésirable.

Remarque : La valeur de *p* en gras indique une importance statistique.

^aLa différence comparativement au placebo a été calculée par l'examineur de Santé Canada dans le rapport de l'examineur de Santé Canada.

