Moventig®

Naloxegol

Indicació avaluada: tractament del restrenyiment induït per opioides en pacients adults amb una resposta inadequada als laxants.

Comparadors: metilnaltrexona.

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN **PHFAPC***

N. 11/2017

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS
Moventig®, 12,5 i 25 mg; 30 comprimits envernissats. Kyowa Kirin Limited
EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA
Mannitol, croscarmel·losa sòdica
CODI ATC
A06AH03
PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ
Centralitzat
DATA D'AUTORITZACIÓ
Febrer 2015
DATA DE COMERCIALITZACIÓ
Agost 2016
CONDICIONS DE DISPENSACIÓ
Amb recepta mèdica. Validació sanitària
DATA D'AVALUACIÓ
Abril 2017

Punts clau

- Naloxegol és un derivat de la naloxona que actua com a antagonista dels receptors μ i inhibeix els efectes perifèrics dels opioides sense afectar l'efecte analgèsic.
- Està autoritzat per al tractament del restrenyiment induït per opioides en adults amb una resposta inadequada als laxants. Ha estat finançat únicament en aquesta indicació per als pacients oncològics.
- Els estudis pivots s'han realitzat en pacients amb dolor no oncològic i en una població on només la meitat dels subjectes inclosos presentaven una resposta inadequada als laxants. Les dades en pacients oncològics són quasi inexistents.
- No es disposa de dades comparatives davant de metilnaltrexona ni d'altres laxants. En els estudis comparatius amb placebo ha demostrat disminuir moderadament el restrenyiment induït per opioides en la població amb resposta inadequada als laxants.
- Pel que fa a la seguretat, destaquen les reaccions adverses gastrointestinals (majoritàriament dolor abdominal, diarrea i nàusees), que generalment són d'intensitat lleu o moderada, però que en alguns casos poden comportar la retirada del fàrmac.
- Naloxegol està contraindicat en pacients amb càncer amb alt risc de perforació gastrointestinal (neoplàsies malignes gastrointestinals o del peritoneu, càncer d'ovari recurrent o avançat, tractament amb un inhibidor del factor vascular de creixement endotelial). Així mateix, s'ha d'utilitzar amb precaució en casos de metàstasis peritoneals, neoplàsies malignes primàries o metàstasis al sistema nerviós central i en neoplàsies malignes que infiltrin el tub digestiu.
- S'han de monitorar les possibles interaccions de naloxegol atès que interacciona amb els inhibidors i els inductors del CYP3A4.
- Quan s'inicia naloxegol es recomana suspendre la resta de laxants fins que es determini l'efecte clínic d'aquest.

Paraules clau: restrenyiment induït per opioides, naloxegol, metilnaltrexona.

* Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

CatSalut
Servei Català de la Salut

Lloc en la terapèutica

L'ús d'opioides constitueix una opció de tractament analgèsic en pacients amb dolor intens quan no han estat eficaços altres abordatges terapèutics. El seu ús ha augmentat de forma exponencial en els últims anys. Segons dades recents, en el període 2008-2015 s'ha incrementat un 84% la seva utilització a l'atenció primària, arribant a 13,3 DHD l'any 2015.[1]

Els opioides exerceixen els seus efectes analgèsics predominantment a nivell dels receptors μ del sistema nerviós central (SNC). Aquesta mateixa activitat sobre els receptors μ presents en el tracte gastrointestinal (GI) produeix una de les reaccions adverses més comunes d'aquests fàrmacs: el restrenyiment.

Segons els criteris de Roma IV,[2] es considera el restrenyiment induït per opioides (RIO) com una categoria diferenciada del restrenyiment funcional i es defineix com un canvi dels hàbits intestinals i els patrons de defecació associats a l'ús d'un opioide. La prevalença és aproximament d'un 41% en pacients amb dolor crònic no oncològic i d'un 94% en pacients amb dolor d'origen oncològic. Els criteris diagnòstics són:

1) Restrenyiment o empitjorament d'aquest quan s'inicia, canvia o augmenta la dosi de l'opioide en ≥ 2 dels ítems següents en > 25% de les defecacions: esforç defecatori (ED), femtes dures o grumolloses (BSFS[a] 1-2), sensació d'evacuació incompleta, sensació d'obstrucció o bloqueig anorectal, maniobres manuals per facilitar les defecacions (per exemple, evacuació digital o suport del sòl pelvià), i menys de tres moviments intestinals espontanis per setmana.
2) Les femtes toves no solen estar presents sense l'ús de laxants.

Per al tractament específic del restrenyiment induït per opioides (RIO), es recomanen les mesures higienicodietètiques i, si aquestes no són suficients, afegir laxants utilitzant la menor dosi efectiva i durant el mínim temps possible. Les dades d'eficàcia comparada entre laxants són escasses i en la pràctica clínica s'utilitzen habitualment com a primera línia els laxants osmòtics, i en menor proporció els formadors de massa i els emol·lients. Aquests últims poden ser especialment útils en els casos d'impactació fecal i per minimitzar l'ED.[3]

Tot i l'escassa evidència que ho recolza, en els pacients que no responen a aquestes mesures, s'utilitzen en la pràctica clínica combinacions de laxants, irritants rectals o ènemes. En el nostre entorn es recomana reservar aquest dos últims per a pacients sense impactació com a tractament de rescat o quan es requereix un inici de l'efecte molt ràpid.[3]

Per al tractament específic dels pacients adults amb RIO i una resposta inadequada als laxants (RIL), s'han autoritzat dues opcions terapèutiques finançades només en pacients oncològics: la metilnaltrexona, un fàrmac d'administració subcutània derivat de la naltrexona i, recentment, el naloxegol, d'administració oral.[4] Aquestes dues opcions terapèutiques s'han de reservar per a aquells pacients en els quals els altres mètodes han fallat.

Naloxegol és un derivat pegilat de la naloxona que actua a nivell intestinal com a antagonista dels receptors μ perifèrics. Ha estat estudiat en monoteràpia en assaigs comparatius amb placebo, per la qual cosa no es disposa de dades comparatives davant d'altres laxants. Malgrat estar finançat en pacients oncològics, l'evidència es limita a pacients amb RIO i dolor no oncològic, per la qual cosa no es disposa de dades en la població potencial a tractar. En qualsevol cas, quan s'inicia naloxegol es recomana que es suspenguin la resta de laxants de manteniment fins que es determini l'efecte clínic d'aquest.

No hi ha informació suficient que permeti quantificar el grau d'aportació terapèutica de naloxegol, atès que no es disposa de dades comparatives davant d'altres laxants. S'ha d'utilitzar només en pacients amb restrenyiment induït per opioides i dolor oncològic quan el tractament laxant habitual no sigui suficient. Presenta una millor posologia i un cost molt inferior a metilnaltrexona.

[a] BSFS (de l'anglès Bristol Stool form scale): escala numèrica entre 1-7 que reflecteix la duresa i la forma de la femta. Els valors 1-2 indiquen restrenyiment; 3-4 indiquen femtes normals, i 5-7 femtes diarreiques (tot i que el 5 es pot considerar manca d'ingesta de fibra).

Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat[5]

Indicacions aprovades

Naloxegol està indicat per al restrenyiment induït per opioides en pacients adults amb una resposta inadequada als laxants.

Mecanisme d'acció

Naloxegol és un derivat pegilat de naloxona d'administració oral. S'uneix als receptors opioides µ del tracte GI on actua com a antagonista neutre complet, interferint en l'agonisme dels analgèsics opioides a aquest nivell, i per tant millorant el RIO i els seus símptomes (reducció de la motilitat GI, hipertonicitat i augment de l'absorció de líquid). No interfereix en els efectes analgèsics opioides a nivell de l'SNC.

Dades farmacocinètiques

La biodisponibilitat oral del naloxegol és d'un 60%. Presenta recirculació enterohepàtica, i els àpats amb un contingut gras abundant augmenten la magnitud i la velocitat d'absorció de naloxegol (Cmàx i AUC augmenten un 30% i un 45%, respectivament). La semivida d'eliminació a dosis terapèutiques oscil·la entre 6-11 hores, i s'elimina principalment per metabolisme hepàtic, i l'excreció renal és una via d'aclariment menor.

La pegilació redueix la permeabilitat passiva de naloxegol i el transforma en substrat de la glicoproteïna-P (Gp-P), reduint-ne l'absorció i augmentant el reflux a nivell de la barrera hematoencefàlica (BHE), de manera que la penetració de naloxegol a l'SNC és mínima.

Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada és de 25 mg al matí per evitar deposicions durant la nit. S'ha de prendre en dejú, com a mínim 30 minuts abans del primer àpat del dia o 2 hores després, ja que el menjar incrementa la seva absorció. Els comprimits es poden triturar per facilitar l'administració.

Quan s'inicia el tractament amb naloxegol es recomana que el pacient suspengui tots els tractaments laxants de manteniment que estigui utilitzant en aquest moment fins que es determini l'efecte clínic de naloxegol.

Evidència disponible

Les dades sobre l'eficàcia i la seguretat de naloxegol per al tractament del RIO provenen principalment d'un estudi fase II[6] i de dos assajos clínics aleatoritzats (ACA)[7] fase III en població tractada amb opioides per al dolor d'origen no oncològic. Addicionalment, es disposa d'un estudi d'extensió d'un d'aquests ACA[8] i d'un assaig obert de 52 setmanes,[9] ambdós per confirmar la seguretat de naloxegol a més llarg termini. Tots els estudis van ser comparatius amb placebo.

També es disposa d'una publicació que avalua les dades conjuntes dels dos pivots i d'una publicació amb una subanàlisi dels estudis pivot que avalua la qualitat de vida en la població amb RIL. No s'inclouen a l'informe els següents estudis: l'assaig fase II, per ser de cerca de dosi, i un estudi en pacients amb dolor oncològic, per no estar publicat i tenir un nombre molt limitat de pacients (n = 14).

A la taula 1, es descriuen les principals característiques dels assasigs inclosos.

Taula 1. Característiques dels assaigs clínics inclosos

Estudi	Disseny	Durada	Població	Intervenció	Control	Variable principal
Estudis d'eficàcia i seguretat						
KODIAC 04[7] Chey 2014	ACA, fase III, grups paral·lels, CD, multicèntric	2 setmanes cribratge, 2 setmanes confirmació diagnòstica, 12 setmanes CD.	N = 640 pacients (18-85 anys) amb RIO i dolor no oncològic	NLX 12,5 mg NLX 25 mg	PBO	Taxa de responedors
KODIAC 05[7] Chey 2014	ACA, fase III, grups paral·lels, CD, multicèntric	2 setmanes cribratge, 2 setmanes confirmació diagnòstica, 12 setmanes CD.	N = 696 pacients (18-85 anys) amb RIO i dolor no oncològic	NLX 12,5 mg NLX 25 mg	PBO	Taxa de responedors
Estudis de seguretat						
KODIAC 07[8] Webster 2016	Estudi d'extensió Kodiac 04 CD, multicèntric	12 setmanes	N = 302 pacients (18-85 anys) amb RIO i dolor no oncològic	NLX 12,5 mg NLX 25 mg	PBO	Efectes adversos
KODIAC 08[9] Webster 2014	ACA, aleatorització 2:1, fase III, grups paral·lels, obert, multicèntric	2 setmanes cribratge, 2 setmanes confirmació diagnòstica, 52 setmanes aleatoritzats	N = 844 pacients (18-85 anys) amb RIO i dolor no oncològic. EUA	NLX 25 mg	Tractament habitual	Efectes adversos

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **EUA:** Estats Units d'Amèrica; **NLX:** naloxegol; **PBO:** placebo; **RIO:** restrenyiment induït per opioides.

No es disposa de dades comparatives directes amb metilnaltrexona o amb altres laxants.

Dades d'eficàcia

L'eficàcia de naloxegol es va avaluar en dos ACA pivots amb un disseny similar (Kodiac 04 i Kodiac 05).[7] Són estudis fase III, multicèntrics, amb cegament doble, controlats amb placebo, de grups paral·lels en pacients amb dolor no oncològic i RIO. En el procés d'inclusió es va garantir que > 50% dels pacients presentessin una RIL, definida com a pacients tractats amb ≥ 1 tipus de laxant durant un mínim de 4 dies les 2 setmanes abans del cribratge i que persistien amb simptomatologia moderada, greu o molt greu en un dels dominis dels símptomes recollits en el qüestionari de resposta a laxants.

Aquesta definició difereix de la proposada a la guia per a la investigació de productes per al restrenyiment crònic de l'EMA (que inclou el RIO), on es recomana que la RIL es defineixi com una resposta insuficient a almenys dues classes diferents de laxants. No obstant això, cal considerar que els pivots es van realitzar abans de la publicació d'aquesta guia.

Com a criteris d'inclusió per a ambdós estudis consten el diagnòstic de RIO confirmat de manera prospectiva i un tractament estable amb opioides per dolor no oncològic (30-1.000 mg/dia de morfina oral o altres opioides a dosis equipotents durant ≥ 4 setmanes). Es va definir el RIO com a < 3 evacuacions espontànies (EE) per setmana de mitjana en el període confirmatori previ a la presa del medicament, acompanyat de ≥ 1 dels símptomes següents en ≥ 25% de las defecacions: femtes tipus 1-2 d'acord a l'escala Bristol, ED moderat, intens o molt intens i/o evacuació incompleta.

Els criteris d'exclusió principals van ser dolor incontrolat, càncer, presa d'altres fàrmacs associats amb diarrea o restrenyiment, obstrucció GI, risc de perforació intestinal, malaltia cardiovascular (CV) recent i patologies que pugin comprometre la integritat de la BHE. No es va permetre l'ús d'antagonistes d'opioides, agonistes/antagonistes d'opioides, inhibidors potents del CYP3A4 i/o Gp-P, ni l'ús d'altres laxants, excepte bisacodil i/o ènema com a rescat, si no hi havia evacuació en 72 hores.

La variable principal va ser la taxa de responedors en la setmana 12, definit com a ≥ 3 EE sense l'ús de laxants de rescat i un augment en ≥ 1 defecacions espontànies com a mínim en 9 de les 12 setmanes de tractament i com a mínim en 3 de les últimes 4 setmanes. Els pacients que no van omplir els diaris electrònics ≥ 4 dies a la setmana o que van discontinuar el tractament prematurament van ser classificats com a no responedors. Es va considerar com a clínicament rellevant una diferència en la taxa de responedors d'un 10%. Entre d'altres, les

variables secundàries van ser la taxa de responedors en la subpoblació amb RIL, el temps fins a la primera EE i els dies a la setmana amb ≥ 1 EE. Es va fer una anàlisi jerarquitzada de les variables secundàries.

Es van aleatoritzar 1.352 pacients a rebre 25 mg de naloxegol, 12,5 mg de naloxegol o placebo durant 12 setmanes. Un 54% d'aquests presentaven una RIL. Els pacients havien estat tractats amb opioides durant una mitjana de 3,6-3,7 anys, majoritàriament per mal d'esquena (56%-57%) i dolor articular/fibromiàlgia (18%-22%).

En l'estudi Kodiac 04 ambdós braços van ser superiors a placebo en la taxa de responedors en la població total i en la subpoblació amb RIL (taules 2 i 3). Pel que fa a la resta de variables secundàries, els resultats van ser coherents encara que modestos. Per a la dosi de 25 mg, davant de placebo hi va haver un menor temps fins a la primera EE (5,9 h *vs.* 35,8 h), més dies a la setmana amb almenys una EE (diferència < 1 dia) i més EE per setmana (diferència de 0,99 EE). Naloxegol 25 mg també va ser superior a placebo en la consistència de la femta (0,18 [escala Bristol d'1 a 7]) i en la gravetat de l'ED (-0,18 [escala subjectiva de rang 1-5]).

Taula 2. Taxa de responedors dels assaigs pivots (anàlisi ITT)[7]

ACA	Variable principal	Grup	N	Resultat 12 setmanes	Diferència; RR *vs.* PBO (IC 95%); p
KODIAC 04	Taxa de responedors	PBO	214	29,4% (63)	-
		NLX 12,5 mg	213	40,8% (87)	11,4%; 1,38 (1,06-1,80); p = 0,02
		NLX 25 mg	214	44,4% (95)	15%; 1,51 (1,17-1,95); p = 0,001
KODIAC 05		PBO	232	29,3% (68)	-
		NLX 12,5 mg	232	34,9% (81)	5,6%; 1,19 (0,91-1,55); p = 0,2
		NLX 25 mg	232	39,7% (92)	10,4%; 1,35 (1,05-1,74); p = 0,02

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **IC:** interval de confiança; **ITT:** intenció de tractar; **NLX:** naloxegol; **PBO:** placebo; **RR:** risc relatiu.

En l'estudi Kodiac 05 només el grup de naloxegol 25 mg va demostrar diferències comparat amb placebo en la taxa de responedors totals i en la subpoblació amb RIL (taules 2 i 3). En ser una anàlisi jerarquitzada, no es van calcular diferències formalment en el grup de naloxegol 12,5 mg. La resta de variables secundàries en la dosi de 25 mg van tenir, igual que a l'estudi anterior, resultats coherents però modestos: menor temps fins a la primera EE (12 h *vs.* 37,2 h), més dies a la setmana amb almenys una EE (diferència < 1 dia) i més EE per setmana (diferència 1,04 EE). També va mostrar superioritat en la consistència de la femta (0,45 [escala Bristol d'1 a 7]) i en la gravetat de l'ED (-0,32 [escala subjectiva de rang 1-5]).

La proporció de pacients amb ús de bisacodil com a rescat va ser superior amb placebo en ambdós estudis (70% per placebo i 55%-63% per naloxegol).

Taula 3. Taxa de responedors en la subpoblació de pacients amb RIL[7]

ACA	Variable	Grup	N	Resultat 12 setmanes	Diferència; RR vs. PBO (IC 95%); p
KODIAC 04	Taxa de responedors	PBO	118	28,8% (34)	-
		NLX 12,5 mg	115	42,6% (49)	13,8%; 1,48 (1,04-2,11); p = 0,03
		NLX 25 mg	117	48,7% (57)	19,9%; 1,69 (1,21-2,37); p = 0,002
KODIAC 05		PBO	121	31,4% (38)	-
		NLX 12,5 mg	125	42,4% (53)	13,1%; 1,35 (0,97-1,88); p = 0,07
		NLX 25 mg	124	46,8% (58)	17,5%; 1,49 (1,08-2,06); p = 0,01

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **IC:** interval de confiança; **NLX:** naloxegol; **PBO:** placebo; **RIL:** resposta inadequada a laxants; **RR:** risc relatiu.

En una altra publicació[10] es van analitzar conjuntament les dades dels dos assaigs, classificant els pacients en no-RIL, RIL i 2xRIL (resposta inadequada a ≥ 2 classes de laxants). El 53,9% de la població inclosa als pivots es va classificar com a RIL i el 37% com a 2xRIL. En la població RIL la taxa de responedors va ser superior per naloxegol (25 mg: 47,7%; RR = 1,25-2,00; p = 0,001; 12,5 mg: 42,5%; RR = 1,01-1,78; p = 0,005) comparat amb placebo (30,1%). La diferència en la taxa de responedors en la població 2xRIL va ser d'una magnitud moderada (44,4%; RR = 1,01-2,21; p = 0,04) per a naloxegol 25 mg (n = 88) i sense diferències (44,3%; RR = 0,996-2,183; p = 0,05) per a la dosi de 12,5 mg (n = 99).

Respecte a les escales subjectives, naloxegol va ser modestament superior a placebo en el PAC-SYM[a] en l'escala total i en els subdominis de femtes i rectal, però no en simptomatologia abdominal. No es van detectar diferències en el PAC–QoL[b] total. Aquests resultats es mantenen en l'estudi d'extensió de dotze setmanes[8] (tot i estar dissenyat per avaluar la seguretat de naloxegol, incloïa alguna variable d'eficàcia). La rellevància clínica d'aquestes dades s'ha d'interpretar amb precaució atès que aquests qüestionaris no s'han validat específicament en població amb RIO.

Una altra publicació[11] amb les dades conjuntes del Kodiac 04, 05 i 07 analitza l'efecte en el qüestionari de qualitat de vida EQ-5D (rang: 0-1) i s'observen millores de 0,08 punts.

En conclusió, en els assaigs disponibles, naloxegol ha mostrat una eficàcia superior a placebo, amb una magnitud d'efecte sobre la variable principal (taxa de responedors) lleugerament superior al marge considerat com a clínicament rellevant per l'EMA del 10%. Es va definir la dosi de 25 mg com la dosi recomanada, atès els resultats discordants amb la dosi de 12,5 mg.

Aquest avantatge en el tractament del RIO en els pacients adults amb dolor d'origen no oncològic és a càrrec de la població amb una RIL. Tot i que no es disposa de dades en pacients amb dolor oncològic, des d'un punt de vista farmacològic no sembla que la cinètica i l'eficàcia hagin de ser diferents en aquests pacients. S'ha de destacar que només es disposa de dades davant de placebo. La manca d'estudis que comparin el naloxegol amb altres laxants dificulta el coneixement de l'eficàcia comparada en aquesta població. A més, naloxegol s'ha estudiat només com a monoteràpia i no com a teràpia combinada amb altres laxants.

Dades de seguretat[5]

Les dades de seguretat de naloxegol provenen d'un estudi fase II,[6] d'un estudi en pacients amb dolor oncològic i de 4 assaigs clínics: Kodiac 04[7], Kodiac 05, Kodiac 07[8] i Kodiac 08.[9] En total, 1.497 pacients van rebre naloxegol, dels quals 464 van rebre la dosi de 25 mg durant ≥ 24 setmanes. Es va diferenciar la seguretat a curt (fins a 12 setmanes) i a llarg termini.

Seguretat a curt termini

L'estudi d'extensió del Kodiac 04 (Kodiac 07), de 12 setmanes de durada, va incloure 302 pacients i el 81,1% d'aquests va acabar l'estudi. La incidència d'esdeveniments adversos (EA) totals per naloxegol 25 mg, 12,5 mg i placebo va ser de 41,2%, 34% i 33%, respectivament, en general d'intensitat de lleu a moderada. Els EA greus van ser d'un 6,2%, 6,4% i 5% i els que van comportar discontinuació d'un 4,3%, 4,1% i 3%, amb cap EA observat en més d'un pacient.

En l'anàlisi agregada dels estudis pivots i de l'estudi d'extensió de 12 setmanes, l'RR d'un EA va ser d'1,03 (0,85-1,23) per a la dosi de 12,5 mg de naloxegol i d'1,3 (1,09-1,55) per a la de 25 mg. En els grups de naloxegol, els EA amb una incidència > 3% van ser: dolor abdominal (15,9%), diarrea (9,2%), nàusees (8,1%), flatulència (5,8%), cefalea (4,5%), vòmits (4,5%), mal d'esquena (4,3%) i epigastràlgia (3,8%).

Seguretat a llarg termini

L'assaig de 52 setmanes Kodiac 08[9] es va dissenyar com un estudi obert per avaluar la seguretat a llarg termini de naloxegol. Va incloure pacients del Kodiac 05, de l'estudi d'extensió del Kodiac 04 i altres pacients. Els criteris d'exclusió van ser similars als dels estudis pivots, a més de diarrea, pèrdues intermitents de femta, altres malalties GI agudes o RIL durant la fase de confirmació del RIO. Es van aleatoritzar a 844 pacients a rebre 25 mg de naloxegol o a tractament habitual, definit com a qualsevol tractament laxant aprovat que l'investigador considerés, excepte antagonistes opioides perifèrics.

---

[a] PAC-SYM (de l'anglès Patient Assessment of Constipation Symptoms): qüestionari que mesura la simptomatologia subjectiva del restrenyiment del pacient. Es compon de tres dominis: símptomes abdominals (4 ítems), símptomes rectals (3 ítems) i femta (5 ítems). S'utilitza la pregunta "Com de greu és la simptomatologia les últimes dues setmanes?" i les respostes s'avaluen en un rang de 0-4, en el qual un nombre major indica més simptomatologia.

[b] PAC-QoL (de l'anglès Patient Assessment of Constipation Quality of Life), qüestionari que mesura la qualitat de vida des del punt de vista del pacient amb 28 ítems puntuats de 0-4, i el total és la mitjana. Nombres més alts indiquen pitjor qualitat de vida.

En aquest estudi les taxes d'EA totals van ser lleugerament superiors per naloxegol 25 mg, a càrrec dels EA gastrointestinals. Tanmateix la incidència d'EA greus va ser similar. Els EA més freqüents van ser el dolor abdominal (17,8% *vs.* 3,3% per naloxegol i tractament habitual, respectivament), diarrea (12,9% *vs.* 5,9%) i nàusees (9,4% *vs.* 4,1%). L'EA no GI més freqüent amb naloxegol va ser la cefalea (9% *vs.* 4,1%).

A la taula 4, es presenten els resultats agrupats de tots els estudis de 12 setmanes i de l'estudi a llarg termini de 52 setmanes.

Taula 4. Percentatge d'esdeveniments adversos en els assaigs clínics

ESDEVENIMENT ADVERS	A curt termini (12 setmanes)			A llarg termini (52 setmanes)	
	PBO (n = 444)	NLX 12,5 mg (n = 441)	NLX 25 mg (n = 446)	Tractament habitual (n = 270)	NLX 25 mg (n = 534)
Qualsevol	51,1%	52,4%	63,5%	72,2%	81,8%
Greu	4,5%	4,5%	3,1%	11,1%	9,6%
Que motiva discontinuació	4,7%	4,5%	10,3%	-	10,5%

NLX: naloxegol; **PBO:** placebo.

La dosi de 25 mg de naloxegol es va associar amb una major incidència d'EA totals en tot el període. A curt termini, la dosi de 25 mg també es va associar amb majors discontinuacions del tractament, principalment degudes als EA gastrointestinals. La incidència d'EA greus va ser similar en els diferents grups de tractament sense demostrar una dependència de la dosi. La pneumònia va ser l'EA greu descrit amb més freqüència en els diversos grups (< 1% d'incidència).

Altres esdeveniments d'interès:

- Perforació GI: no es va presentar cap cas als assaigs clínics, tot i que els risc de perforació GI va ser un criteri d'exclusió.
- Risc cardiovascular: fins al moment no s'ha observat cap senyal d'augment de risc CV amb naloxegol (tampoc amb metilnaltrexona) i només s'ha inclòs el síncope com a possible reacció adversa en el pla de gestió de riscs. Tanmateix, alvimopan, un altre inhibidor de receptors µ comercialitzat als EUA per accelerar el temps de recuperació de la funció GI després d'una resecció parcial d'intestí, va mostrar en un estudi a llarg termini (52 setmanes) en pacients amb RIO més casos d'infart de miocardi, així com fractures i neoplàsies.
- Antagonisme amb l'analgèsia: en els assaig clínics no s'ha observat un augment de l'administració d'opiacis ni de la intensitat del dolor o de símptomes d'abstinència, i l'única RA més freqüent és la hiperhidrosi.

Contraindicacions[4]

- Hipersensibilitat al principi actiu, a un altre antagonista dels opioides o a algun excipient.
- Pacients amb risc elevat, sospita o certesa d'obstrucció GI o pacients amb obstrucció recurrent (pel risc potencial de perforació GI). Pacients amb càncer subjacent que tinguin un risc de perforació GI, com neoplàsies malignes subjacents del tracte GI o del peritoneu, càncer d'ovari recurrent o avançat, tractament amb un inhibidor del factor vascular de creixement endotelial.
- Ús concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4: claritromicina, ketoconazole, itraconazole, telitromicina, ritonavir, indinavir, saquinavir o suc d'aranja en quantitats importants.

Precaucions d'ús[4]

Reaccions adverses GI. S'han notificat episodis de dolor abdominal intens i diarrea, que típicament apareixen poc després de l'inici del tractament. Es pot considerar la reducció de la dosi a 12,5 mg al dia en pacients que presentin EA GI greus.

Malalties amb risc elevat de perforació GI o que puguin alterar la integritat del tub digestiu (úlcera pèptica greu, malaltia de Crohn, diverticulitis, neoplàsies, etc.). S'han notificat casos poc freqüents de perforació GI durant l'ús postcomercialització d'antagonistes dels receptors opioides µ d'acció perifèrica en pacients amb malaltia avançada. Es recomana suspendre el naloxegol si es presenta dolor abdominal inusualment greu o persistent.

Alteracions de la BHE (neoplàsies malignes primàries, metàstasi a l'SNC o altres processos inflamatoris, esclerosi múltiple activa, malaltia d'Alzheimer avançada, etc.), que poden augmentar el risc de penetració a l'SNC de naloxegol.

Síndrome d'abstinència. Es desenvolupa típicament entre uns minuts i dies després de l'administració d'un antagonista i, si hi ha cap sospita, s'ha de suspendre el naloxegol.

Ús concomitant de metadona. Els pacients que rebien metadona com a tractament principal per al dolor van desenvolupar numèricament més RA GI respecte a altres opioides (com dolor abdominal i diarrea) i símptomes d'abstinència, tot i que aquests últims en molts pocs casos.

Pacients amb malalties CV. Naloxegol no ha estat estudiat en pacients amb antecedents recents d'infart de miocardi, insuficiència cardíaca congestiva simptomàtica, malaltia CV manifesta o interval QT ≥ 500 mseg, per la qual cosa s'ha d'usar amb precaució en aquests pacients. Tot i això, un estudi en voluntaris no va indicar cap prolongació en l'interval QT.

Inductors del CYP3A4. No es recomana naloxegol en pacients que rebin inductors potents del CYP3A4 (com carbamazepina, rifampicina, herba de Sant Joan).

Interaccions amb aliments i medicaments[4]

- **Inhibidors potents del CYP3A4**. L'administració de forma conjunta de ketoconazole va augmentar 12,9 vegades l'AUC de naloxegol. Està contraindicat l'ús concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4.
- **Inhibidors moderats del CYP3A4**. L'administració de forma conjunta de diltiazem va augmentar 3,4 vegades l'AUC i, per tant, la dosi inicial de naloxegol per als pacients que reben inhibidors moderats del CYP3A4 és de 12,5 mg un cop al dia, que es pot augmentar si és ben tolerat. No es requereix un ajust de la dosi en els pacients amb inhibidors febles.
- **Inductors potents del CYP3A4**. L'administració de forma conjunta de rifampicina i naloxegol va provocar una disminució d'un 89% de l'AUC de naloxegol. Per tant, no es recomana l'ús de naloxegol en pacients que rebin inductors potents del CYP3A4.
- **Inhibidors de la Gp-P**. L'administració conjunta de quinidina va augmentar 1,4 vegades l'AUC de naloxegol, tot i que no va antagonitzar la miosi induïda per morfina. La posologia quan naloxegol s'administra concomitantment amb medicaments que inhibeixin la Gp-P i el CYP3A4 s'ha de basar en el grau d'inhibició del CYP3A4.

Utilització en grups especials[4]

- **Pacients pediàtrics.** No s'ha establert la seguretat ni l'eficàcia de naloxegol en nens menors de 18 anys.
- **Pacients d'edat avançada.** No cal ajustar la dosi en funció de l'edat.
- **Insuficiència renal (IR).** La dosi inicial en pacients amb IR moderada o greu és de 12,5 mg al dia i, si es tolera bé, es pot augmentar a 25 mg. No es requereix ajust de dosi en pacients amb IR lleu.
- **Insuficiència hepàtica (IH).** No cal ajustar la dosi en pacients amb IH lleu a moderada i no es recomana utilitzar-lo en pacients amb IH greu.
- **Embaràs/lactància.** En estudis preclínics s'ha demostrat toxicitat per al fetus amb exposicions sistèmiques per sobre del nivell terapèutic. Hi ha una possibilitat teòrica de provocar abstinència a opiacis en el fetus/nounat durant l'embaràs o la lactància. Per tant, no es recomana utilitzar naloxegol durant l'embaràs i la lactància.

Pla de gestió de riscos[5]

Tots els nous medicaments, en el moment de la seva comercialització, disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una experiència major. Per aquesta raó, per a tots els nous fàrmacs autoritzats, l'EMA sol·licita establir un pla de riscos. En el cas de naloxegol el pla inclou una llista de riscos identificats que s'han de monitorar:

- Importants: EA GI clínicament rellevants, síndrome d'abstinència a opioides i interaccions amb moduladors del CYP3A4 o del Gp-P.
- Potencials: perforació GI, canvis hemodinàmics que puguin desencadenar esdeveniments CV greus, ús fora d'indicació.
- Manca d'informació de l'eficàcia i seguretat en: pacients tractats amb metadona, dolor oncològic, alt risc CV, a termini > 1 any, en pacients > 75 anys, IR amb FG < 30ml/min, IH, en pacients pediàtrics, embaràs i lactància.

Les mesures principals a dur a terme són la realització d'estudis en pediatria, en pacients oncològics, estudis que analitzin els patrons de prescripció i que avaluïn la seguretat CV.

Costos

Cost incremental

A la taula 4, es presenten els costos del tractament anual amb naloxegol i amb el seu comparador.

Taula 4. Comparativa del cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA en euros (€), 2017

	Naloxegol	Metilnaltrexona
Presentació	**Moventig®** 30 comprimits 12,5 i 25 mg	**Relistor®** 1 vial 0,6 ml (12 mg) 7 vials 0,6 ml (12 mg)
Preu envàs (PVP)[†]	102,56 €	37,12 € 220,09 €
Preu unitari	3,41 €	37,12 €
Posologia	25 mg/dia	4-7 vials/setmana
DDD	25 mg	6 mg
Cost dia	3,41 €	15,72-18,56 €*
Cost tractament anual	1.245 €	5.737-6.774 €
Cost incremental anual (cost referència - cost comparador)[§]	**Referència**	**-4.492 a -5.529 €**

[†] PVP IVA en €, consultat al Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), abril 2017.
[§] Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.
* Cost segons l'especialitat farmacèutica considerada (1 vial o 7 vials).

Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 5, es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de naloxegol.

Taula 5. Recomanacions realitzades per agències avaluadores internacionals sobre naloxegol

Institució	Àmbit	Recomanació
Scottish Medicines Consortium (SMC)[12]	Escòcia	S'accepta per al seu ús dins de l'NHS Escòcia per al tractament del RIO en pacients adults que han tingut una RIL. Naloxegol comparat amb placebo va millorar significativament la taxa de resposta en pacients amb RIO, incloent-hi pacients amb una resposta inadequada a almenys una classe de laxant durant almenys quatre dies. [11.2015]
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[13]	Regne Unit	Naloxegol es recomana com una opció per al tractament del RIO en adults amb una RIL, definida com a símptomes de gravetat moderada en almenys 1 dels 4 dominis de "femta" (moviment intestinal incomplet, femtes dures, ED o "falses alarmes"), utilitzant com a mínim una classe de laxant almenys 4 dies durant les 2 setmanes anteriors. [07.2015]
Haute Autorite de Sante (HAS)[14]	França	Considera que naloxegol no ha demostrat un benefici en pacients adults amb RIO i RIL. No obstant això, la Comissió dona una opinió positiva per a la seva inclusió en la llista de medicaments reemborsats per l'assegurança nacional i en la llista de medicaments aprovats per al seu ús per comunitats amb una proposta de reemborsament del 15%. [11.2015]

ED: esforç defecatori; **RIL:** resposta inadequada a laxants; **RIO**: restrenyiment induït per opioides.

Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa s'ha realitzat entre naloxegol i metilnaltrexona.

1. Eficàcia comparada

No es disposa de dades directes que comparin naloxegol amb metilnaltrexona ni amb cap altre laxant. En pacients amb dolor no oncològic i amb tractament estable amb opioides, naloxegol en monoteràpia ha mostrat un augment en la taxa de resposta del RIO comparat amb placebo, a càrrec de la subpoblació amb RIL.

Conclusió: **no concloent.**

2. Seguretat comparada

No es disposa de dades directes comparatives amb altres tractaments laxants. Naloxegol ha mostrat una taxa total de reaccions adverses que comporten discontinuació superior a placebo. Les més freqüents són les GI.

Conclusió: **no concloent**.

3. Pauta comparada

Naloxegol s'administra per via oral i metilnaltrexona per via subcutània, ambdós amb una posologia diària.

Conclusió: **superior.**

4. Cost comparat

El cost de naloxegol és molt inferior al de metilnaltrexona.

Conclusió: **inferior**.

CONCLUSIÓ I DICTAMEN

No hi ha informació suficient que permeti quantificar el grau d'aportació terapèutica de naloxegol, atès que no es disposa de dades comparatives davant d'altres laxants. S'ha d'utilitzar només en pacients amb restrenyiment induït per opioides i dolor oncològic quan el tractament laxant habitual no sigui suficient. Presenta una millor posologia i un cost molt inferior a metilnaltrexona.

DICTAMEN	
A	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
B	El seu ús és adequat en situacions concretes.
C	Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.
D	**Alternativa terapèutica amb informació comparativa no concloent.**

Annex I. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		NALOXEGOL	**METILNALTREXONA**
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	**EA**	63,5%-81,8%*	ND
	EA relacionats amb el tractament	ND	ND
	EA greus	3,1%-9,6%*	ND
TAXA D'ABANDONAMENTS	**Abandonaments per EA**	10,3%-10,5%*	ND
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	**Nens**	No s'han realitzat estudis en < 18 anys.	No s'han realitzat estudis en < 18 anys.
	Ancians	No cal ajustar la dosi en funció de l'edat.	No cal ajustar la dosi en funció de l'edat.
	Embaràs	En estudis preclínics s'han demostrat efectes de toxicitat per al fetus amb exposicions sistèmiques per sobre del nivell terapèutic. Hi ha una possibilitat teòrica de provocar abstinència a opiacis en el fetus/nounat durant l'embaràs o la lactància. Es desconeix si s'excreta en la llet. S'ha de valorar interrompre la lactància o el tractament després de considerar el benefici-risc. No es recomana utilitzar naloxegol durant l'embaràs i la lactància.	Es desconeix si el bromur de metilnaltrexona s'excreta en la llet humana. La decisió de continuar o suspendre la lactància materna i/o el tractament amb metilnaltrexona, s'ha de prendre després de considerar el benefici de la lactància per al nen o nena i el de metilnaltrexona per a la mare.
	Lactància		Els estudis en animals han mostrat toxicitat sobre la reproducció a dosis altes. Es desconeix el risc potencial en humans i, per tant, no s'ha d'utilitzar durant l'embaràs, llevat que sigui clarament necessari.
	Insuficiència hepàtica (IH)	No cal ajustar la dosi en pacients amb IH lleu a moderada i no es recomana utilitzar-lo en pacients amb IH greu.	No cal ajustar la dosi en pacients amb IH lleu a moderada i no es recomana utilitzar-lo en pacients amb IH greu.
	Insuficiència renal (IR)	La dosi inicial en pacients amb IR moderada o greu és de 12,5 mg/dia i, si es tolera bé, es pot augmentar a 25 mg. No es requereix ajust de dosi en pacients amb IR lleu.	En pacients amb IR greu la dosi s'ha de reduir de 12 a 8 mg per a pacients entre 62 i 114 kg. Els pacients amb IR greu amb un pes no inclòs en aquest rang han de reduir la seva dosi en un 50% (mg/kg). No es recomana la utilització de bromur de metilnaltrexona en pacients amb IR terminal o en diàlisi.
INTERACCIONS	**Impacte sobre la salut**	Està contraindicat l'ús concomitant amb inhibidors potents del CYP3A4. La dosi inicial de naloxegol per als pacients que reben inhibidors moderats del CYP3A4 és de 12,5 mg un cop al dia, que es pot augmentar si és ben tolerat. No es requereix ajust de dosi per a pacients amb inhibidors febles. No es recomana l'ús de naloxegol en pacients que rebin inductors potents del CYP3A4.	Es desconeixen interaccions de rellevància clínica.
EFECTE DE CLASSE		Gastrointestinals (dolor abdominal, diarrea, nàusees).	Gastrointestinals (dolor abdominal, diarrea, nàusees).
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits.	La via d'administració i el seu ús (pacients pal·liatius) poden facilitar errors com injecció per via intravenosa i sobredosificació.
PLA DE RISC		Importants: EA GI clínicament rellevants, síndrome d'abstinència a opioides i interaccions amb moduladors del CYP3A4 o Gp-P. Potencials: perforació GI, canvis hemodinàmics que puguin desencadenar esdeveniments CV greus, ús fora d'indicació. Manca d'informació de l'eficàcia i seguretat en: pacients tractats amb metadona, dolor oncològic, alt risc CV, a termini > 1 any, en pacients > 75 anys, IR amb FG < 30 ml/min, IH, en pacients pediàtrics, embaràs i lactància.	Possibilitat d'ús fora d'indicació: els pacients que requereixen opioides crònicament (per exemple, pacients amb dolor crònic, etc.) excedeixen la població amb indicació per a l'ús de metilnaltrexona. Aquesta situació facilitarà l'ús fora d'indicació. El potencial d'ús indegut: els addictes als opioides amb restrenyiment poden beneficiar-se del tractament amb metilnaltrexona i, per tant, poden ser tractats fora d'indicació amb metilnaltrexona.
SEGURETAT A LLARG TERMINI		No establerta.	No establerta.

CV: cardiovascular; **CYP3A4:** citocrom 3A4; **EA:** esdeveniment advers; **FG:** filtrat glomerular; **GI:** gastrointestinals; **Gp-P:** glicoproteïna-P; **IH:** insuficiència hepàtica; **IR:** insuficiència renal; **ND:** no disponible; **RA:** reacció adversa.

* Dades presentades dels estudis a curt i a llarg termini, respectivament.

Bibliografia

1. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Febrer 2017. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf

2. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016 Feb 18. pii: S0016-5085(16)00222-5.

3. Serra J, Mascort-Roca J, Marzo-Castillejo M, Aros SD, Santos JF, Díaz ER, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del estreñimiento crónico en el paciente adulto. Parte 1: Definición, etiología y manifestaciones clínicas. Gastroenterol Hepatol. 2017;40(3):132–41.

4. Fitxa tècnica de Moventig® (Naloxegol). Kyowa Kirin Limited. Madrid (España): Agencia European Medicines Agency (EMA); 2016 [citat abril 2017]. Disponible a: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141208130008/anx_130008_es.pdf

5. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Moventig® (naloxegol). EMEA/H/C/002810/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); setembre 2014 [citat abril 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002810/WC500179077.pdf

6. Webster L, Dhar S, Eldon M, Masuoka L, Lappalainen J, Sostek M. A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of naloxegol in patients with opioid-induced constipation. Pain. 2013;154(9):1542–50.

7. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. N Engl J Med. 2014;370(25):2387–96.

8. Webster L, Tummala R, Diva U, Lappalainen J. A 12-week extension study to assess the safety and tolerability of naloxegol in patients with noncancer pain and opioid-induced constipation. J Opioid Manag. 2016;12(6):405–19.

9. Webster L, Chey WD, Tack J, Lappalainen J, Diva U, Sostek M. Randomised clinical trial: The long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40(7):771–9.

10. Tack J, Lappalainen J, Diva U, Tummala R, Sostek M. Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation and laxative-inadequate response. United European Gastroenterol J. 2015;3(5):471–80.

11. Lawson R, King F, Marsh K, Altincatal A, Cimen A. Impact of Treatment with Naloxegol for Opioid-Induced Constipation on Patients' Health State Utility. Adv Ther. 2016;33(8):1331–46.

12. Naloxegol 12.5mg and 25mg film-coated tablets (Moventig®). (1106/15). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2015 [citat abril 2017]. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1106_15_naloxegol_Moventig/naloxegol_Moventig

13. Naloxegol for treating opioid-induced constipation. (TA345). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Juliol 2015 [citat abril 2017]. Disponible a: https://www.nice.org.uk/guidance/ta345

14. Moventig (Naloxégol), laxatif antagoniste du récepteur opioïde périphérique. Paris (France): Haute autorité de santé (HAS). Novembre 2015 [citat abril 2017]. Disponible a http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2579428/fr/moventig-naloxegol-laxatif-antagoniste-du-recepteur-opioide-peripherique

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC) del Servei Català de la Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

Cita d'aquest document:
Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Naloxegol en el tractament del restrenyiment induït per opioides en pacients adults amb una resposta inadequada als laxants. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.

© 2017, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edita: Servei Català de la Salut.

1a edició: octubre 2017. Barcelona.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: http://creativecommons.org/licenses/bync-sa/4.0/deed.ca

www.gencat.cat/catsalut

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

CatSalut
Servei Català de la Salut