



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 DECEMBRE 2020

naloxéol

MOVENTIG 12,5 mg et 25 mg, comprimé pelliculé

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes (CIO) chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate au(x) laxatif(s).

Le Service médical rendu reste faible.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge de la constipation induite par les opioïdes chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate au(x) laxatif(s).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge de la CIO n'est pas modifiée depuis la précédente évaluation. Elle reste 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 3^{ème} 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 suppositoires.

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.

Place du médicament

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

Chez les patients ayant des douleurs non cancéreuses, l'efficacité à la dose quotidienne de 12,5 mg reste mal établie (pas de nouvelle donnée clinique).

Chez les patients ayant des douleurs cancéreuses, l'efficacité et la tolérance aux deux posologies restent mal évaluées. On dispose néanmoins de données cliniques issues d'études sans groupe contrôle. L'effet symptomatique attendu reste modeste et il n'est toujours pas établi que la qualité de vie de ces patients soit améliorée. Mais, compte tenu du mécanisme d'action du naloxégol, son efficacité sur le traitement de la constipation ne devrait pas dépendre de la situation clinique ayant motivée la prescription de l'opioïde.

Motif de l'examen	Nouvel examen à la demande du laboratoire suite au dépôt de nouvelles données. Réévaluation à la demande du laboratoire de la population cible de MOVENTIG.
Indication concernée	« 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). Pour la définition de réponse inadéquate au(x) laxatif(s), cf. Pharmacodynamie du RCP. »
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).
ISP	MOVENTIG n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
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 eu 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.
Population cible	La population cible de MOVENTIG constituée des patients ayant une douleur d'origine cancéreuse, atteints d'une constipation induite par les opioïdes et ayant eu une réponse inadéquate aux laxatifs, peut être estimée à environ 10 600 traités par opioïdes forts.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation par le laboratoire de la population cible de MOVENTIG (naloxégol), spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (taux de remboursement actuel de 15%) 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). » MOVENTIG a obtenu l'AMM le 8/12/2014 dans cette indication.

Le naloxégol, un laxatif, est un dérivé PEGylé de la naloxone. Il agit comme « antagoniste des récepteurs opioïdes mu d'action périphérique dans le tractus gastro-intestinal, diminuant par ce moyen les effets constipants des opioïdes sans altérer les effets analgésiques des opioïdes sur le système nerveux central. » (RCP).

02 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).
Pour la définition de réponse inadéquate au(x) laxatif(s), cf. Pharmacodynamie. »

03 POSOLOGIE

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

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

La sécurité et l'efficacité du naloxégol chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. ... » (Cf. RCP).

04 BESOIN MEDICAL¹

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 ayant une maladie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs, il est possible d'associer un traitement par RELISTOR (bromure de

¹ Cf. Avis de la Commission de la Transparence rendu pour MOVENTIG le 04/11/2015.

méthylaltréxone), antagoniste sélectif périphérique des récepteurs mu aux opioïdes administré par voie sous-cutanée.

Chez les autres patients ayant une réponse insuffisante aux laxatifs, aucun autre médicament que la naloxone (MOVENTIG) n'est indiquée. Son efficacité a été jugée modérée et son effet sur la qualité de vie non établie lors de son évaluation précédente par la Commission.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les médicaments disponibles (RELISTOR et MOVENTIG). Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments plus efficaces et n'interférant pas avec le traitement par opioïde.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de MOVENTIG sont les thérapeutiques utilisées en 1^{ère} intention dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez les adultes ayant eu une réponse inadéquate aux laxatifs.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
RELISTOR (bromure de méthylaltréxone) <i>TMC pharma</i>	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

A ce jour, il n'existe pas d'autre spécialité ayant l'AMM dans le traitement des patients adultes atteints de CIO et ayant eu une réponse inadéquate aux laxatifs.

La spécialité RELISTOR (bromure de méthylaltréxone par voie sous-cutanée) a une indication uniquement dans la sous-population de patients ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs en association aux laxatifs (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Pas de comparateurs non médicamenteux en dehors des mesures hygiéno-diététiques.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication complète de l'AMM. Néanmoins, la spécialité RELISTOR (bromure de méthylaltréxone par voie sous-cutanée) a une indication dans la sous-population de patients ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs en association aux laxatifs (cf. Tableau I).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de soumission de son dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Non
Belgique	Non	
Espagne	Oui	Patients atteints de cancer seulement
Italie	Oui	Sur la base des critères ROME IV et en échec de 2 laxatifs
Pays-Bas	Oui	Pas de restriction
Royaume-Uni	Oui	Après échec d'un laxatif

États-Unis : la spécialité MOVENTIG dispose d'une AMM (Kyowa-Kirin n'est pas l'exploitant). (indication : « *MOVANTIK is an opioid antagonist indicated for the treatment of opioid induced constipation (OIC) in adult patients with chronic non-cancer pain, including patients with chronic pain related to prior cancer or its treatment who do not require frequent (e.g., weekly) opioid dosage escalation* »).

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 4/11/2015 (Demande d'inscription en ville et à l'hôpital)
Indication	« 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). Pour la définition de réponse inadéquate au(x) laxatif(s), cf. Pharmacodynamie. »
SMR (libellé)	Faible.
Place dans la stratégie thérapeutique	MOVENTIG est un traitement de 1ère 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.
ASMR (libellé)	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).
Etude(s) demandée(s)	Non.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 3/10/2018 (Demande d'inscription en ville et à l'hôpital pour de nouveaux conditionnements)
Indication	Inchangée
SMR (libellé)	Faible.
Place dans la stratégie thérapeutique	Inchangée.
ASMR (libellé)	Ces présentations sont des compléments de gamme ; Pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà existantes.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle donnée clinique contrôlée d'efficacité ou de tolérance issus d'études contrôlées.

La demande de réévaluation de la population cible de MOVENTIG repose sur deux études cliniques observationnelles réalisées chez des patients ayant une constipation induite par les opioïdes (cf. chapitre « Qualité de vie » et chapitre « Données d'utilisation ») :

- une étude observationnelle de phase IV réalisée en France (MovE) non comparative, multicentrique, chez des adultes atteints de cancer dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité en situation réelle d'utilisation.
- une étude observationnelle de phase IV (KYONAL) réalisée en Espagne, non comparative, multicentrique, chez des adultes atteints de cancer (nombre et type de patient) dont l'objectif principal était d'évaluer la qualité de vie après 1 an de suivi.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des études cliniques déjà évaluées

Selon l'avis du 03/10/2018 :

« 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 prédéfini 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'effet :*
 - **la quantité d'effet 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 sou-population de patients ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs.**

8.1.2 Nouvelles données issues d'études contrôlées

Néant.

08.2 Qualité de vie

La demande de réévaluation de la population cible de MOVENTIG (naloxégol) repose sur deux études cliniques de phase IV observationnelles réalisées chez des patients adultes ayant une constipation induite par les opioïdes et atteints de cancer. Les données tirées de ces études ne sont pas interprétables :

- dans l'étude non comparative et multicentrique KYONAL, qui a inclus des patients en Espagne, l'objectif principal était d'évaluer la qualité de vie après 1 an de suivi.
- dans l'étude non comparative et multicentrique MovE, réalisée chez des patients inclus en France, la qualité de vie des patients a été analysée comme critère d'efficacité secondaire dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire PAC-QOL (4 dimensions explorées : inconfort physique, gêne psychologique, inquiétude et préoccupations, satisfaction).

En raison des limites méthodologiques majeures de ces deux études, avec en particulier l'absence de groupe contrôle, les données tirées des comparaisons intragroupes) ne permettent pas d'estimer l'efficacité de MOVENTIG sur la qualité de vie. Elles ne sont donc pas présentées.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion solide ne peut être tirée des résultats de ces deux études.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études observationnelles non comparatives

8.3.1.1 Etude movE

Les données proviennent de 131 patients ayant pris au moins une dose de MOVENTIG au cours de la période d'observation. La proportion de patient ayant rapporté au moins événement indésirable (EI) a été de 32,8%, un EI grave de 16,0% et un EI ayant entraîné l'arrêt de MOVENTIG de 16,8%. Un total de 67 EI a été rapporté chez 32,8% des patients. Parmi ces EI, 15 ont été considérés comme reliés au naloxégol (effets indésirables) ; ils ont concerné 8,4% des patients. Les plus fréquents ont été des diarrhées (chez 3,8% des patients). Un effet indésirable grave (diarrhée) a concerné moins de 1% des patients. Un cas de syndrome de sevrage aux opioïdes a été rapporté.

L'absence de groupe contrôle doit être pris en compte pour l'interprétation de ces observations.

8.3.1.2 Etude KYONAL

Un total de 28 événements indésirables a été rapporté chez 19 patients (15,1%). Parmi eux, 28,6% ont été jugés reliés à MOVENTIG (effets indésirables). La majorité ont été des douleurs abdominales (46,4%), des diarrhées (21,4%), une distension abdominale (17,9%) et des nausées (10,7%).

Un total de 10 EI chez 6 patients a entraîné l'arrêt du traitement par MOVENTIG ; ces patients recevaient un traitement concomitant par laxatifs.
L'absence de groupe contrôle doit être pris en compte pour l'interprétation de ces observations.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

MOVENTIG fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) (annexe 3). Les risques identifiés, potentiels et informations manquantes sont détaillés ci-dessous.

Plan de Gestion des Risques de MOVENTIG (PGR de MOVENTIG – version 5 – DLP au 01/06/2013)

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> • Effets indésirables digestifs • Syndrome de sevrage aux opioïdes • Interactions avec les médicaments métabolisés par certaines enzymes (CYP3A4 et P-gp)
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> • Perforation gastro-intestinale • Modifications hémodynamiques pouvant entraîner des événements cardiovasculaires • Utilisations hors-AMM • Blocage de l'analgésie obtenue sous traitement par opioïdes
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> • 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

8.3.3 Données issues des PSUR

MOVENTIG a obtenu sa 1^{ère} AMM aux Etats-Unis le 16/09/2014. MOVENTIG est autorisé aux Etats-Unis, en Europe, au Canada, en Suisse, en Australie, en Argentine, en Israël et en Nouvelle-Zélande. Les données internationales de pharmacovigilance disponibles depuis la précédente évaluation couvrent la période du 16/09/2015 au 15/09/2019.

Période couverte	Estimation de l'exposition sur la période ^a	Total événements indésirables graves issus de notifications post-commercialisation ^c	Total événements indésirables non graves issus de notifications post-commercialisation ^c
16/09/2015 au 15/03/2016	40 230 patients ^b (01/09/2015 au 01/03/2016)	166	1 145
16/03/2016 au 15/09/2016	65 988 patients ^b (01/03/2016 au 01/09/2016)	106	1 248
16/09/2016 au 15/03/2017	25 988 patients-années (01/09/2016 au 28/02/2017)	110	1 086
16/03/2017 au 15/09/2017	33 907 patients-années (01/03/2017 au 31/08/2017)	115	929
16/09/2017 au 15/03/2018	35 286 patients-années (01/09/2017 au 28/02/2018)	78	624
16/03/2018 au 15/09/2018	34 082 patients-années (01/03/2018 au 31/08/2018)	58	513

16/09/2018 au 15/09/2019	62 713 patients-années (01/09/2018 au 31/08/2019)	162	602
-----------------------------	--	-----	-----

a : Chiffre d'exposition calculé sur la base des volumes de vente

b : Résultats en patients-années non calculés

c : Les notifications post-commercialisation incluent :

- les réactions indésirables graves et non graves issues de sources spontanées (y compris les notifications des professionnels de santé, des patients, de la littérature scientifique et des autorités compétentes) ;
- les réactions indésirables graves issues des études non-interventionnelles et d'autres sources sollicitées non-interventionnelles.

Cumulativement, au 15/09/2019, les évènements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10%) ont concerné les affections gastro-intestinales (N=2 484 ; 36,3%), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (N = 1 471 ; 21,5%) et les lésions, intoxications et complications liées aux procédures (N = 715 ; 10,5%).

8.3.4 Données issues du RCP

Selon le RCP : « Dans les données regroupées des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le naloxéol ($\geq 5\%$) sont : douleurs abdominales, diarrhées, nausées, céphalées et flatulences. La majorité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été évalués comme légers à modérés, sont survenus 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.

Syndrome de sevrage aux opioïdes :

Le naloxéol aux doses thérapeutiques subit un passage minimal à travers la barrière hémato-encéphalique. Chez certains patients, toutefois, un ensemble de symptômes a été rapporté, ressemblant au syndrome de sevrage aux opioïdes d'action centrale. La plupart des cas rapportés ont été observés peu de temps après l'administration initiale du médicament et ils ont été d'intensité légère ou modérée. »

08.4 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT

Néant.

08.5 Données d'utilisation

La demande de réévaluation de la population cible de MOVENTIG repose sur deux études cliniques observationnelles réalisées chez des patients ayant une constipation induite par les opioïdes dont :

- une étude observationnelle de phase IV réalisée en France (MovE) non comparative, multicentrique, chez des adultes atteints de cancer (nombre et type de patient) dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité en situation réelle d'utilisation.
- une étude observationnelle de phase IV (KYONAL) réalisée en Espagne, non comparative, multicentrique, chez des adultes atteints de cancer (nombre et type de patient) dont l'objectif principal était d'évaluer la qualité de vie après 1 an de suivi. Les résultats sont présentés au chapitre 08.2 dédié à la qualité de vie.

Schéma de l'étude observationnelle non comparative MovE

Référence	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : non disponible.
Objectif principal de l'étude	Décrire l'efficacité de MOVENTIG en situation réelle d'utilisation, avec ou sans prise associée de laxatifs, chez des patients atteints d'un cancer ayant une constipation induite par les opioïdes (CIO) et une réponse inadéquate aux laxatifs.
Type de l'étude	Étude observationnelle non comparative de phase 4, prospective, multicentrique conduite en France métropolitaine auprès de patients atteints de cancer et débutant un traitement par MOVENTIG pour une CIO avec réponse inadéquate aux laxatifs.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er patient inclus) : 23 mai 2018 Date de dernière visite de suivi : 13 janvier 2020 Date de gel de la base de données : 13 mars 2020 Etude conduite dans 23 centres en France.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients adultes (≥ 18 ans) traités par des opioïdes de palier II ou III, pour des douleurs reliées au cancer ou à ses traitements - constipation induite par les opioïdes (définie selon les critères de Rome IV²) avec une réponse inadéquate aux laxatifs (traitement sans succès par au moins une classe de laxatifs pendant au minimum quatre jours).
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant une obstruction digestive évidente.
Schéma de l'étude	Etude observationnelle non comparative. Les patients ont été inclus de façon chronologique par les médecins participants. La durée d'inclusion des patients, prévue initialement sur une période 6 mois, a été prolongée pour atteindre 19 mois. La durée de suivi prévue dans l'étude était de 4 semaines environ.
Traitements étudiés	MOVENTIG (naloxégol) devait être administré conformément au RCP : 25 mg x1/j. En cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou de traitement par inhibiteurs modérés du CYP3A4) : dose initiale de 12,5 mg x 1/j.
Critère de jugement principal	Taux de réponse à MOVENTIG : ≥ 3 selles au cours de la 4 ^{ème} semaine de traitement (avec ou sans prise associée de laxatifs), avec au moins 1 selle de plus au cours de la 4 ^{ème} semaine par rapport à l'inclusion (comparaison intragroupe). L'analyse a été faite dans la population d'efficacité.
Parmi les critères secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion - Utilisation de MOVENTIG : dosage unitaire initial et évolution, arrêts temporaires et définitif et raison, utilisation de laxatifs de secours ; évolution du traitement par opioïdes et traitements concomitants. - Evolution de la constipation et de ses symptômes entre l'inclusion et la 4^{ème} semaine du traitement : <ul style="list-style-type: none"> o score PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation Symptoms) o score BFI (Bowel Function Index) (score définie en annexe) o nombre de selles par semaine au cours de l'observation et délai (en jours) entre la première prise de MOVENTIG et la première selle - Qualité de vie : <ul style="list-style-type: none"> o Evolution de la qualité de vie avec le questionnaire PAC-QoL (Patient Assessment of Constipation Quality of Life) entre l'inclusion et la 4^{ème} semaine du traitement. o Satisfaction des patients et des médecins évalués à la semaine 4, sur la base d'une échelle numérique de 1 à 10 (pas du tout satisfait à très satisfait). - Evénements et effets indésirables.

² Critères de ROME IV⁹ :

1. Apparition ou aggravation de symptômes de constipation lors de l'initiation du traitement, du changement de molécule ou d'une augmentation de dose d'opioïdes, avec au moins 2 des critères suivants pendant au moins 25% des défécations :

- efforts de poussée
- émission de selles dures (type 1 ou 2 selon l'échelle de Bristol)
- sensation d'évacuation incomplète
- sensation de blocage/obstruction anorectale
- manœuvres d'évacuation
- moins de 3 selles spontanées par semaine

2. A cela s'ajoute un autre critère : des selles liquides, bien que rarement présentes en l'absence de laxatif.

Taille de l'échantillon	Dans cette étude observationnelle non comparative, le taux de répondeurs sous naloxéfol 25 mg attendu était de 45% en se fondant sur les taux de réponse tirés de deux études cliniques (49% et de 47%) ³ . Pour estimer ce pourcentage avec une précision absolue de 7 à 8%, 149 à 194 patients évaluables pour le critère principal étaient nécessaires (pour un risque alpha 5% et intervalle de confiance à 95%).
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les variables quantitatives ont été décrites par le nombre de valeurs, le nombre de données manquantes, la moyenne, l'écart-type, l'intervalle de confiance (IC) à 95%, la médiane, le 1^{er} et le 3^{ème} quartile, le minimum et le maximum.</p> <p>Les variables qualitatives ont été décrites par le nombre de valeurs, le nombre de données manquantes, la fréquence et le pourcentage de chaque modalité.</p> <p><u>Analyse du critère principal :</u> Le taux de répondeurs a été évalué dans la population d'efficacité.</p> <p>Des analyses de sensibilité étaient prévues pour tenir compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des patients sortis prématurément de l'étude comme non-répondeurs au traitement par MOVENTIG. - les patients sortis prématurément de l'étude dans des conditions non prévues au protocole comme non-répondeurs au traitement par MOVENTIG. <p>Des analyses similaires ont été faites selon que les patients aient reçu ou non des laxatifs depuis leur inclusion et au cours des 7 derniers jours avant l'évaluation à S4.</p> <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population de tolérance : patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose de MOVENTIG à partir de cette date. - Population d'efficacité : patients inclus dans la population de tolérance et remplissant les critères d'inclusion prédéfinis

Résultats :

Dans la mesure où il s'agit d'une étude non comparative, les résultats n'ont qu'un caractère exploratoire. A titre indicatif, seuls les résultats du critère de jugement principal et de la qualité de vie seront présentés.

► Effectifs

❖ Echantillons de médecins

- Un total de 24 médecins ont inclus au moins un patient dans l'étude. Ils exerçaient essentiellement en centre hospitalo-universitaire (CHU : 8 sites, 33,3%), en clinique privée (6 sites : 25,0%) ou en centre hospitalier (CH : 5 sites, 20,8%). Le service/activité principale était la cancérologie (41,7%), les soins de support (33,3%) ou en centres de la douleur/soins palliatifs (20,8%).
- Les médecins étaient répartis entre les régions françaises suivantes : Auvergne Rhône-Alpes ; Bretagne ; Centre Val de Loire ; Grand-Est.

Du fait de son mode de constitution, il n'est pas assuré que cet échantillon soit représentatif.

❖ Echantillons de patients

- Entre le 23/05/2018 et 23/12/2019, 133 patients ont été inclus dans l'étude. La dernière visite de suivi dans le cadre de l'étude a été effectuée le 13/01/2020. Parmi eux :
 - 131 patients (98,5%) ont pris au moins une dose de MOVENTIG et ont été inclus dans la population de tolérance,
 - 124 patients (93,2%) ont été inclus dans la population d'efficacité (5 patients avaient pris des laxatifs pendant moins de 4 jours, un patient n'avait pas de pathologie cancéreuse et un patient n'avait pas de données sur la pathologie cancéreuse éventuelle).

³ Chey W D et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. N Engl J Med 2014;370;2387-96.

- Parmi les 124 patients de la population d'efficacité :
 - o 86 patients (69%) ont eu une évaluation médicale vers S4
 - o 110 patients (89%) ont renvoyé un auto-questionnaire (AQ) d'inclusion analysable et 78 (63%) un auto-questionnaire de suivi analysable
- Parmi les 124 patients analysés dans la population d'efficacité, 35 (28%) sont sortis prématurément de l'étude. Les principales raisons ont été le décès du patient (31,4%) et le retrait du consentement (20,0%).

Du fait de son mode de constitution, il n'est pas assuré que cet échantillon de patients soit représentatif.

▸ Principales caractéristiques des patients à leur inclusion

- **Plus de la moitié des patients était de sexe masculin (55,6%) avec un âge médian de 63,0 ans.** La plupart (78,5%) étaient en bon état général avec un score ECOG ≤ 2 à l'inclusion. Près de 27,4% des patients avaient au moins une pathologie associée, en dehors de leur pathologie cancéreuse et de la CIO, la plus fréquente étant une insuffisance rénale (6%).
- **La pathologie cancéreuse dont souffrait les patients avait été diagnostiquée 1,38 an en médiane (étendue : 0-19) avant leur inclusion dans l'étude.** Parmi les 126 pathologies cancéreuses rapportées chez les 124 patients analysés, 94,4% étaient des tumeurs solides avec 17,5% de cancers avec des tumeurs infiltrantes gastro-intestinales. Parmi les patients avec tumeurs solides identifiées, 80% souffraient d'un cancer au stade métastatique lorsque l'information était disponible (N = 100).
- Tous les patients recevaient un opioïde et **plus de 90% au moins un opioïde de palier III.** Les opioïdes les plus prescrits ont été le chlorhydrate d'oxycodone (46,8%), le sulfate de morphine (24,2%) et le fentanyl (21,0%). Le traitement par opioïdes avait été instauré 2,1 mois en médiane avant l'inclusion. En équivalent de morphine, la dose médiane quotidienne d'opioïdes prise par les patients à l'inclusion était de 60 mg (Q1 – Q3 : 22,50 – 105,00).
- **Le diagnostic de CIO était posé depuis 4,9 semaines en médiane.** La majorité des patients (78,8%) avaient eu au maximum 2 selles au cours des 7 jours ayant précédé leur inclusion dans l'étude. La dernière selle datait de 3 jours en médiane. A l'inclusion, le score médian de chacune des 3 items du Bowel Function Index (BFI) était compris entre 70 et 80 (sur une échelle de 0 à 100) avec un score médian total de 73,3. [Un patient ayant un score BFI <28,8 étant considéré comme non constipé].

▸ Données d'utilisation

- La durée médiane de suivi des patients dans l'étude a été de 4,3 mois (étendue : 0,3-14,9 mois) dans la population de tolérance et de 4,1 mois (étendue : 0,3-14,9 mois) dans la population d'efficacité.
- **La durée médiane du traitement par MOVENTIG a été de 30 jours (étendue : 2-66).** La majorité des patients (78,2%) avaient débuté le traitement à la dose de 25 mg et 82,0% des patients étaient traités à cette dose après 4 semaines.
- Au moins une modification du traitement par MOVENTIG a été rapportée chez 23,3% des patients dont un arrêt définitif du traitement chez 15% des patients (à la demande du patient [n=7], effets indésirables [n=5], hospitalisation et produit non disponible [n=1]). Ces modifications étaient plus fréquentes en cas de traitement débuté à la dose de 12,5 mg.
- **Les principales raisons de modification de traitement (pour 26 patients sur 124) ont été une demande du patient (44,0%, soit 11 patients) et en raison d'événements indésirables (32,0%, soit 8 patients).**

❖ Prise de laxatifs au cours du suivi

- Au cours du suivi, 76% des patients ont pris au moins une fois des laxatifs ; ils étaient 60% à en avoir pris à la 4^{ème} semaine de suivi.
- Les laxatifs les plus fréquemment pris étaient des laxatifs osmotiques (67,9%) dont la lactulose (29,8%) et le macrogol (20,2%).

► Critères de jugement principal

Le taux de réponse à MOVENTIG, défini par ≥ 3 selles au cours de la 4^{ème} semaine de traitement (avec ou sans prise associée de laxatifs), avec au moins 1 selle de plus au cours de la 4^{ème} semaine par rapport à l'inclusion est rapportée chez 86 patients, 79 patients (91,9%) étant évaluables.

Le taux de réponse à S4 a été de 73,4% (IC95% [63,7% ; 83,2%]) chez les patients recevant MOVENTIG.

« Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses de sensibilité. A noter qu'en considérant les patients sortis prématurément de l'étude comme non-répondeurs : le **taux de réponse à MOVENTIG** a été de **50,9%** (IC95% [41,7% ; 60,1%]) en considérant que tous les patients sortis prématurément de l'étude étaient en échec (n=35).

08.6 Résumé & discussion

Il s'agit d'une demande par le laboratoire de réévaluation de la population cible de MOVENTIG (naloxéol), spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (taux de remboursement actuel de 15%) 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). » Le laboratoire souhaite que la population cible ne soit pas restreinte aux seuls patients sans douleurs cancéreuses.

A l'appui de cette demande, il n'y a pas de nouvelle donnée clinique d'efficacité ou de tolérance issue d'étude contrôlée. Les résultats de deux études observationnelles, non comparatives, faites chez des patients adultes ayant une constipation induite par des opioïdes prescrits pour des douleurs cancéreuses et ayant une réponse inadéquate aux laxatifs ne sont pas interprétables du fait de leur méthodologie (absence de groupe contrôle notamment).

Les données de pharmacovigilance disponibles ne mettent pas évidence de nouveau signal.

Le naloxéol est un dérivé PEGylé de la naloxone. Il agit comme antagoniste des récepteurs opioïdes mu d'action périphérique dans le tractus gastro-intestinal, diminuant par ce moyen les effets constipants des opioïdes (RCP). Il n'existe donc pas de raison physiologique ou pharmacologique pour que l'efficacité du naloxéol (MOVENTIG) sur le traitement symptomatique de la constipation diffère selon que les patients soient traités par opioïde pour des douleurs d'origine cancéreuse ou non.

Les patients atteints de cancers, notamment digestifs, peuvent avoir des obstructions digestives mécaniques parfois difficiles à différencier de la constipation induite par les morphiniques ; l'intérêt de la prescription du naloxéol, médicament rétablissant la contractilité digestive, peut être inapproprié chez ces patients.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance nouvelles, de leurs limites méthodologiques (absence de groupe contrôle) et en termes de transposabilité des résultats (qualité de vie), il n'est pas attendu d'impact de MOVENTIG sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie. En conséquence, MOVENTIG n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

08.7 Programme d'études

Un développement pédiatrique est en cours chez l'enfant âgé de 6 mois à 18 ans. L'inclusion du dernier patient est prévue pour décembre 2020.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la CIO n'est pas modifiée depuis la précédente évaluation. Elle reste 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 suppositoires.

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 12 mg/0,6 ml, sol injectable par voie SC (méthylalantrexone) chez les patients ayant une pathologie à un stade avancé et relevant de soins palliatifs.

Place de MOVENTIG dans la stratégie thérapeutique :

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

Les données nouvelles ne modifient les appréciations faites précédemment :

- l'effet symptomatique attendu du naloxéol est modeste et son effet sur la qualité n'est pas établi.
- chez les patients ayant des douleurs non cancéreuses,
 - o l'efficacité à la dose quotidienne de 12,5 mg reste mal établie (pas de nouvelle donnée clinique).
- **Chez les patients ayant des douleurs cancéreuses,**
 - o **l'efficacité et la tolérance aux deux posologies restent mal évaluées. On dispose désormais de données cliniques issues d'études observationnelles sans groupe contrôle.**
 - o **Mais, compte tenu de son mécanisme d'action, l'efficacité du naloxéol dans le traitement de la constipation ne devrait pas dépendre de la situation clinique ayant motivée la prescription de l'opioïde.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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 du naloxéol reste modéré sans que son impact favorable 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^{ère} intention chez les patients atteints de constipation induite par les opioïdes et ayant eu une réponse inadéquate après optimisation du traitement par les laxatifs.

Intérêt de santé publique

L'appréciation faite dans l'avis précédent n'est pas modifiée : « 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. »

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MOVENTIG (naloxéol) reste faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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 du « 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

Appréciation par la Commission non modifiée depuis la précédente évaluation :

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

La population cible de MOVENTIG correspond aux patients adultes atteints d'une constipation induite par les opioïdes (CIO) et ayant eu une réponse inadéquate au(x) laxatif(s).

L'estimation de la population cible des patients adultes ayant une douleur non cancéreuse, atteints de CIO et ayant une réponse inadéquate aux laxatifs n'est pas modifiée depuis le précédent avis, soit 14 600 patients. (Cf. avis du 4/11/2015)

Estimation de la population cible des patients ayant une CIO en raison d'une douleur d'origine cancéreuse et ayant une réponse inadéquate aux laxatifs :

- D'après une publication récente⁴, la proportion de la population française de plus de 15 ans traitée par opioïdes pour des douleurs chroniques cancéreuses était de 0,4 %. En extrapolant ces données à la population française (INSEE au 1^{er} janvier 2020, France métropolitaine, N = 52 688 999 d'après l'INSEE), environ 210 756 patients étaient traités par opioïdes pour des douleurs chroniques cancéreuses. Parmi eux, 0,13% prenait des opioïdes forts (palier III), soit 68 496 patients, et 0,27% des opioïdes faibles (palier II), soit 142 260 patients. D'après l'étude de Cook *et al.*⁵, 67% des patients sous morphine

⁴ Chenaf, C. et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. Eur. J. Pain Lond Engl 2018 doi:10.1002/ejp.1291.

⁵ Cook, S. F. et al. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. Aliment. Pharmacol. Ther. 2008 ;27 :1224-32.

et 34% des patients sous codéine ont eu une constipation. Les pourcentages de cette étude permettent d'estimer que, suite à la prise d'opioïdes forts et d'opioïdes faibles, respectivement 45 892 et 48 369 patients étaient constipés. Parmi ces patients constipés, 84% étaient traités par laxatifs (soit 79 179 patients) dont un quart n'en ont pas été satisfaits. Au total, cela représente 19 795 patients atteints de cancer traités pour une constipation induite par opioïdes et présentant une réponse inadéquate aux laxatifs, dont 9 637 traités par opioïdes de palier III.

Selon l'estimation faite par la Commission dans l'avis précédent du 4/11/2015, 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 était estimé à 50 600 patients, dont 10 600 traités par opioïdes de palier III.

Au total, la population cible des patients ayant une CIO en raison d'une douleur d'origine cancéreuse et ayant une réponse inadéquate aux laxatifs serait d'environ 10 600 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

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

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 2 décembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<p><u>MOVENTIG 12,5 mg, comprimés pelliculés</u> 30 plaquette(s) aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 301 302 5 4) 90 plaquette(s) aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 550 018 6 7) plaquette(s) aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 300 046 0 9) plaquette(s) aluminium de 90 comprimé(s) (CIP : 34009 550 018 5 0)</p> <p><u>MOVENTIG 25 mg, comprimés pelliculés</u> 30 plaquette(s) aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 301 302 8 5) 90 plaquette(s) aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 550 019 1 1) plaquette(s) aluminium de 30 comprimé(s) (CIP : 34009 300 046 7 8) plaquette(s) aluminium de 90 comprimé(s) (CIP : 34009 550 019 0 4)</p>
Demandeur	KYOWA KIRIN PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 08/12/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A06AH03