



RECOMMANDATION FINALE du CCCEM par suite du RÉEXAMEN et MOTIFS de la RECOMMANDATION

MÉTHYLNALTREXONE (Relistor^{MC} – Wyeth Canada)

Description :

Le méthylnaltrexone est un antagoniste des récepteurs opioïdes mu périphériques dont Santé Canada a autorisé la commercialisation dans le traitement de la constipation causée par les opiacés chez les personnes atteintes d'une maladie avancée bénéficiant de soins palliatifs; il peut être prescrit en traitement d'appoint lorsque la réponse aux laxatifs est insuffisante.

Présentation :

Le médicament est disponible en solution de 20 mg le mL destinée à l'injection sous-cutanée. Le flacon renferme 12 mg de méthylnaltrexone dans 0,6 mL d'eau stérile. La posologie recommandée est de 8 mg à 12 mg, selon le poids, aux deux jours au besoin.

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire le méthylnaltrexone sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation :

1. Il n'y a pas de données probantes indiquant que le méthylnaltrexone est plus efficace que d'autres médicaments, de sorte que sa rentabilité par rapport aux autres laxatifs est incertaine. Il n'y a pas d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) opposant le méthylnaltrexone à d'autres laxatifs. Le coût du médicament est de [REDACTED] la dose, soit un coût supérieur à celui des laxatifs en administration orale, de suppositoires ou du lavement de phosphate de sodium.
2. Les deux ECR examinés par le Comité ont des particularités de conception qui limitent la possibilité d'estimer l'efficacité clinique du méthylnaltrexone comparativement au placebo. La population à l'étude dans ces deux ECR ne représente pas les patients [REDACTED] et il n'y a pas de comparateurs actifs. L'importance du principal critère de jugement des deux ECR (défécation spontanée dans les quatre heures) est incertaine par rapport à l'importance de la fréquence des selles hebdomadaire. Du point de vue du critère secondaire, l'incidence des selles hebdomadaire, le méthylnaltrexone est comparable au placebo la deuxième semaine de la seule étude de deux semaines.

Synthèse des constatations du Comité :

Le Comité a examiné une étude méthodique de deux essais cliniques contrôlés et randomisés (ECR, à double insu, évaluant l'effet du méthylnaltrexone par rapport au placebo chez des malades en soins palliatifs prenant d'autres laxatifs (n=287). La population à l'étude englobe de nombreux patients qui ne

manifestent pas de constipation marquée au moment de référence et dont le régime thérapeutique de fond n'est pas optimisé. Près du tiers des patients prennent des laxatifs d'une seule classe au moment de référence. L'un des ECR est un essai évaluant une seule dose, l'autre dure deux semaines.

Par rapport au placebo, le méthylnaltrexone produit une amélioration statistiquement significative quant à la proportion de patients qui présentent une défécation spontanée dans les quatre heures, quant au délai de défécation et quant au nombre de défécations spontanées la première semaine. Il amène également une certaine amélioration, comparativement au placebo, de l'impression de changement global du patient et de celle du clinicien, mais les échelles d'impression de changement global n'ont pas été validées. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le méthylnaltrexone et le placebo sur les plans des traitements ponctuels, de l'administration de lavement ou de la fragmentation digitale des fécalomes. L'incidence des selles hebdomadaire est semblable dans les groupes du méthylnaltrexone et du placebo la deuxième semaine de l'étude de deux semaines. Ni l'un, ni l'autre des ECR n'évaluent la qualité de vie.

L'incidence de douleur abdominale est plus élevée chez les patients du groupe du méthylnaltrexone que chez les patients prenant le placebo; l'écart est statistiquement significatif dans un ECR : de 32 % à 44 % pour le méthylnaltrexone contre 6 % pour le placebo. Cependant, il n'y a pas de différences entre les deux quant aux abandons pour cause d'effet indésirable. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le méthylnaltrexone et le placebo du point de vue du taux des autres effets indésirables.

Les ECR n'opposent pas le méthylnaltrexone à un comparateur actif; il n'y a donc pas de données probantes indiquant qu'il est plus efficace que d'autres laxatifs moins coûteux. Le coût du méthylnaltrexone est de [REDACTED] la dose, ce qui est plus élevé que le coût des laxatifs en administration orale (p. ex., senné, docusate, lactulose, dont le coût est inférieur à 1 \$ par jour) ou que le coût du lavement de phosphate de sodium (3,26 \$ le lavement).

À souligner :

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Le Comité a pris en considération l'efficacité clinique du méthylnaltrexone dans le sous-groupe de patients affirmant souffrir d'un « grand » ou « très grand » inconfort dû à la constipation au moment de référence. Il lui a été impossible de tirer une conclusion à propos des patients affligés de constipation marquée en raison de la nature ultérieure de l'analyse, de la petite taille de l'échantillon et parce que l'essai clinique a exclu les personnes présentant un fécalome.
3. Même si un laxatif en administration sous-cutanée pouvait être avantageux, le Comité est préoccupé par le risque d'usage hors indication et de surutilisation du méthylnaltrexone.

Contexte :

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.

La recommandation finale du CCCEM, et ses motifs, ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMETS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.