

Médicament émergent

Lubiprostone



Dénomination générique

(commerciale) : Lubiprostone (Amitiza^{MC})

Fabricant : Sucampo Pharmaceuticals Inc. (commercialisé par Takeda Pharmaceuticals)

Indication : L'emploi du lubiprostone est indiqué pour le traitement de la constipation idiopathique chronique chez l'adulte¹. On est actuellement à évaluer son emploi pour traiter le syndrome du côlon irritable avec prédominance de la constipation et un iléus postopératoire (occlusion intestinale)^{2,3}.

État actuel : Aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé en janvier 2006 l'emploi du lubiprostone pour le traitement chez l'adulte de la constipation chronique dont on ignore la cause¹. Le lubiprostone n'a pas encore été homologué au Canada.

Description : Le lubiprostone est un métabolite analogue de la prostaglandine E1. Il active les canaux chlorure de type 2 (CIC-2) de la paroi de l'intestin grêle¹, ce qui augmente la sécrétion des liquides intestinaux et améliore, par conséquent, le passage des selles. Son utilisation se traduit par un soulagement des symptômes causés par la constipation, y compris la gêne abdominale, la douleur abdominale et le ballonnement¹. Le lubiprostone se présente sous la forme de gélules molles renfermant 24 µg du composé actif et sa posologie est de deux doses quotidiennes prises avec de la nourriture. Le médecin et le patient doivent évaluer périodiquement le besoin de poursuivre le traitement.

Traitements existants :

La constipation idiopathique chronique peut se décrire comme une difficulté persistante à évacuer les selles, soit moins de trois défécations par semaine, dont on ignore la cause⁴. Les signes et les symptômes comprennent la douleur ou la gêne abdominale, le ballonnement, l'effort à la défécation et des selles dures ou grumeleuses. Selon une étude épidémiologique réalisée au Canada, la prévalence de la constipation idiopathique chronique, qui diffère selon la définition qu'on lui donne, varie de 15 % à 27 % environ⁵. Sa fréquence est semblable chez les patients jeunes et les patients âgés, mais elle est deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes⁵.

Les traitements standards de la constipation comprennent des modifications du mode de vie (augmenter l'apport de fibre alimentaire et l'exercice), ainsi que le recours à des laxatifs de lest (p. ex., psyllium, méthylcellulose), à des laxatifs émollients (p. ex., docusate sodique), à des lubrifiants (p. ex., huile minérale), à des laxatifs osmotiques (p. ex., citrate de magnésium, lactulose) et à des laxatifs à action rapide (p. ex., bisacodyl, senné)^{4,6}. D'autres traitements, dont des méthodes comportementales visant à rééduquer les muscles du plancher pelvien et la chirurgie, ont été appliqués avec succès en présence de constipation chronique⁶. Enfin, le tégasérod (Zelnorm[®]), un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄ vendu sur ordonnance, a été homologué par Santé Canada pour le traitement de la constipation idiopathique chronique⁷. On utilise ce médicament lorsque d'autres agents se sont révélés inefficaces ou difficiles à tolérer⁶.

Coût : Étant donné que le lubiprostone n'est pas homologué au Canada, les prix ne sont pas connus pour le pays. Aux États-Unis, le coût d'un traitement mensuel par le lubiprostone se chiffre à environ 173 \$US, comparativement à 188 \$US pour le tégasérod⁸. Au Canada, un comprimé de tégasérod coûte environ 2 \$CA⁹.

Données probantes :

Les données cliniques sur l'innocuité et l'efficacité du lubiprostone proviennent d'essais non publiés menés par Johanson et ses collaborateurs¹⁰⁻¹⁴. Pour être admis à ces essais, les

Médicament émergent

Lubiprostone



patients devaient compter moins de trois défécations spontanées par semaine et présenter des symptômes de constipation depuis plus de six mois.

Deux essais multicentriques à double insu contrôlés par placebo ont été réalisés auprès de 479 participants atteints de constipation idiopathique chronique^{10,12}. Les patients ont été soumis à une période initiale de repos thérapeutique de deux semaines, puis, après répartition aléatoire, ont reçu un traitement actif, soit 24 µg de lubiprostone deux fois par jour, ou un placebo, pendant quatre semaines. Le principal critère d'efficacité pour ces deux essais était la fréquence des défécations spontanées au cours de la première semaine de traitement. Les critères d'efficacité secondaires comprenaient la fréquence des défécations spontanées au cours des deuxième, troisième et quatrième semaines; les défécations spontanées dans les 24 heures ayant suivi le début du traitement; et l'évaluation hebdomadaire du ballonnement, de la gêne abdominale, de la consistance des selles et de l'effort à la défécation.

Les données de ces essais ont montré que le nombre de défécations spontanées au bout de la première semaine a été significativement plus élevé chez les participants qui ont reçu le lubiprostone plutôt que le placebo (5,0 contre 3,5, $p < 0,0001$)¹² et (5,0 contre 3,0, $p = 0,0001$)¹⁰. Ces résultats se sont maintenus tout au cours des quatre semaines de traitement.

De plus, lors de ces deux essais, le pourcentage de défécations spontanées dans les 24 heures ayant suivi le début du traitement a été plus élevé dans le groupe du lubiprostone que dans celui du placebo (56,7 % contre 36,9 %, $p = 0,0024$)¹² et (61,3 % contre 31,4 %, $p \leq 0,0001$)¹⁰. Comparativement au placebo, le lubiprostone a entraîné une atténuation du ballonnement, de la gêne abdominale et de l'effort à la défécation, ainsi qu'une amélioration de la consistance des selles statistiquement significatives.

La plupart des participants à ces études étaient des femmes (89,2 %) et de race blanche (81,6 %). Une minorité (9,7 %) de la population étudiée se composait de personnes âgées (≥ 65 ans). Les analyses de sous-groupes en fonction du sexe, de la race et de l'âge^{10,12} ont donné lieu à des résultats significatifs sur le plan clinique, à l'avantage du lubiprostone.

D'autres études ont été réalisées dans le but d'extrapoler les données sur l'innocuité et l'efficacité du lubiprostone à d'autres populations. Ueno et ses collaborateurs¹⁵ ont comparé des sous-groupes d'hommes et de femmes en combinant les données d'études antérieures^{10,12,13}. Les résultats ont montré que les défécations spontanées par semaine ont été deux fois plus fréquentes chez les hommes traités par le lubiprostone que chez ceux ayant reçu un placebo. Comparativement aux femmes, le nombre de défécations spontanées par semaine a été plus élevé chez les hommes (4,99 à 5,75 contre 5,69 à 6,05 respectivement). D'après d'autres données combinées d'essais antérieurs, Ueno et ses collaborateurs ont également déduit que le lubiprostone se révèle efficace et bien toléré lorsqu'il est administré de façon prolongée à des personnes âgées^{16,17}. La fréquence des nausées a été plus faible chez les sujets âgés (17,8 %) que chez les sujets plus jeunes (29,4 %) ¹⁶. Il faudra toutefois réaliser des essais supplémentaires de plus grande envergure, auprès de populations plus représentatives, pour confirmer la généralisabilité de ces résultats.

Le taux de rechute a été évalué dans le cadre d'une étude de phase III où 128 patients ont reçu du lubiprostone pendant quatre semaines puis, après répartition aléatoire, ont continué à recevoir ce

Médicament émergent

Lubiprostone



même traitement ou sont passés à un placebo pendant trois autres semaines¹³. La rechute a été définie comme moins de trois défécations spontanées par semaine après un nombre de quatre défécations spontanées ou plus par semaine. Le taux de rechute a été de 18,2 % dans le groupe traité par le lubiprostone et de 44,4 % dans le groupe placebo ($p = 0,023$). L'atténuation des symptômes par rapport à leur intensité initiale s'est maintenue dans le groupe placebo, ce qui indique que les symptômes ne se sont pas aggravés avec l'arrêt du traitement. Les auteurs ont conclu qu'aucun effet de rebond ne s'est manifesté lorsque les patients ont cessé le traitement de quatre semaines par le lubiprostone¹³.

Trois études ouvertes non publiées ont été réalisées pour évaluer l'innocuité à long terme du lubiprostone^{11,14}. Lors de la première étude, les 308 sujets admis ont reçu 24 µg de lubiprostone, deux fois par jour, pendant 24 semaines¹¹. La plupart des participants ont signalé une diminution statistiquement significative de la constipation, du ballonnement et des symptômes abdominaux ($p < 0,001$) comparativement à leur intensité initiale. Des effets indésirables considérés comme n'étant pas graves ont été signalés chez 51,6 % des participants et 19,6 % de ces participants ont cessé le traitement. En outre, 16 % des patients ont cessé le traitement en raison d'un manque d'efficacité et 10 %, pour d'autres raisons. Les deux autres études ouvertes ont porté sur une période de plus de 48 semaines¹⁴. Pour chacune d'entre elles, on a fait état d'une atténuation soutenue du ballonnement, de la gêne abdominale et de la constipation ($p < 0,0001$) au cours de la période de traitement, comparativement à leur intensité initiale¹⁴.

Aucune étude comparant le lubiprostone à d'autres agents contre la constipation n'a été publiée. Le lubiprostone n'a pas été évalué chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal ou hépatique et son innocuité chez la femme enceinte, la femme qui allaite et l'enfant n'a pas non plus été établie.

Effets indésirables :

L'effet indésirable signalé le plus souvent lors des essais cliniques a été les nausées, qui se sont manifestées chez environ 31,1 % des patients ayant reçu du lubiprostone à raison de deux doses quotidiennes de 24 µg, comparativement à 5,1 % des patients ayant reçu un placebo¹. La fréquence des nausées était liée à la dose et s'est abaissée à 17,2 % lorsque la dose de lubiprostone a été réduite à 24 µg par jour pris avec de la nourriture. La diarrhée est survenue chez environ 13,2 % des patients recevant le lubiprostone et 0,9 % de ceux recevant un placebo. La fréquence de la diarrhée n'était vraisemblablement pas liée à la dose. D'autres effets indésirables ont également été rapportés : céphalée (13,2 %), ballonnement (7,1 %), douleur abdominale (6,7 %), flatulences (6,1 %), sinusite (4,9 %), vomissements (4,6 %) et selles diarrhéiques (3,4 %)¹.

Commentaire :

Le lubiprostone offre aux cliniciens une autre solution de traitement de la constipation idiopathique chronique. Les données probantes actuelles indiquent que son mode d'action unique, sa tolérabilité et son profil d'innocuité en font un agent supplémentaire utile. L'approbation de l'emploi du lubiprostone par la FDA chez les patients de 65 ans ou plus peut lui conférer un avantage potentiel par rapport au tégasérod. Les incidences budgétaires du lubiprostone devraient être semblables à celles du tégasérod étant donné qu'il s'agit d'un agent optionnel plutôt que d'un agent de substitution. Il reste encore à réaliser des études comparatives pour déterminer quelle option thérapeutique est la plus efficace, la plus sûre et la plus efficiente. Même si le lubiprostone s'est révélé efficace dans la prise en charge de

Médicament émergent

Lubiprostone



la constipation chronique, il ne devrait pas être utilisé en première intention car il existe actuellement des traitements standards moins coûteux et provoquant moins d'effets indésirables. Jusqu'à ce que de plus amples données probantes soient disponibles, le lubiprostone devrait être réservé aux patients souffrant de constipation grave qui sont réfractaires aux autres traitements.

Préparé par Sarah Ndegwa, BScPharm.

Références :

1. Sucampo Pharmaceuticals. *AMITIZA(TM) (lubiprostone) soft gelatin capsules [product information]* [NDA 21-908]. Bethesda (MD): Sucampo Pharmaceuticals; 2006. Accessible au : http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/drugBank/FDA_labels/021908.pdf
2. Sucampo Pharmaceuticals. In: *ClinicalTrials.gov* [database online]. Bethesda (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2006. Accessible au : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00380250>
3. Sorbera LA, et al. *Drugs Future* 2004;29(4):336-41.
4. Locke GR, et al. *Gastroenterology* 2000;119(6):1766-78.
5. Pare P, et al. *Am J Gastroenterol* 2001;96(11):3130-7.
6. Wald A. In: UpToDate [database online]. Version 14.2. Waltham (MA): UpToDate; 2006.
7. Health Canada approves Zelnorm® as the first prescription therapy indicated for chronic constipation. In: *Novartis Canada media releases* [web page]. Dorval (QC): Novartis Pharma Canada; 2006. Accessible au : http://www.novartis.ca/downloads/en/zelnorm_first_02132006_e.pdf
8. Lubiprostone (amitiza) for chronic constipation. *Med Lett Drugs Ther* 2006;48(1236):47-8.
9. *Report on new patented drug: Zelnorm*. Ottawa: Patented Medicines Prices Review Board; 2006. Accessible au : <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/english/View.asp?x=642>
10. Johanson JF, et al. *Am J Gastroenterol* 2005;100(9 Suppl S):S328-S329.
11. Johanson JF, et al. *Am J Gastroenterol* 2005;100(9 Suppl S):S331.
12. Johanson JF, et al. *Dig Dis Week Abstr Itinerary Plann* 2003;372.
13. Johanson JF, et al. *Gastroenterology* 2004;126(4 Suppl 2):A100.
14. Johanson JF, et al. *Gastroenterology* 2006;130:A317.
15. Ueno R, et al. *Gastroenterology* 2006;130:A322.
16. Ueno R, et al. *Gastroenterology* 2006;130:A188.
17. Ueno R, et al. *Gastroenterology* 2006;130:A189.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1496-9521 (en ligne seulement)