

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

MOVENTIG 12,5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 300 046 0 9)

B/90 (CIP : 34009 550 018 5 0)

B/90 en conditionnement unitaire (34009 550 018 6 7)

MOVENTIG 25 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 300 046 7 8)

B/90 (CIP : 34009 550 019 0 4)

B/90 en conditionnement unitaire (34009 550 019 1 1)

Laboratoire ASTRAZENECA

DCI	Naloxégol
Code ATC	A06AH03 (laxatifs - antagonistes du récepteur opioïde périphérique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) (B/30) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s). »

SMR	Faible
ASMR	MOVENTIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints de constipation induite par les opioïdes et ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s).
Place dans la stratégie thérapeutique	MOVENTIG est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients atteints de constipation induite par les opioïdes et ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement laxatif optimisé. L'efficacité et la tolérance de MOVENTIG n'ont pas été évaluées chez les patients ayant un cancer.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale : 8 décembre 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 A Voies digestives et métabolisme A06 Médicaments de la constipation A06A Médicaments de la constipation A06AH Antagonistes de récepteurs opioïdes périphériques A06AH03 naloxéfol

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités MOVENTIG sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités. Le naloxéfol, dérivé pégylé de la naloxone, est un antagoniste sélectif des récepteurs opioïdes périphériques, administré par voie orale. Il est indiqué chez les patients adultes souffrant de constipation induite par les opioïdes, en cas de réponse inadéquate au(x) laxatif(s).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« MOVENTIG est indiqué pour le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s). »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de MOVENTIG est de 25 mg une fois par jour. Lors de l'instauration du traitement par le naloxéfol, il est recommandé d'arrêter tous les traitements laxatifs d'entretien en cours jusqu'à obtention de l'effet clinique du naloxéfol. »

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'âge.

Atteinte de la fonction rénale

La dose initiale chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère est de 12,5 mg. En cas de survenue d'effets indésirables ayant un impact sur la tolérance, le naloxéfol devrait être arrêté.

La dose peut être augmentée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée par le patient. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Atteinte de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. L'utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

Inhibiteurs du CYP3A4

La dose initiale pour les patients traités par des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple, diltiazem, vérapamil) est de 12,5 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 25 mg si la dose de 12,5 mg est bien tolérée par le patient.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients traités par des inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple alprazolam, atorvastatine).

Patients ayant des douleurs dues à un cancer

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant des douleurs dues à un cancer.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du naloxéol chez les enfants âgés de < 18 ans n'ont pas encore été établies. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4,5}

La constipation est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté sous traitement par les opioïdes. Elle toucherait plus de 40% des patients sous traitement. La constipation induite par les opioïdes (CIO) résulte de leur action pharmacologique : leur fixation sur les récepteurs mu opioïdes périphériques entraîne une inhibition de la motricité gastro-intestinale, une inhibition des sécrétions muqueuses et une dysfonction des sphincters.

La CIO ne cède pas à la poursuite du traitement opioïde. Elle est à l'origine d'une dégradation de la qualité de vie des patients, et pourrait entraîner une diminution des doses d'antalgiques utilisées, devenant alors inadéquates pour le soulagement de la douleur, voire un arrêt du traitement opioïde. Il est recommandé de recourir systématiquement à un traitement laxatif dès l'initiation et pendant toute la durée du traitement par opioïdes. Plusieurs types de laxatifs peuvent être utilisés, dont les laxatifs lubrifiants (huile de paraffine), les laxatifs osmotiques (polyéthylène glycol), les laxatifs stimulants (non remboursés) et les laxatifs par voie rectale.

En cas de réponse insuffisante aux laxatif(s), chez les patients présentant une maladie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, il est possible d'associer un traitement par RELISTOR (bromure de méthylnaltréxone), antagoniste sélectif périphérique des récepteurs mu aux opioïdes administré par voie sous-cutanée. Chez les autres patients ayant une réponse insuffisante aux laxatifs, aucun médicament ne disposait d'une indication avant l'obtention de l'AMM par MOVENTIG.

¹ Thomas J. Opioid-induced bowel dysfunction. J Pain Symptom Manage 2007;35:103-13.

² De Schepper HU et al. Opioids and the gut: pharmacology and current clinical experience. Neurogastroenterol motil 2004;16:383-94.

³ Groupe de travail du pôle qualité des soins et de l'accompagnement, Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. Recommandations pour la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs. Med Palliat 2009;8:S5-S33.

⁴ Pappagallo M. Incidence, prevalence and management of opioid bowel dysfunction. Am J Surg 2001;182:11s-18s.

⁵ Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. Am J Gastroenterol 2011;106:835-42.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

A ce jour, il n'existe pas d'autre spécialité ayant l'AMM dans le traitement des patients adultes atteints de CIO et ayant présenté une réponse inadéquate aux laxatifs. La spécialité RELISTOR (bromure de méthylnaltrexone par voie sous-cutanée) a une indication uniquement dans la sous-population de patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs en association aux laxatifs (cf. Tableau I).

Tableau I : Médicaments comparateurs de MOVENTIG

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
RELISTOR (bromure de méthylnaltrexone) TMC PHARMA	Oui	« Traitement de la constipation liée aux opioïdes chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs , lorsque la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante. »	10/12/2008	Important	Mineure (ASMR IV) dans l'indication de son AMM	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Par ailleurs, les laxatifs peuvent être utilisés dans le traitement de la constipation, y compris la CIO.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Le seul comparateur cliniquement pertinent est RELISTOR, dans la sous population de patients ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs⁶.

⁶ A noter que le CHMP (comité des médicaments à usage humain) a récemment donné un avis favorable à l'élargissement de l'indication de l'AMM de RELISTOR au traitement de la CIO chez les patients adultes non répondeurs à un traitement par les laxatifs.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	-
Allemagne		
Autriche		
Danemark		
Finlande		
Suède		
Suisse	Evaluation en cours	Indication demandée : "MOVENTIG is indicated for the treatment of adult patients 18 years and older with opioid-induced constipation (OIC), including patients with inadequate response to laxatives"

MOVENTIG a également une AMM au Canada dans le traitement de la CIO chez les patients adultes souffrant de douleurs non cancéreuses et ayant une réponse inadéquate aux laxatifs, et aux Etats Unis dans le traitement de la CIO chez les patients adultes souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier comportant trois études et une phase d'extension :

- deux études de phase III (KODIAC-04 et KODIAC-05), contrôlées, randomisées, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du naloxéfol versus placebo. L'étude KODIAC-04 a été suivie d'une phase d'extension (KODIAC-07) dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à plus long terme ;
- une étude contrôlée randomisée en ouvert (KODIAC-08) ayant évalué la tolérance du naloxéfol versus un traitement usuel de la CIO.

Aucune étude comparant MOVENTIG à RELISTOR n'a été réalisée chez les patients ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs.

08.1 Efficacité

La méthodologie des études KODIAC-04 et KODIAC-05 est présentée dans le Tableau II.

Tableau II : Méthodologie des études KODIAC-04 et KODIAC-05

	KODIAC-04 et KODIAC-05
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance du naloxéfol, 12,5 mg et 25 mg, au placebo, chez des patients atteints de CIO et ayant une douleur non cancéreuse, dont au moins 50% de patients ayant eu une réponse inadéquate à un traitement par laxatifs.
Méthode	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle et en trois groupes parallèles.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age : de 18 ans à moins de 85 ans ; - CIO confirmée prospectivement durant deux semaines (moins de 3 selles spontanées par semaine et au moins un symptôme de CIO) ; - traitement opioïde à dose stable depuis au moins 4 semaines.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - diarrhée ou constipation ayant une cause autre que le traitement opioïde ; - atteinte de la paroi gastro-intestinale ; - atteinte de la barrière hémato-encéphalique ; - douleur cancéreuse ; - trouble cardiovasculaire récent.

KODIAC-04 et KODIAC-05	
Groupes de traitement et randomisation	<p>Randomisation (ratio 1 :1 :1), stratifiée sur la réponse aux laxatifs, en trois groupes parallèles de patients, pour recevoir une fois par jour pendant 12 semaines, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - naloxéfol 12,5 mg - naloxéfol 25 mg - placebo <p>Stratification sur la réponse aux laxatifs en 3 sous-groupes de patients : les patients ayant eu une réponse inadéquate aux laxatifs = patients LIR, <i>laxative inadequate responder</i>, les patients ayant eu une réponse adéquate aux laxatifs = patients LAR, <i>laxative adequate responder</i>, et les patients chez lesquels la réponse aux laxatifs n'a pas pu être évaluée = patients LUR, <i>laxative unknown responder</i>.</p>
Traitements associés	<p>Si aucune selle spontanée émise en 72h, prise du traitement laxatif de secours (fourni par les centres) : une prise de 10 à 15 mg de bisacodyl, à répéter 2 fois au maximum, puis si constipation non soulagée, possibilité de faire un lavement.</p> <p>Si persistance de la constipation malgré le lavement, sortie du patient de l'étude.</p>
Déroulement de l'étude	<p>Durée de 18 semaines, réparties en 4 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période de screening initial de 2 semaines ; - une période de confirmation de la CIO de 2 semaines ; - une période de traitement de 12 semaines ; - et une visite de suivi prévue 2 semaines après la fin du traitement.
Critère de jugement principal	<p>Taux de patients répondeurs de la 1^{ère} à la 12^{ème} semaine dans la population globale.</p> <p><u>Définition de la réponse au traitement</u> : ≥ 3 selles spontanées émises par semaine, sans prise de laxatif durant les 24h précédentes, avec au moins 1 selle de plus par semaine par rapport à l'inclusion au cours d'au moins 9 des 12 semaines de traitement et pendant au moins 3 des 4 dernières semaines.</p>
Critères de jugement secondaires inclus dans l'analyse séquentielle hiérarchisée	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de patients répondeurs de la 1^{ère} à la 12^{ème} semaine chez les patients LIR (1^{er} critère secondaire) - Temps jusqu'à la 1^{ère} selle spontanée après la prise du traitement dans la population globale (2^{ème} critère secondaire) - Nombre moyen de jour par semaine avec émission d'au moins une selle spontanée dans la population globale (3^{ème} critère secondaire)
Principaux autres critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Variation de l'effort de défécation entre la 1^{ère} et la 12^{ème} semaine de traitement⁷ - Nombre de jours avec évacuation totale de la 1^{ère} à la 12^{ème} semaine de traitement - Variation à 12 semaines des scores obtenus sur les échelles PAC-SYM (évaluation de la sévérité de la constipation) et PAC-QOL (évaluation de l'impact de la constipation sur la qualité de vie)⁸
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Nombre de sujets nécessaire calculé dans la population globale d'une part, et dans le sous-groupe de patients LIR d'autre part.</p> <p>Etaient prévus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un total de 105 patients par groupe dans la population globale et de 105 patients par groupe dans la population LIR, soit un total de 210 patients par groupe. - pour détecter une différence de taux de réponse de 25% (60% sous naloxéfol, 35% sous placebo), - avec une puissance de 90% - et en considérant un risque alpha bilatéral de 0,025.
Analyse statistique	<p>Analyse séquentielle hiérarchisée, réalisée dans le groupe naloxéfol 25 mg puis dans le groupe naloxéfol 12,5 mg, dans l'ordre suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux de répondeurs de la 1^{ère} à la 12^{ème} semaine de traitement dans la population globale (critère principal) ; - taux de répondeurs de la 1^{ère} à la 12^{ème} semaine de traitement dans la population LIR (1^{er} critère secondaire) ; - temps jusqu'à la première selle spontanée après la prise du traitement dans la population globale (2^{ème} critère secondaire) ; - nombre de jours par semaine avec au moins une selle spontanée dans la population globale (3^{ème} critère secondaire).

⁷ L'effort de défécation a été mesuré sur cinq points : 1 : aucun effort, 2 : léger effort, 3 : effort modéré, 4 : effort important, 5 : effort extrême.

⁸ Les échelles PAC-SYM et PAC-QOL permettent une autoévaluation de la constipation. PAC-SYM est un auto-questionnaire de 12 items évaluant la sévérité des symptômes de la constipation dans 3 domaines : symptômes abdominaux, symptômes rectaux et selles ; la graduation va de 0 (absence de symptôme) à 4 (symptômes très sévères). PAC-QOL permet une mesure de l'impact de la constipation sur le bien-être quotidien du patient, à l'aide de 28 items scorés chacun sur 5 points (de 0 : aucun impact, à 4 : impact extrême).

KODIAC-04 et KODIAC-05	
	<p>Seuil de significativité dans le groupe naloxéfol 25 mg versus placebo : 0,025. En cas de résultats significatifs, analyse conduite dans le groupe naloxéfol 12,5 mg versus placebo au seuil de significativité de 0,05.</p> <p>Analyse principale sur la population en ITT et analyses de sensibilité sur les populations en ITT modifiées et <i>per protocole</i>.</p> <p>Analyse du critère principal par les tests de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), stratifiés sur la réponse aux laxatifs et associés à la mesure du risque relatif.</p>

Résultats

MOVENTIG dispose d'une AMM uniquement chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate aux laxatifs, correspondant à une sous-population de patients des études versus placebo : les patients LIR (*laxative inadequate responder*). C'est pourquoi seules les données chez ces patients sont pertinentes pour évaluer l'intérêt thérapeutique de MOVENTIG dans l'indication de son AMM et seront présentées dans cet avis.

Dans l'étude KODIAC-04, un total de 355 patients LIR a été randomisé (soit 54,4% des patients randomisés). La population en ITT comportait 350 patients LIR, dont 118 dans le groupe placebo, 115 dans le groupe naloxéfol 12,5 mg, et 117 dans le groupe naloxéfol 25 mg. L'âge moyen était de $53,3 \pm 10,3$ ans, avec 39 patients (11,1%) âgés de 65 ans et plus. La majorité des patients était des femmes (62%), 80,3% des patients étaient blancs. L'IMC était en moyenne de $31,9 \pm 8,08$ kg/m².

Les patients étaient majoritairement traités pour une douleur dorsale (55,1%). Durant les 6 mois précédant l'entrée dans l'étude⁹, 99,7% des patients avaient utilisé des laxatifs (cette proportion était de 84,6% des patients de la population globale).

Les traitements opioïdes les plus utilisés étaient la morphine (27,4%), l'association hydrocodone + paracétamol (26,6%), et l'oxycodone (20,9%). La durée médiane du traitement par opioïdes était de 73,5 mois au total et de 24 mois pour le dernier traitement. La durée médiane de la constipation sous opioïdes était de 24 mois. Au cours du traitement par opioïdes, 97,7% des patients ont eu un nombre moyen de selles spontanées compris entre 0 et 2 par semaine. Au cours des 6 derniers mois, 52,7% des patients ont pris une classe de laxatifs et 33,5% ont utilisé 2 classes différentes. La classe de laxatifs la plus utilisée a été celle des laxatifs stimulants (66,5%) ; les laxatifs lubrifiants ont été utilisés par 34,7% des patients, les laxatifs osmotiques (polyéthylène glycol) par 21,8% des patients, et les laxatifs salins par 16% des patients.

Dans l'étude KODIAC-05, un total de 371 patients LIR a été randomisé (soit 53,0% des patients randomisés). La population en ITT comportait 370 patients LIR, dont 121 dans le groupe placebo, 125 dans le groupe naloxéfol 12,5 mg, et 124 dans le groupe naloxéfol 25 mg. L'âge moyen était de $53,2 \pm 11,4$ ans, avec 50 patients (13,5%) âgés de 65 ans et plus. La majorité des patients était des femmes (65,1%), 83% des patients étaient blancs. L'IMC était en moyenne de $30,3 \pm 6,64$ kg/m².

Les patients étaient majoritairement traités pour une douleur dorsale (55,9%). Durant les 6 mois précédant l'entrée dans l'étude⁹, 98,9% des patients avaient utilisé des laxatifs (cette proportion était de 83,3% dans la population générale).

Les traitements opioïdes les plus utilisés étaient l'oxycodone (28,9%), la morphine (24,6%), et l'association hydrocodone + paracétamol (22,4%). La durée médiane du traitement par opioïdes était de 84 mois au total et de 24 mois pour le dernier traitement. La durée médiane de constipation sous opioïdes était de 24 mois. Au cours du traitement par opioïdes, 97,6% des patients ont eu un nombre moyen de selles spontanées compris entre 0 et 2 par semaine. Durant les 6 derniers mois, la majorité des patients (53,8%) a pris une classe de laxatifs, 28,4% ont utilisé 2 classes différentes. La classe de laxatifs la plus utilisée était celle des laxatifs stimulants (57,4%), les laxatifs lubrifiants ont été utilisés par 40,4% des patients, les laxatifs osmotiques (polyéthylène glycol) par 19,4% des patients, et les laxatifs salins par 16,1% des patients.

⁹ Excepté les 2 semaines précédant la pré-sélection des patients.

- Taux de patients LIR répondeurs au traitement (critère secondaire inclus dans l'analyse séquentielle hiérarchisée) :

Chez les patients LIR, dans les deux études, les taux de répondeurs après 12 semaines de traitement ont été peu élevés dans les groupes naloxérol par rapport au groupe placebo (différence versus placebo dans le groupe naloxérol 12,5 mg, de 13,8% dans l'étude KODIAC-04 et de 11% dans l'étude KODIAC-05 et dans le groupe naloxérol 25 mg de 19,9% dans l'étude KODIAC-04 et de 15,4% dans l'étude KODIAC-05) (cf. Tableau III).

La différence versus placebo est significativement en faveur du groupe naloxérol 25 mg dans les deux études (risque relatif (RR) versus placebo de 1,7 [1,2 ; 2,4], $p = 0,002$ dans l'étude KODIAC-04 et de 1,5 [1,1 ; 2,1], $p = 0,014$ dans l'étude KODIAC-05) et du groupe naloxérol 12,5 mg dans l'étude KODIAC-04 (RR versus placebo de 1,5 [1,0 ; 2,1], $p = 0,028$). En revanche, elle n'est pas interprétable dans le cadre de l'analyse séquentielle hiérarchisée pour le groupe naloxérol 12,5 mg de l'étude KODIAC-05 car la différence n'a pas été significative sur le critère principal.

Tableau III : Taux de patients LIR répondeurs au traitement dans les études KODIAC-04 et KODIAC-05

Groupe de traitement	n	Nombre de patients répondeurs (%)	Comparaison versus placebo*		
			Risque relatif (RR)	IC _{95%}	p versus placebo
Naloxérol 12,5 mg					
KODIAC-04	115	49 (42,6%)	1,5	[1,0 ; 2,1]	0,028
KODIAC-05	125	53 (42,4%)	1,4	[1,0 ; 1,9]	NS
Naloxérol 25 mg					
KODIAC-04	117	57 (48,7%)	1,7	[1,2 ; 2,4]	0,002
KODIAC-05	124	58 (46,8%)	1,5	[1,1 ; 2,1]	0,014
Placebo					
KODIAC-04	118	34 (28,8%)	NA	NA	NA
KODIAC-05	121	38 (31,4%)	NA	NA	NA

NA : non applicable ; NS : non significatif

* Cochran-Mantel-Haenszel

- Autres critères secondaires chez les patients LIR (résultats sur les données poolées des études KODIAC-04 et KODIAC-05)

S'agissant de critères secondaires à caractère exploratoire, l'interprétation de ces données doit être prudente. Les données présentées ci-après sont les données poolées des études KODIAC-04 et KODIAC-05.

✓ *Effort de défécation*

La variation de l'effort de défécation à 12 semaines a été de -0,77 dans le groupe naloxérol 25 mg, de -0,67 dans le groupe naloxérol 12,5 mg, et de -0,49 dans le groupe placebo, soit une différence versus placebo de -0,28 dans le groupe naloxérol 25 mg et de -0,18 dans le groupe naloxérol 12,5 mg.

✓ *Nombre de jours par semaine avec évacuation complète*

Le nombre moyen de jours par semaine au cours desquels au moins une défécation complète s'est produite au cours des 12 semaines de traitement a été de 2,04 dans le groupe naloxérol 25 mg, de 1,78 dans le groupe naloxérol 12,5 mg et de 1,16 dans le groupe placebo, soit une différence versus placebo de 0,88 jours dans le groupe naloxérol 25 mg et de 0,62 jours dans le groupe naloxérol 12,5 mg.

✓ *Variation du score PAC-SYM total (autoévaluation de la constipation)*

La variation du score PAC-SYM total à la 12^{ème} semaine de traitement a été en moyenne de -0,82 dans le groupe naloxérol 25 mg, de -0,83 dans le groupe naloxérol 12,5 mg et de -0,56 dans le groupe placebo, soit une différence versus placebo de -0,26 dans le groupe naloxérol 25 mg et de -0,27 dans le groupe naloxérol 12,5 mg.

✓ *Variation du score PAC-QOL (impact de la constipation sur le bien-être)*

La variation du score PAC-QOL à la 12^{ème} semaine de traitement a été en moyenne de -1,21 dans le groupe naloxéol 25 mg, de -1,14 dans le groupe naloxéol 12,5 mg et de -0,71 dans le groupe placebo, soit une différence versus placebo de -0,50 dans le groupe naloxéol 25 mg et de -0,42 dans le groupe naloxéol 12,5 mg.

Tableau IV : Résultats à 12 semaines sur les principaux critères secondaires dans la population LIR - données poolées des études KODIAC-04 et KODIAC-05

Variables	Groupe de traitement	n	Moyenne* (ES)	Différences vs placebo*		
				Moyenne**	IC 95%	p
Effort de défécation	Placebo	238	-0,49 (0,05)	NA	NA	NA
	Naloxéol 12.5 mg	236	-0,67 (0,05)	-0,18	[-0,31 ; -0,05]	0,007
	Naloxéol 25 mg	238	-0,77 (0,06)	-0,28	[-0,41 ; -0,14]	<0,001
Nombre de jour/semaine avec au minimum une évacuation complète	Placebo	238	1,16 (0,12)	NA	NA	NA
	Naloxéol 12.5 mg	236	1,78 (0,12)	0,62	[0,31 ; 0,93]	<0,001
	Naloxéol 25 mg	238	2,04 (0,12)	0,88	[0,56 ; 1,93]	<0,001
PAC-QOL Satisfaction	Placebo	193	-0,71 (0,09)	NA	NA	NA
	Naloxéol 12.5 mg	186	-1,14 (0,10)	-0,42	[-0,66 ; -0,18]	<0,001
	Naloxéol 25 mg	180	-1,21 (0,10)	-0,50	[-0,74 ; -0,26]	<0,001
PAC-SYM Score total	Placebo	191	-0,56 (0,05)	NA	NA	NA
	Naloxéol 12.5 mg	189	-0,83 (0,05)	-0,27	[-0,40 ; -0,13]	<0,001
	Naloxéol 25 mg	177	-0,82 (0,05)	-0,26	[-0,39 ; -0,12]	<0,001

* Analyse selon un modèle mixte à mesure répétée (MMRM)

** Moyenne selon la méthode des moindres carrés, ES : erreur standard

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études d'efficacité versus placebo

L'étude de tolérance et de sécurité d'emploi a porté sur tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, naloxéol ou placebo, sans analyse dans les sous-groupes de patients LIR.

Dans l'étude KODIAC-04, la tolérance de MOVENTIG a été étudiée chez 638 patients, dont 211 ayant reçu le naloxéol 12,5 mg, 214 le naloxéol 25 mg et 213 le placebo.

Au cours des 12 semaines de traitement et des deux semaines suivantes, le nombre de patients ayant eu au moins un effet indésirable (EI) a été de 104 (49,3%) dans le groupe naloxéol 12,5 mg, de 131 (61,2%) dans le groupe naloxéol 25 mg, et de 100 (46,9%) dans le groupe placebo.

Au cours de la période de traitement de 12 semaines, les EI les plus fréquents ont été :

- les douleurs abdominales : 8,5% dans le groupe naloxéol 12,5 mg, 12,6% dans le groupe naloxéol 25 mg et 3,3% dans le groupe placebo ;
- les diarrhées : 3,3% dans le groupe naloxéol 12,5 mg, 9,3% dans le groupe naloxéol 25 mg et 4,2% dans le groupe placebo ;
- les nausées : 7,1% dans le groupe naloxéol 12,5 mg, 7,5% dans le groupe naloxéol 25 mg et 4,7% dans le groupe placebo ;
- les flatulences : 4,3% dans le groupe naloxéol 12,5 mg, 5,6% dans le groupe naloxéol 25 mg et 1,9% dans le groupe placebo.

Des EI considérés comme graves ont été rapportés chez 5,2% des patients dans le groupe naloxéol 12,5 mg, 3,3% des patients dans le groupe naloxéol 25 mg, et 5,2% des patients du groupe placebo.

Le traitement a été interrompu suite à un EI chez 9 (4,3%) patients du groupe naloxéol 12,5 mg, 22 (10,3%) patients du groupe naloxéol 25 mg, et 12 (5,6%) patients du groupe placebo. Un total

de 2 décès non imputables au traitement est survenu dans le groupe naloxécol 12,5 mg au cours de la phase de suivi.

Dans l'étude KODIAC-05, la tolérance de MOVENTIG a été étudiée chez 693 patients, dont 230 ayant reçu le naloxécol 12,5 mg, 232 le naloxécol 25 mg, et 231 le placebo. Au cours des 12 semaines de traitement et des deux semaines suivantes, le nombre de patients ayant eu au moins un EI a été de 137 (59,6%) dans le groupe naloxécol 12,5 mg, 160 (69%) dans le groupe naloxécol 25 mg, et de 136 (58,9%) dans le groupe placebo.

Durant la période de traitement de 12 semaines, les EI les plus fréquents ont été :

- les douleurs abdominales : 10,9% dans le groupe naloxécol 12,5 mg, 19% dans le groupe naloxécol 25 mg et 7,8% dans le groupe placebo ;
- les diarrhées : 7,8% dans le groupe naloxécol 12,5 mg, 9,1% dans le groupe naloxécol 25 mg et 4,3% dans le groupe placebo ;
- les nausées : 6,1% dans le groupe naloxécol 12,5 mg, 8,6% dans le groupe naloxécol 25 mg et 4,3% dans le groupe placebo ;
- les vomissements : 3% dans le groupe naloxécol 12,5 mg, 6% dans le groupe naloxécol 25 mg et 2,6% dans le groupe placebo ;
- les flatulences : 1,7% dans le groupe naloxécol 12,5 mg, 6% dans le groupe naloxécol 25 mg et 3% dans le groupe placebo.

Des EI considérés comme graves ont été rapportés chez 6,1% des patients dans le groupe naloxécol 12,5 mg, 3,4% des patients dans le groupe naloxécol 25 mg, et 5,2% des patients du groupe placebo.

Le traitement a été interrompu suite à un EI chez 12 (5,2%) patients dans le groupe naloxécol 12,5 mg, 24 (10,3%) patients dans le groupe naloxécol 25 mg, et chez 12 (5,2%) patients dans le groupe placebo. Aucun décès n'est survenu.

Variation des doses d'opioïdes

Les variations des doses quotidiennes d'opioïdes (exprimées en équivalent-morphine) après 12 semaines de traitement dans l'étude KODIAC-04 et dans l'étude KODIAC-05 respectivement, ont été en moyenne de :

- -2,3 et -1,3 dans le groupe naloxécol 12,5 mg ;
- 0,4 et 0,1 dans le groupe naloxécol 25 mg ;
- -1,8 et -0,3 dans le groupe placebo.

Variation de l'intensité de la douleur (scores NRS)

Les variations des scores sur l'échelle NRS d'autoévaluation de la douleur¹⁰ après 12 semaines de traitement, dans l'étude KODIAC-04 et dans l'étude KODIAC-05 respectivement, ont été en moyenne de :

- -0,3 et -0,1 dans le groupe naloxécol 12,5 mg ;
- -0,2 et 0,0 dans le groupe naloxécol 25 mg ;
- -0,2 et -0,1 dans le groupe placebo dans chaque étude.

8.2.2 Données de tolérance au-delà de 12 semaines de traitement

S'agissant d'études descriptives sans aucune analyse statistique et portant sur des populations sélectionnées, les résultats sont présentés ci-après à titre indicatif.

Données issues de la phase d'extension (étude KODIAC-07)

Il s'agit d'une phase d'extension de 12 semaines de traitement puis deux semaines de suivi, de l'étude KODIAC-04. Seuls les patients des centres aux Etats-Unis ayant complété l'étude KODIAC-04 étaient éligibles à l'inclusion et pouvaient poursuivre le traitement attribué lors de la randomisation (naloxécol 12,5 mg : n = 94, naloxécol 25 mg : n = 97, placebo : n = 100).

¹⁰ La douleur est autoévaluée sur une échelle allant de 0 (pas de douleur) à 10 (la pire douleur possible).

Au cours des 12 semaines de traitement et des deux semaines de suivi, le nombre de patients ayant eu un EI a été de 32 (34%) dans le groupe naloxéfol 12,5 mg, 40 (41,2%) dans le groupe naloxéfol 25 mg, et 33 (33%) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents ont été :

- les arthralgies : 5 (5,2%) patients dans le groupe naloxéfol 25 mg ;
- les nausées : 1 (1,1%) patient dans le groupe naloxéfol 12,5 mg, 3 (3,1%) patients dans le groupe naloxéfol 25 mg et 1 (1,0%) patient dans le groupe placebo ;
- les douleurs abdominales : 1 (1,1%) patient dans le groupe naloxéfol 12,5 mg et 3 (3,1%) patients dans le groupe naloxéfol 25 mg ;
- les gastroentérites virales : 1 (1,1%) patient dans le groupe naloxéfol 12,5 mg et 3 (3,1%) patients dans le groupe naloxéfol 25 mg ;
- les douleurs dorsales¹¹ : 3 (3,1%) patients dans le groupe naloxéfol 25 mg et 1 (1,0%) patient dans le groupe placebo.

Le traitement a été interrompu suite à un EI chez 4 patients (4,3%) dans le groupe naloxéfol 12,5 mg, chez 4 patients (4,1%) dans le groupe naloxéfol 25 mg et chez 3 patients (3,0%) dans le groupe placebo. Un décès non imputable au traitement étudié est survenu dans le groupe naloxéfol 12,5 mg.

Données issues de l'étude de tolérance (KODIAC-08)

Il s'agit d'une étude de phase III ouverte, randomisée, dont les objectifs étaient d'évaluer la tolérance du naloxéfol 25 mg puis de la comparer à un traitement usuel de la CIO durant 52 semaines et une période de suivi de 2 semaines.

Les patients pouvaient avoir participé aux études KODIAC -05 et -07. Ils ont été randomisés (ratio 2:1) pour recevoir soit le naloxéfol 25 mg soit un traitement usuel de la CIO, choisi par l'investigateur parmi une liste de laxatifs.

La population d'analyse pour la tolérance était constituée de 804 patients, dont 534 dans le groupe naloxéfol 25 mg et 270 dans le groupe traitement usuel.

Au cours des phases de traitement et de suivi, pour un suivi médian de 358 jours dans le groupe naloxéfol et de 360 jours dans le groupe traitement usuel, le nombre de patients ayant eu au moins un EI a été de 437 (81,8%) dans le groupe naloxéfol, et de 195 (72,2%) dans le groupe traitement usuel. Au cours de la période de traitement, le nombre de patients ayant eu au moins un EI a été de 428 (80,1%) et de 194 (71,9%) respectivement dans le groupe naloxéfol et dans le groupe traitement usuel. Au cours de cette période, les EI les plus fréquents ont été :

- douleurs abdominales : 95 patients (17,8%) dans le groupe naloxéfol et 9 patients (3,3%) dans le groupe traitement usuel ;
- diarrhées : 69 patients (12,9%) dans le groupe naloxéfol et 16 patients (5,9%) dans le groupe traitement usuel ;
- nausées : 50 patients (9,4%) dans le groupe naloxéfol et 11 patients (4,1%) dans le groupe traitement usuel ;
- maux de tête : 48 patients (9%) dans le groupe naloxéfol et 13 patients (4,8%) dans le groupe traitement usuel.

Des EI considérés comme graves ont été rapportés chez 51 patients (9,6%) du groupe naloxéfol et chez 30 patients (9,6%) du groupe traitement usuel.

Au total, 56 arrêts de traitement (10,5%) sont survenus dans le groupe naloxéfol. Un total de deux décès non imputables au traitement étudié est survenu au cours de l'étude, dont un dans le groupe naloxéfol au cours de la phase de suivi, et un dans le groupe traitement usuel au cours de la phase de traitement.

¹¹ A noter que la majorité des patients étaient traités par opioïdes pour une douleur dorsale.

8.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

Dans les données regroupées des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le naloxéol ($\geq 5\%$) sont : douleurs abdominales, diarrhée, nausées, céphalées et flatulences. La majorité des effets indésirables gastro-intestinaux classés comme légers à modérés, est survenue en début de traitement et se sont résolus lors de la poursuite du traitement. Ils ont souvent été signalés comme étant de type crampes abdominales. »

8.2.4 Plan de gestion de risques

Dans le cadre du PGR de MOVENTIG, les risques suivants ont été identifiés :

- Risques importants :
 - effets indésirables digestifs ;
 - syndrome de sevrage aux opioïdes ;
 - interactions avec les médicaments métabolisés par certaines enzymes (CYP3A4 et P-gp) ;

- Risques importants potentiels :
 - perforation gastro-intestinale ;
 - modifications hémodynamiques pouvant entraîner des événements cardiovasculaires ;
 - utilisations hors-AMM ;
 - blocage de l'analgésie obtenue sous traitement par opioïdes ;

- Informations manquantes
 - survenue plus fréquente d'événements indésirables intestinaux chez les patients traités par la méthadone ;
 - données limitées chez les patients ayant des douleurs cancéreuses ;
 - aucune donnée clinique chez les patients à haut risque cardiovasculaire ;
 - efficacité et sécurité non établies pour les traitements d'une durée supérieure à an ;
 - données limitées chez les patients âgés de plus de 75 ans ;
 - risque d'élévation des taux sanguins de naloxéol chez les patients ayant une fonction rénale altérée ;
 - efficacité et sécurité non établie chez les patients en insuffisance hépatique sévère ;
 - aucune donnée clinique chez les patients de groupe ethnique différents des blancs et des noirs ;
 - aucune donnée chez l'enfant ;
 - utilisation durant la grossesse et l'allaitement.

08.3 Résumé & discussion

Les études KODIAC-04 et KODIAC-05, études de phase III, randomisées (ratio 1 :1 :1), en double aveugle, avaient pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de deux dosages de naloxéol, 12,5 mg et 25 mg, par rapport au placebo, chez des patients atteints de CIO et ayant une douleur non cancéreuse, dont 54% dans l'étude KODIAC-04 et 53% dans l'étude KODIAC-05 avaient eu une réponse inadéquate à un traitement par laxatifs.

Chez ces patients, correspondant à la population de l'AMM de MOVENTIG, le naloxéol a montré son efficacité versus placebo en termes de taux de répondeurs au traitement (critère secondaire inclus dans l'analyse séquentielle hiérarchisée), dans les deux études à la dose quotidienne de 25 mg (étude KODIAC-04 : taux de répondeurs de 48,7%, RR versus placebo de 1,7 [1,2 ; 2,4] ; $p = 0,002$, étude KODIAC-05 : taux de répondeurs de 46,8%, RR versus placebo de 1,5 [1,1 ; 2,1], $p = 0,014$) et uniquement dans l'une des deux études à la dose quotidienne de 12,5 mg (étude KODIAC-04 : taux de répondeurs de 42,6%, RR versus placebo de 1,5 [1,0 ; 2,1, $p = 0,028$]).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les douleurs abdominales, les diarrhées, les nausées et à plus long terme les arthralgies. Le traitement par MOVENTIG n'a pas modifié l'efficacité antalgique des opioïdes, aucun ajustement posologique n'ayant été nécessaire.

Certaines limites doivent être soulignées :

- *Concernant les patients inclus dans les études versus placebo :*
 - la population de l'AMM correspond à un sous-groupe pré-défini de patients des études ;
 - la majorité des centres d'inclusion était aux Etats-Unis, aucun centre ne se trouvait en France ;
 - seul un faible nombre de patients âgés de plus de 75 ans a été inclus ;
 - aucun patient ayant un cancer n'a été inclus dans les études KODIAC-04 et KODIAC-05, et l'étude de phase III qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du naloxéol versus placebo chez des patients adultes traités par opioïde pour des douleurs cancéreuses et atteints de CIO a été arrêtée prématurément (étude KODIAC-06, non constitutive du dossier).

- *Concernant la quantité d'effets :*
 - la quantité d'effets en termes de patients répondeurs au naloxéol versus placebo est modeste quel que soit le dosage, de l'ordre de 10 à 15% supplémentaires sous naloxéol 12,5 mg et de 15 à 20% supplémentaires sous naloxéol 25 mg ;
 - l'effet du traitement sur la qualité de vie, ayant été testée sur des critères secondaires à caractère exploratoire, ne peut pas être clairement établi.

- *Concernant la durée des études :*
 - l'efficacité et la tolérance de MOVENTIG ont été évaluées de manière comparative pendant une durée de 12 semaines dans les études versus placebo. Il n'est pas possible d'évaluer l'efficacité et la tolérance de MOVENTIG au-delà de 12 semaines de traitement compte-tenu de la méthodologie des études réalisées à plus long termes (études descriptives de tolérance, sans analyse statistique, portant sur des populations sélectionnées).

- *Concernant les comparateurs :*
 - aucune étude comparative permettant d'évaluer l'apport thérapeutique de MOVENTIG versus RELISTOR n'a été réalisée dans la sous-population de patients ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs.

08.4 Programme d'études

Trois études observationnelles post-commercialisation sont prévues :

- une étude ayant pour objectifs de décrire d'une part les caractéristiques démographiques et cliniques et le traitement suivi par les patients à l'initiation d'un traitement par le naloxéol, et d'autre part les modalités de traitement, à l'initiation et en cours, par le naloxéol ;
- deux études de tolérance ayant pour objectif d'estimer le taux de survenue de certains événements pré-spécifiés chez des patients traités
 1. par le naloxéol pour des douleurs cancéreuses ;
 2. par le naloxéol pour des douleurs non cancéreuses.

Par ailleurs, un développement pédiatrique est en cours chez l'enfant âgé de 6 mois à 18 ans.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE¹²

La prise en charge de la CIO est fondée sur le recours à un traitement laxatif. Il est recommandé de débiter ce traitement à l'initiation du traitement par opioïdes et de le poursuivre pendant toute la durée du traitement par opioïdes.

D'après les recommandations de la Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs, chez les patients relevant de soins palliatifs, au 3ème jour sans selle sont préconisés le renforcement des règles hygiéno-diététiques, l'optimisation du traitement par laxatifs oraux et le recours éventuel à un traitement rectal par suppositoire.

En cas de réponse insuffisante/inadéquate aux laxatifs et après avoir éliminé un fécalome, il est possible :

- de compléter le traitement laxatif avec un traitement par RELISTOR (par voie SC), chez les patients présentant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs
- d'interrompre le traitement laxatif et d'instaurer un traitement par MOVENTIG (par voie orale), dans le cadre de son AMM, chez les patients adultes. L'efficacité du traitement à la dose quotidienne de 12,5 mg est mal établie chez les patients ayant des douleurs non cancéreuses. L'efficacité et la tolérance aux deux posologies n'ont pas été évaluées chez les patients ayant des douleurs cancéreuses.

¹² Groupe de travail du pôle qualité des soins et de l'accompagnement, Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. Recommandations pour la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs. Med Palliat 2009;8:S5-34.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ La constipation est un effet indésirable fréquent des traitements chroniques par opioïdes. Elle entraîne une dégradation de la qualité de vie du patient et peut être à l'origine d'une mauvaise observance du traitement antalgique.
- ▀ Cette spécialité est un traitement symptomatique de la constipation induite par les opioïdes.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables est modéré sans que l'efficacité sur la qualité de vie n'ait été établie.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques (traitements optimisés par laxatifs, RELISTOR chez les patients ayant une maladie avancée et relevant de soins palliatifs).
- ▀ Il s'agit d'un traitement de 1^{ème} intention chez les patients atteints de constipation induite par les opioïdes et ayant présenté une réponse inadéquate après optimisation du traitement par les laxatifs.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique des patients traités par opioïdes et souffrant de constipation peut être considéré comme modéré. Celui des patients souffrant de constipation résistante aux laxatifs est faible du fait de leur nombre plus restreint. L'amélioration de la prise en charge des douleurs chroniques intenses constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, GTNDO*, plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur, loi de 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé qui reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit fondamental de toute personne).

Au vu des données disponibles (aucun patient inclus en France, aucune donnée chez le patient cancéreux, peu de données chez les sujets âgés de plus de 75 ans, population de l'AMM correspondant à un sous-groupe de patients inclus dans les études cliniques, supériorité versus placebo non établie à la dose quotidienne de 12,5 mg, aucune étude comparative versus RELISTOR chez les patients ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs), MOVENTIG ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié. Aussi, en l'état actuel des connaissances, aucun impact de MOVENTIG n'est attendu sur la santé publique.

*Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MOVENTIG est faible dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s). » et aux posologies de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 15 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

MOVENTIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients adultes atteints de constipation induite par les opioïdes et ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s).

010.3 Population cible

MOVENTIG dispose d'une indication chez les patients adultes atteints d'une constipation induite par les opioïdes ayant présenté une réponse inadéquate aux laxatifs. L'efficacité et la tolérance de MOVENTIG ont été évaluées uniquement chez des patients ayant des douleurs non cancéreuses.

La population cible de MOVENTIG constituée des patients ayant des douleurs non cancéreuses atteints d'une constipation induite par les opioïdes et ayant présenté une réponse inadéquate aux laxatifs peut être estimée comme suit :

- En ambulatoire

Selon les données de l'observatoire Thalès de 2012, le nombre de patients traités par opioïdes au long cours (> 45 jours) pour des douleurs chroniques non cancéreuses est d'environ 2,347 millions dont 2,3 millions traités par opioïde de palier II et 47 000 par opioïde de palier III. D'après l'étude de Cook et al¹³, 67% des patients sous morphine et 34% des patients sous codéine ont eu une constipation. Parmi les 84% de patients traités par laxatifs, un quart n'en ont pas été satisfaits. D'après ces données, le nombre de patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses et relevant de soins ambulatoires peut être estimée à 171 000, dont 164 000 patients traités par opioïdes de palier II et 7 000 patients traités par opioïdes de palier III.

- En soins palliatifs

D'après l'avis de la commission de la Transparence pour RELISTOR¹⁴ :

- environ 107 000 séjours en soins palliatifs ont été pris en charge en 2007,
- environ 50 à 80% de ces patients sont traités par opioïdes forts de palier III,
- une constipation chronique est observée chez 40 à 70% des patients traités par opioïdes,
- le pourcentage de patients non répondeurs aux laxatifs habituels peut être estimé à environ 20%.

D'après l'enquête descriptive de Bouté et al¹⁵, les tumeurs représentent 49,2% des diagnostics des malades relevant de soins palliatifs.

D'après ces données, le nombre de patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et relevant de soins palliatifs peut être estimé à un maximum de 7 600, traités par opioïdes de palier III.

Au total, la population cible de MOVENTIG constituée des patients ayant une douleur non cancéreuse, atteints d'une constipation induite par les opioïdes et ayant présenté une réponse inadéquate aux laxatifs, peut être estimée à 178 600 patients, dont 14 600 traités par opioïdes de palier III.

A titre indicatif, selon le même raisonnement, le nombre de patients ayant des douleurs cancéreuses et atteints d'une constipation induite par les opioïdes et ayant présenté une réponse inadéquate aux laxatifs peut être estimé à 50 600 patients, dont 10 600 traités par opioïdes de palier III. Néanmoins l'efficacité et la tolérance de MOVENTIG n'ont pas été évaluées chez ces patients.

¹³ Cook SF, Lanza L, Zhou X, et al. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:1224-32.

¹⁴ Avis de la Commission de la transparence du 10 décembre 2008 relatif à l'inscription de la spécialité RELISTOR.

¹⁵ Bouté C, Millot I, Ferré P, et al. Comment estimer les besoins en soins palliatifs dans les établissements de court séjour ? A propos d'une expérience en Côte d'Or. Santé Publique 1999;11:29-39.

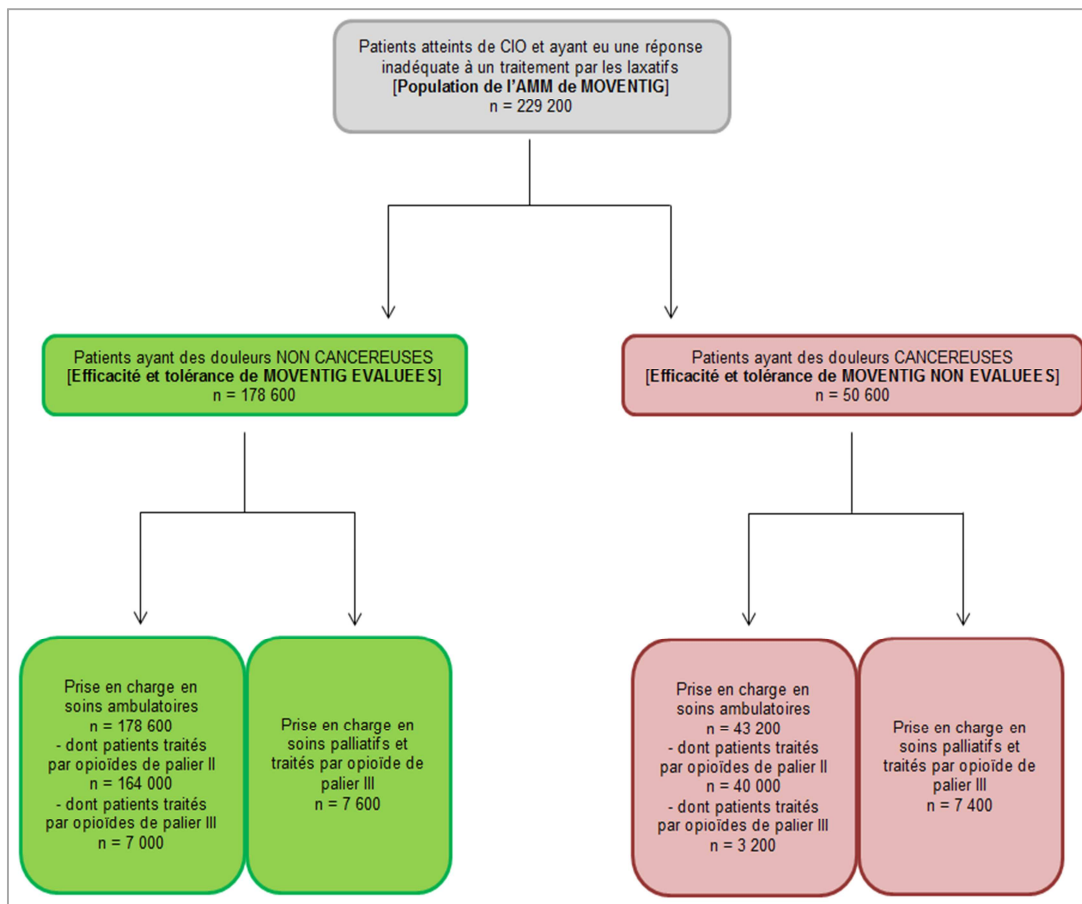


Figure 1 : Déclinaison de la population cible de MOVENTIG

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.