
Naldemedina per al tractament del restrenyiment induït per opioides

Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

19 de maig de 2021

Versió 1

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M^a de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Albert Esteve, Juana Flores, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Susana Lastra, Rosa Madrudejos, Andrea Molina, Vicente Morales, Rosa Morros, Marta Pallarès, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Laia Riera, Ana Maria Ríos, Maria Rubio, Pascual Solanas, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts clínics externs: Anna Manresa (metgessa de família de l'EAP Tàrraco), Antonio Montes (Servei d'Anestesiologia de l'Hospital del Mar) i Gala Serrano (Servei de Cures Pal·liatives de l'Institut Català d'Oncologia).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Roser Vives i Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català de la Salut: Patricia Marrero.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Naldemedina per al tractament del restrenyiment induït per opioides. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.**

Paraules clau: naldemedina, restrenyiment, opioides.

Alguns drets reservats

© 2021, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



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/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Àrea de Ciutadania, Innovació i Usuari

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
3. Àrea descriptiva del medicament	7
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia	9
6. Avaluació de la seguretat	16
7. Validesa interna i aplicabilitat	21
8. Àrea econòmica.....	23
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	25
Annex 2. Taula comparativa.....	27
Bibliografia.....	28

1. Punts clau

- Naldemedina és un antagonista dels receptors opioides μ d'acció perifèrica en teixits com el tub digestiu, que redueix els efectes dels agonistes opioides a aquest nivell sense revertir els seus efectes mediatos pel sistema nerviós central. Ha estat autoritzat per al tractament del restrenyiment induït per opioides (RIO) en adults que han rebut prèviament un laxant.
- Les dades sobre la seva eficàcia provenen de dos assaigs clínics aleatoritzats (ACA) pivot en pacients amb dolor crònic no oncològic (DCNO) i RIO de 12 setmanes de durada i un ACA de seguretat de 52 setmanes de durada. La seva eficàcia i seguretat en pacients amb dolor oncològic (DO) i RIO provenen d'un estudi pivot de 2 setmanes de durada amb una fase d'extensió oberta de 12 setmanes.
- No es disposa de dades comparatives davant de naloxegol, metilnaltrexona o els laxants. Tots els ACA són respecte a placebo.
- La variable principal d'eficàcia utilitzada en els estudis pivot en DCNO va ser el percentatge de pacients responsius, definits com a aquells pacients que van presentar resposta com a mínim 9 de les 12 setmanes de l'estudi, i com a mínim en 3 de les 4 últimes setmanes del període. La setmana amb resposta es va definir com aquella en la qual el pacient tenia com a mínim 3 evacuacions espontànies (EE) i un increment des del basal de com a mínim 1 EE.
- Els resultats dels ACA pivots mostren que al voltant d'un 50% dels pacients amb DCNO són responsius a la naldemedina, mentre que entre els tractats amb placebo aquest percentatge no arriba al 35%.
- En els estudis en pacients amb DO es va observar un percentatge de responsius (≥ 3 EE per setmana i un augment en ≥ 1 EE des del basal) amb naldemedina al voltant d'un 70%, mentre que amb placebo va ser del 35%.
- Els resultats de les variables secundàries van ser coherents amb la variable principal. Els canvis en les puntuacions respecte al basal tant per a la PAC-SYM com per a la PAC-QOL van ser de magnitud rellevant en els estudis de DCNO (> 1 punt per naldemedina). La diferència observada entre ambdós tractaments va ser estadísticament significativa, tot i que de difícil interpretació quant a la seva rellevància clínica (diferències al voltant de 0,25 punts). A l'estudi en DO no es van detectar diferències en la puntuació del PAC-SYM i PAC-QOL entre els grups de tractament.
- Els problemes de seguretat més freqüents han estat els gastrointestinals, sobretot el dolor abdominal i la diarrea. L'aparició de la síndrome d'abstinència d'opioïdes va ser baixa, tot i que va ser més alta en el grup de pacients tractats amb naldemedina. S'han comunicat casos de perforació intestinal després de la seva comercialització.
- El cost de naldemedina és inferior al de naloxegol (-16%), al de metilnaltrexona (-82%) i al de la combinació oxicodona/naloxona (-22%).
- El finançament de naldemedina està restringit mitjançant visat al tractament del RIO en pacients adults oncològics amb una resposta inadequada als laxants.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

MEDICAMENT PER A PACIENTS QUE HAN EXHAURIT ALTRES ALTERNATIVES

(CATEGORIA C)

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

Els opioïdes són un dels pilars en el tractament simptomàtic del dolor agut de moderat a greu, especialment en el dolor postoperatori, així com en el dolor crònic oncològic i no oncològic, tot i que en aquest últim la seva evidència és controvertida, sobretot per a tractaments superiors a 3 mesos de durada.^[1]

El seu ús ha augmentat de forma exponencial en els últims anys. A Catalunya, el consum d'opioïdes (febles i forts) entre els anys 2013 i 2020 ha augmentat aproximadament un 43%, passant de 7,4 DHD l'any 2013 a 10,6 DHD el 2020, segons les dades del fitxer de Prestació farmacèutica del Servei Català de la Salut (CatSalut).

Els opioïdes exerceixen els seus efectes analgèsics predominantment a nivell dels receptors μ del sistema nerviós central (SNC). El bloqueig dels receptors μ a nivell entèric redueix la motilitat, promou la reabsorció de fluids i inhibeix la secreció de fluids al lumen intestinal, la qual cosa causa alentiment del trànsit al còlon i femtes seques i dures.^[2] Segons els criteris de Roma IV,^[3] es considera el restrenyiment induït per opioïdes (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 opioïde. Els criteris diagnòstics són:

1) Restrenyiment o empitjorament d'aquest quan s'inicia, canvia o augmenta la dosi de l'opioïde en ≥ 2 dels ítems següents en $> 25\%$ de les defecacions: esforç defecatori (ED), femtes dures o grumolloses (*BSFS* 1-2)¹, 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) Rarament es presenten femtes toves sense l'ús de laxants.

La presència de RIO limita l'escalat de dosi dels opioïdes en aquests pacients i sovint fa que s'hagi de canviar l'opioïde o la via d'administració a més de provocar símptomes com l'anorèxia, les nàusees, el dolor abdominal i l'obstrucció abdominal que afecten en gran mesura la qualitat de vida. La seva prevalença pot arribar fins al 90% dels pacients en tractament amb opioïdes.^[4]

A diferència d'altres efectes adversos dels opioïdes, com les nàusees o la sedació, rarament es desenvolupa tolerància al RIO.

¹ 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 diarreïques (tot i que el 5 es pot considerar manca d'ingesta de fibra).

2.2. Tractament de la malaltia

Els objectius principals del tractament del RIO són, d'una banda, restablir un hàbit intestinal confortable que satisfaci el pacient i, d'altra banda, evitar les complicacions relacionades amb el restrenyiment (impactació fecal, obstrucció intestinal).

Per al tractament específic del RIO, es recomanen les mesures higienicodietètiques que inclouen la ingesta adequada de fluids i fibra, l'augment de la mobilitat i els massatges abdominals, així com mesures generals, com intentar mantenir un horari regular i la postura en defecar. Si aquestes no són suficients, s'han d'afegir laxants utilitzant la menor dosi efectiva i durant el mínim temps possible. A la pràctica, les estratègies no farmacològiques per tractar el RIO rarament són suficients i la majoria de pacients requereixen tractament farmacològic. El tractament profilàctic amb laxants es pot considerar, tot i que l'evidència sobre això és mínima.

Quant als laxants a utilitzar en el tractament del RIO, tot i que les dades d'eficàcia comparada entre laxants són escasses, en la pràctica clínica s'utilitzen habitualment com a primera línia els laxants osmòtics (s'ha d'evitar la lactulosa, ja que pot augmentar la inflor i distensió abdominal), 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'esforç defecatori.^{[5],[6]}

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 aquests dos últims per a pacients sense impactació com a tractament de rescat o quan es requereix un inici de l'efecte molt ràpid.^[6]

No obstant això, els laxants convencionals solen proporcionar un alleujament parcial, atès que el mecanisme subjacent no es modifica. En aquests casos, per a pacients adults amb RIO i una resposta inadequada als laxants (RIL), es pot considerar l'ús d'altres fàrmacs, com els antagonistes dels receptors d'opioides.^{[5],[7]} Actualment, hi havia comercialitzades dues opcions terapèutiques finançades només en pacients oncològics: la metilnaltrexona, d'administració subcutània, i el naloxegol, d'administració oral. A més, existeix una combinació a dosis fixes d'oxicodona amb naloxona. Naldemedina és un nou antagonista dels receptors d'opioides comercialitzat recentment.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de naldemedina

Naldemedina (Rizmoic®)	
Laboratori	Shionogi B.V.
Presentacions	Rizmoic® 200 micrograms, comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	Croscarmel·losa sòdica
Codi ATC	A06AH05
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització	01.05.2021
Condicions de dispensació	Recepta mèdica. Finançament: Tractament del restrenyiment induït per opioides en pacients adults oncològics amb una resposta inadequada als laxants

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#)^[8] per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Naldemedina és un derivat de la naltrexona la qual actua com a antagonista dels receptors opioides μ d'acció perifèrica en teixits com el tub digestiu, així doncs, redueix els efectes dels agonistes opioides a aquest nivell sense revertir els efectes analgèsics mediatos pel SNC.^[8]

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (18.02.2019):^[9]

- Tractament del RIO en pacients adults que han rebut prèviament tractament amb un laxant.

FDA (23/03/2017):^[10]

- Tractament del RIO en pacients adults amb dolor crònic no oncològic.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada de naldemedina és 200 micrograms (un comprimit) al dia amb aliments o sense. Es pot prendre a qualsevol hora del dia però es recomana prendre'l a la mateixa hora cada dia. Així mateix, es pot utilitzar amb laxants o sense.

No és necessari modificar la pauta posològica dels analgèsics abans d'iniciar el tractament amb naldemedina. S'ha de suspendre el tractament si se suspèn el tractament amb l'opioide.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials^[8]

Pacients d'edat avançada	No és necessari ajustar la dosi en > 65 anys. Atès que en ≥ 75 anys l'experiència és limitada, s'ha d'iniciar amb precaució en aquest grup d'edat.
Pediatria	No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en menors de 18 anys.
Insuficiència renal (IR)	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb IR. Atès que l'experiència és limitada, s'ha de supervisar clínicament als pacients amb IR greu.
Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb IH lleu o moderada. No es recomana el seu ús en pacients amb IH greu.
Embaràs i lactància	No hi ha dades en embarassades. Els estudis en animals no suggereixen efectes perjudicials en termes de toxicitat per a la reproducció. L'ús durant l'embaràs pot precipitar la síndrome d'abstinència a opioides en el fetus degut a la immaduresa de la BHE fetal. No s'ha d'utilitzar durant l'embaràs si no és que hi ha una situació clínica que ho requereixi. Naldemedina s'excreta en la llet d'animals. Tot i que es desconeix si s'excreta en la llet materna, no es pot excloure el risc en el lactant. No s'ha d'utilitzar naldemedina durant la lactància.

BHE: barrera hematoencefàlica.

3.5. Dades farmacocinètiques

Naldemedina assoleix la C_{max} en menys d'una hora (0,75 h). La biodisponibilitat absoluta estimada és d'entre el 20% i el 56%. S'uneix a proteïnes plasmàtiques en un 93% i presenta un volum de distribució de 155 litres. Es metabolitza principalment pel CYP3A i amb menor contribució per l'UGT1A3. Té una semivida d'eliminació d'11 hores i s'excreta principalment per l'orina (20% en forma inalterada) i en menor proporció per les femtes.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals d'abril de 2021. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de naldemedina per al tractament del RIO prové de quatre estudis pivot fase III i dos estudis de suport. Tots els estudis pivots van ser assaigs clínics aleatoritzats (ACA) amb cegament doble (CD) i controlats amb placebo. No es disposa de comparacions amb altres fàrmacs per al tractament del RIO.

Estudis pivot

COMPOSE-1 (NCT01965158/EudraCT2013-002241-11) i **COMPOSE-2** (NCT01993940/EudraCT2013-002948-91):^[11] ACA amb CD, controlats amb placebo, de grups paral·lels, per avaluar l'eficàcia de naldemedina en el tractament del RIO en pacients amb dolor crònic no oncològic (DCNO) que reben tractament amb opioides de 12 setmanes de durada.

COMPOSE-3 (NCT01965652/EudraCT2013-002949-11):^[12] ACA amb CD, controlat amb placebo, de grups paral·lels, per avaluar la seguretat a llarg termini (52 setmanes) de naldemedina en el tractament del RIO en pacients amb DCNO que reben tractament amb opioides.

COMPOSE-4 (JAPIC-CTI-132340):^[13] ACA amb CD, controlat amb placebo, de grups paral·lels, per avaluar l'eficàcia de naldemedina en el tractament del RIO en pacients oncològics de 2 setmanes de durada, realitzat només amb població japonesa.

Estudis de suport

V9222 (JAPIC-CTI-111510):^[14] ACA de cerca de dosis amb CD, controlat amb placebo, de grups paral·lels de 2 setmanes de durada, en pacients amb DO i RIO (estudi amb població japonesa).

COMPOSE-5 (JAPIC-CTI-132342):^[13] assaig clínic d'extensió obert, de 12 setmanes de durada, que va incloure pacients que completaven l'estudi COMPOSE-4 (estudi amb població japonesa).

No s'inclouen en l'avaluació els estudis a llarg termini sense comparador realitzats en població japonesa en pacients amb DCNO.

Es disposa també d'una metanàlisi^[15] i de dues metanàlisis en xarxa independents.^[16,17]

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Les característiques principals de tots els estudis pivot es poden consultar a la taula 3.

En els estudis COMPOSE-1 i 2 els pacients van discontinuar el tractament amb laxants abans de l'assignació del tractament; en canvi, en els estudis COMPOSE-3 i 4, aquells pacients que estaven amb un tractament estable amb laxants l'havien de continuar durant l'estudi. En tots els ACA es va permetre el tractament de rescat amb laxants.

Taula 3. Característiques principals dels ACA pivot de naldemedina

Estudi	Disseny	Població	Durada	Tractament	Variable principal
ESTUDIS EN DCNO					
COMPOSE-1	ACA fase III, MC, CD, grups paral·lels (1:1)	Edat ≥ 18 a ≤ 80 anys DCNO	12 set	Placebo (273) Naldemedina 0,2 mg QD (274)	% responsius (resposta# en 9 de les 12 setmanes i 3 d'elles dins les últimes 4 set)
COMPOSE-2		Tractament amb OP ≥ 3 mesos, DDT ≥ 30 mg equivalents morfina oral ≥ 1 mes RIO* Tractament previ amb laxants		Placebo (276) Naldemedina 0,2 mg QD (277)	
COMPOSE-3	ACA fase III, MC, CD, grups paral·lels (1:1)	Edat ≥ 18 a ≤ 80 anys DCNO ≥ 3 mesos Tractament amb OP, DDT ≥ 30 mg equivalents morfina oral ≥ 1 mes RIO*	52 set	Placebo (623) Naldemedina 0,2 mg QD (623)	Esdeveniments adversos
ESTUDIS EN DO					
COMPOSE-4	ACA fase III, MC, CD, grups paral·lels (1:1)	Edat ≥ 20 anys ECOG ≤ 2 , DO Dosi estable OP ≥ 2 set RIO§	2 set	Placebo (96) Naldemedina 0,2 mg QD (97)	% responsius (≥ 3 EE/set i augment en ≥ 1 EE/set des del basal)

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **DCNO:** dolor crònic no oncològic; **DDT:** dosi diària total; **DO:** dolor oncològic; **ECOG:** escala d'estat funcional (de l'anglès, Eastern Cooperative Oncology Group); **MC:** multicèntric; **EE:** evacuació espontània; **OP:** opioide; **QD:** un cop al dia; **RIO:** restrenyiment induït per opioides; **set:** setmanes.

* RIO: 3 dels criteris següents durant 14 dies consecutius durant el període prealeatorització:

- No més de 4 EE durant 14 dies consecutius al període prealeatorització i no més de 3 durant una setmana en aquest període.
- Un o més dels símptomes intestinals següents en com a mínim el 25 % de les defecacions: esforç defecatori, femtes dures o grumoloses, sensació d'evacuació incompleta, sensació d'obstrucció o bloqueig anorectal.
- Compliment d'almenys un 78% del diari durant 14 dies durant el període de selecció.

Setmana amb resposta: com a mínim 3 EE per setmana i un increment de com a mínim 1 EE per setmana des del basal.

§ 5 o menys EE durant 14 dies consecutius durant el període prealeatorització i esforç defecatori, evacuació incompleta i/o femtes dures en un 25% o més de totes les defecacions.

Variables utilitzades als assaigs

Les variables principals i secundàries d'eficàcia més rellevants utilitzades en els ACA es descriuen a la taula 4.

Taula 4. Variables utilitzades als assaigs clínics

Estudis en DCNO	
Variable principal	Comentaris
Percentatge de pacients responsius	Percentatge de pacients amb resposta com a mínim en 9 de les 12 setmanes de l'estudi, i com a mínim en 3 de les 4 últimes setmanes del període. La setmana amb resposta es va definir com aquella en què el pacient té com a mínim 3 EE i un increment des del basal ≥ 1 EE.
Variables secundàries	
Comentaris	
Canvis en la freqüència d'EE	Mitjana de canvi des del basal a la setmana 1 en el nombre d'EE/setmana. Mitjana de canvi des del basal a les últimes 2 setmanes del període de tractament en el nombre d'EE/setmana. Mitjana de canvi des del basal a la setmana 12, 24, 36 i 52 en el nombre d'EE/setmana.
Canvis en la freqüència d'EE completes (EEC)	Mitjana de canvi des de la basal a les últimes 2 setmanes del període de tractament en el nombre d'EEC/setmana.
Canvis en la freqüència d'EE sense esforç defecatori	Mitjana de canvi des del basal a les últimes 2 setmanes del període de tractament en el nombre d'EE sense esforç defecatori/setmana.
Canvis en el Constipation Symptoms Questionnaire (PAC-SYM)	Mitjana de canvi des del basal a la setmana 12 i 52 en la puntuació del PAC-SYM. El PAC-SYM és un qüestionari validat per valorar la gravetat dels símptomes del restrenyiment crònic reportats pels pacients. Està format per les puntuacions de tres dominis: abdominal (4 ítems), rectal (3 ítems) i defecatori (5 ítems). Utilitza una escala tipus Likert de 0 a 4 i les puntuacions més baixes indiquen menys símptomes. Reduccions $\geq 0,8$ punts en la puntuació mitjana es consideren clínicament importants. ^[18]
Canvis en el Patient Assessment of Constipation Quality of life (PAC-QOL)	Mitjana de canvi des del basal a la setmana 12 i 52 en la puntuació del PAC-QOL. El PAC-QOL és un qüestionari validat per mesurar l'impacte del restrenyiment en la qualitat de vida. Està format per les puntuacions de 4 dominis: malestar físic (4 ítems), malestar psicossocial (8 ítems), satisfacció amb el tractament (5 ítems) i preocupacions (11 ítems). Utilitza una escala tipus Likert de 0 a 5 i les puntuacions més baixes indiquen millor qualitat de vida. Reduccions ≥ 1 punt en la puntuació mitjana es consideren clínicament importants. ^[19]
Estudis en DO	
Variable principal	Comentaris
Percentatge de pacients responsius	Percentatge de pacients amb ≥ 3 EE per setmana i un augment en ≥ 1 EE des del basal.
Variables secundàries	
Comentaris	
Percentatge de pacients responsius EEC	Es considera responsiu EEC el pacient que ha presentat ≥ 3 EEC per setmana i un augment en ≥ 1 EEC des del basal durant les 2 setmanes de l'estudi.
Canvis en la freqüència d'EE i d'ECC	Mitjana de canvi des de la basal en el nombre d'EE/setmana. Mitjana de canvi des de la basal en el nombre d'ECC/setmana.
Canvis en el Constipation Symptoms Questionnaire (PAC-SYM)	Mitjana de canvi des de la basal en la puntuació del PAC-SYM (vegeu la descripció en variables en DCNO).
Canvis en el Patient Assessment of Constipation Quality of life (PAC-QOL)	Mitjana de canvi des de la basal en la puntuació del PAC-QOL (vegeu la descripció en variables en DCNO).

DCNO: dolor crònic no oncològic; DO: dolor oncològic; EE: evacuació espontània; EEC: evacuació espontània completa; PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation Quality of life; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation Symptoms Questionnaire.

Característiques dels pacients inclosos

Les taules 5 i 6 mostren les característiques dels pacients inclosos als assaigs clínics.

Taula 5. Característiques basals dels pacients inclosos als assaigs clínics de DCNO^{[12],[20]}

	COMPOSE-1		COMPOSE-2		COMPOSE-3	
	Naldemedina N = 273	Placebo N = 272	Naldemedina N = 276	Placebo N = 274	Naldemedina N = 621	Placebo N = 619
Edat, anys, mitjana (DE)	53,3 (10,4)	53,4 (11,0)	54,1 (10,5)	52,9 (11,4)	53,4 (11,7)	52,7 (10,6)
Dones, %	59,0%	61,8%	59,8%	61,3%	61,7%	64,9%
IMC kg/m ² , mitjana (DE)	31,4 (7,4)	31,3 (6,8)	31,4 (7,0)	31,3 (7,5)	31,7 (7,6)	31,5 (7,7)
EE/setmana, mitjana (DE)	1,3 (0,75)	1,3 (0,71)	1,2 (0,76)	1,2 (0,73)	1,59 (0,67)	1,62 (0,62)
Dosi opioide (DEM), mg mitjana (DE)	125,2 (118,0)	139,7 (153,7)	118,0 (122,0)	123,9 (146,1)	123,0 (146,1)	121,2 (163,4)
< 30 mg	--	--	--	--	1,6%	1,8%
30-100 mg	56,8%	56,3%	61,2%	60,9%	60,9%	59,5%
> 100 mg	43,2%	43,8%	38,8%	39,1%	37,5%	38,8%
Durada opioides, mesos, mitjana (DE)	61,10 (62,0)	61,81 (58,3)	61,17 (61,5)	56,7 (55,8)	62,6 (68,7)	57,0 (55,8)
< 3	4,8%	2,6%	2,9%	4,7%	ND	ND
≥ 3 a < 6	9,9%	6,6%	10,5%	9,5%	ND	ND
≥ 6 a < 12	7,7%	9,9%	9,8%	11,3%	ND	ND
≥ 12	77,7%	80,9%	76,8%	74,5%	ND	ND
Tractament amb laxants, %	--	--	--	--	50,6%	54,2%

DCNO: dolor crònic no oncològic; DE: desviació estàndard; DEM: dosi equivalent de morfina; IMC: índex de massa corporal; EE: evacuació espontània.

Taula 6. Característiques basals dels pacients inclosos als assaigs clínics de DO^[13]

		COMPOSE-4	
		Naldemedina N = 97	Placebo N = 96
Edat, anys, mitjana (DE)		63,8 (9,4)	64,6 (11,8)
Homes, %		60,8%	62,5%
IMC kg/m ² , mitjana (DE)		21,5 (3,59)	20,8 (3,63)
EE/setmana, mitjana (DE)		1,01 (0,76)	1,1 (0,85)
EEC/setmana, mitjana (DE)		0,52 (0,64)	0,48 (0,67)
Dosi opioide (DEM), mg mitjana (DE)		57,3 (46,4)	69,5 (99,5)
Tractament amb laxants, %		74,2%	77,1%
PAC-SYM	Global	1,06 (0,60)	1,15 (0,62)
	Síntomes abdominals	0,99 (0,67)	1,07 (0,66)
	Síntomes rectals	0,64 (0,73)	0,64 (0,68)
	Síntomes deposicionals	1,38 (0,81)	1,52 (0,89)
PAC-QOL	Global	1,22 (0,51)	1,31 (0,60)
	Malestar físic	1,08 (0,67)	1,15 (0,69)
	Malestar psicològic	0,55 (0,51)	0,71 (0,63)
	Preocupacions	1,12 (0,68)	1,20 (0,77)
	Insatisfacció	2,60 (0,73)	2,63 (0,73)

DE: desviació estàndard; DEM: dosi equivalent de morfina; DO: dolor oncològic; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IMC: índex de massa corporal; EE: evacuació espontània; EEC: evacuació espontània completa; PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation Quality of life; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation Symptoms Questionnaire.

En els estudis de DO, només al voltant d'un 15% dels pacients tenien un ECOG de 2, la resta ECOG 0 i 1. En aquests pacients, el tipus d'opioide més habitual va ser l'oxicodona (69,1% i 70,1% per a naldemedina i per a placebo, respectivament) mentre que un 23 % estaven tractats amb fentanil. Només un 7,2% i un 8,3% dels pacients amb naldemedina i amb placebo, respectivament, estaven en tractament amb morfina. El tipus d'opioide que rebien els pacients inclosos als estudis de DCNO no s'ha trobat reportat.

Resultats

A la taula 7 es presenten els resultats quant a pacients responsius per als estudis pivot en DCNO i DO. Els resultats per als dos estudis en DCNO van mostrar diferències en comparació amb placebo d'entre 13 i 19 punts percentuals. El percentatge de pacients responsius entre els pacients tractats amb naldemedina va ser al voltant del 50%. En canvi, va haver-hi un percentatge major de responsius en el grup de tractament en l'estudi en pacients oncològics, fins a un 71%, amb diferències respecte a placebo d'aproximadament 37 punts percentuals.

Taula 7. Resultats de la variable primària dels ACA pivots

Estudi		Pacients responsius (%) (IC 95%)		Diferència tractaments* (IC 95%); p
		Naldemedina	Placebo	
DCNO	COMPOSE-1	47,6% (41,6 % a 53,7%)	34,6% (28,9% a 40,5%)	13,0% (4,8% a 21,3%); p = 0,0020
	COMPOSE-2	52,5% (46,5 % a 58,6%)	33,6% (28,0% a 39,5%)	18,9% (10,8% a 27,0%); p < 0,0001
DO	COMPOSE-4	71,1% (61,1% a 79,9%)	34,4% (25,0% a 44,8%)	36,8 % (23,7% a 49,9%); p < 0,0001

*Diferència respecte a placebo ajustada.

DO: dolor oncològic; DCNO: dolor crònic no oncològic; IC: interval de confiança.

Resultats de les variables secundàries

Els resultats de les variables secundàries dels ACA pivots en DCNO es mostren a la taula 8. Tots els canvis en la freqüència de les EE van ser majors per als pacients tractats amb naldemedina que per als pacients tractats amb placebo i aquestes diferències van ser estadísticament significatives en tots els casos.

Taula 8. Resultats de les variables secundàries dels ACA pivots en DCNO

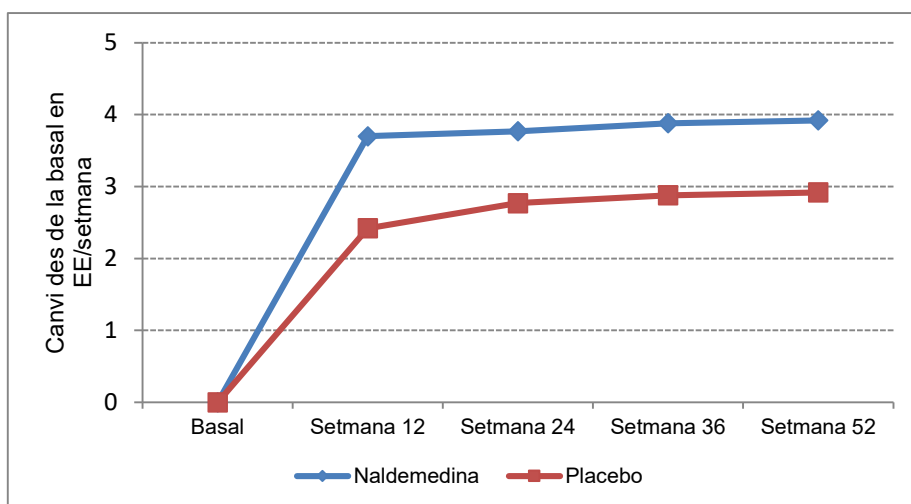
		Naldemedina	Placebo	Diferència (IC 95%); p
COMPOSE-1	Canvis EE/setmana des de basal, mitjana (DE)			
	Setmana 1	3,48 (0,185)	1,36 (0,184)	2,11 (1,60 a 2,63); p < 0,0001
	2 últimes setmanes	3,42 (0,193)	2,12 (0,192)	1,30 (0,77 a 1,83); p < 0,0001
	Canvis EEC/setmana des de basal, mitjana (DE)			
	2 últimes setmanes	2,58 (0,170)	1,57 (0,170)	1,01 (0,54 a 1,48); p < 0,0001
	Canvis EE/setmana sense esforç defecatori des de basal, mitjana (DE)			
2 últimes setmanes	1,46 (0,141)	0,73 (0,140)	0,73 (0,34 a 1,12); p = 0,0003	
COMPOSE-2	Canvis EE/setmana des de basal, mitjana (DE)			
	Setmana 1	3,86 (0,199)	1,69 (0,198)	2,17 (1,63 a 2,71); p < 0,0001
	2 últimes setmanes	3,56 (0,174)	2,16 (0,174)	1,40 (0,92 a 1,88); p < 0,0001
	Canvis EEC/setmana des de basal, mitjana (DE)			
	2 últimes setmanes	2,77 (0,166)	1,62 (0,166)	1,15 (0,70 a 1,61); p < 0,0001
	Canvis EE/setmana sense esforç defecatori des de basal, mitjana (DE)			
2 últimes setmanes	1,85 (0,163)	1,10 (0,162)	0,75 (0,30 a 1,19); p = 0,0011	

DE: desviació estàndard; IC: interval de confiança; EE: evacuació espontània; EEC: evacuació espontània completa.

En l'estudi COMPOSE-3, amb seguiment a llarg termini, les variables d'eficàcia (variables secundàries) també van mostrar millors resultats per naldemedina en comparació amb placebo.

La figura 1 mostra com la diferència respecte a placebo en els canvis en la freqüència setmanal de les EE al llarg del temps es manté des de la setmana 12 i és aproximadament al voltant d'una EE/setmana.

Figura 1. Canvis des del basal en la freqüència de les EE per setmana. Estudi COMPOSE-3



Els canvis en l'escala de símptomes i de qualitat de vida van ser majors per als pacients tractats amb naldemedina en comparació amb placebo, tant a les 12 com a les 52 setmanes (vegeu la taula 9). Les mitjanes de les disminucions en les puntuacions respecte de la basal tant per a la PAC-SYM com per a la PAC-QOL van ser de magnitud rellevant (per sobre d'un punt per a naldemedina). Les

diferències observades entre ambdós tractaments, tot i ser estadísticament significatives, són de difícil interpretació quant a la seva rellevància clínica.

Taula 9. Canvis en la PAC-SYM i PAC-QOL de l'estudi COMPOSE-3

	Naldemedina	Placebo	Diferència (IC 95%); p
Canvi en la PAC-SYM, mitjana (DE)			
12 setmanes	-1,11 (0,039)	-0,86 (0,039)	-0,25 (-0,36 a -0,14); p < 0,0001
52 setmanes	-1,22 (0,041)	-0,98 (0,042)	-0,24 (-0,35 a -0,12); p < 0,0001
Canvi en la PAC-QOL, mitjana (DE)			
12 setmanes	-1,19 (0,036)	-0,83 (0,037)	-0,36 (-0,46 a -0,26); p < 0,0001
52 setmanes	-1,24 (0,039)	-0,94 (0,040)	-0,31 (-0,42 a -0,20); p < 0,0001

DE: desviació estàndard; **IC:** interval de confiança; **PAC-QOL:** Patient Assessment of Constipation Quality of life; **PAC-SYM:** Patient Assessment of Constipation Symptoms Questionnaire.

Durant les 52 setmanes de durada de l'estudi COMPOSE-3, entre els pacients que duïen un tractament de base amb laxants, van prendre laxants de rescat un 7,3% i un 12,2% en els grups de naldemedina i placebo, respectivament. Entre els pacients sense tractament de base amb laxants, aquests percentatges van ser del 6% i del 12%.

Els resultats d'una anàlisi *post hoc* del temps fins a la primera EE després de la primera dosi van mostrar que en el grup de naldemedina, la primera EE va aparèixer molt abans que en el grup placebo (COMPOSE-1, 16,1 vs. 46,7 hores; COMPOSE-2, 18,3 vs. 45,9 hores; p = 0,0001, per ambdós estudis).^[20]

Es van dur a terme anàlisis de subgrups no predeterminats per als estudis COMPOSE-1 i COMPOSE-2 per avaluar l'eficàcia en els pacients amb resposta inadequada a laxants (RIL) o sense RIL. Atès que tots els pacients havien rebut abans laxants (era criteri d'exclusió no haver rebut mai laxants), es va definir la població sense RIL com la població que no hagués estat prenent laxants en els 90 dies anteriors al període de selecció. Els resultats d'aquestes anàlisis van demostrar diferències en el percentatge de responsius estadísticament significatives entre el grup de naldemedina i el grup de placebo, tant en els pacients amb RIL com en la població sense RIL, tot i que no s'ha estudiat en pacients naïf a laxants.

Els resultats de les variables secundàries per l'estudi en DO es mostren a la taula 10. Tant les diferències en el percentatge de pacients responsius per a EEC i en els canvis en la freqüència de EE entre naldemedina i placebo van ser estadísticament significatives.

Taula 10. Resultats de les variables secundàries de l'estudi COMPOSE-4 en DO

	Naldemedina	Placebo	Diferència (IC 95%); p
Pacients responsius EEC, %	40,2 % (30,4 % a 50,7 %)	12,5 % (6,6 % a 20,8 %)	27,7 (15,9 a 39,50); p < 0,0001
Canvis EE/setmana des de basal, mitjana (DE)	5,2 (0,5)	1,5 (0,5)	3,6 (2,1 a 5,1); p < 0,0001
Canvis EEC/setmana des de basal, mitjana (DE)	2,8 (0,3)	0,7 (0,3)	2,1 (1,30 a 2,8); p < 0,0001

DE: desviació estàndard; **IC:** interval de confiança; **EE:** evacuació espontània; **EEC:** evacuació espontània completa.

Quant als canvis en la PAC-SYM i la PAC-QOL, no es van observar diferències significatives en els canvis en la puntuació entre els dos grups de tractament, excepte en el domini defecatori per a la PAC-SYM i el d'insatisfacció per a la PAC-QOL.

5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

Una metanàlisi que va incloure els 4 estudis pivots en DO i DCNO, a més dels estudis de fase 2 de cerca de dosi en DO i en DCNO, va confirmar l'eficàcia de naldemedina quant al percentatge de responsius (OR 3,00, IC 95% 1,93 a 4,65). Els resultats per a les variables secundàries de canvi en la freqüència en EE i EEC van ser consistents amb la variable principal i amb els resultats observats als estudis de forma individual (OR 6,46 [IC 95% 4,73 a 8,20] per al canvi en EE i OR 5,93 [IC 95% 4,90 a 6,96] per al canvi en EEC). Quant a la seguretat, no es van trobar diferències estadísticament significatives en els esdeveniments adversos emergents al tractament entre naldemedina i placebo.

Pel que fa a les metanàlisis en xarxa, en totes dues la naldemedina va mostrar diferències significatives respecte a placebo en les variables de resposta i, en les comparacions indirectes amb altres laxants, va mostrar millors resultats que naloxegol i metilnaltrexona i resultats semblants a naloxona.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos (EA)

Població exposada

Durant el desenvolupament clínic de naldemedina s'han tractat 2.139 subjectes (351 voluntaris sans, 1.452 pacients amb DCNO i RIO i 336 pacients amb DO i RIO). D'aquests, 1.969 subjectes van rebre naldemedina 0,2 mg. Quant a la durada, 1.041 pacients amb DCNO van estar exposats com a mínim 12 setmanes i 413 un any. En DO 185 pacients van rebre dosi \geq 0,2 mg durant un mínim de 2 setmanes i 107 van rebre tractament fins a 12 setmanes.

Des de juny de 2017, naldemedina ha estat comercialitzada al Japó, i s'estima que s'han tractat aproximadament 4.216 pacients. Entre tots els EA comunicats des de la seva comercialització al Japó (358), la majoria han estat casos de trastorns gastrointestinals, principalment diarrea.

Esdeveniments adversos més freqüents

DCNO

Es presenten les dades fins a la setmana 12 de tota la població inclosa als estudis fase 3 (COMPOSE-1, 2 i 3). Un 20,1% dels pacients tractats amb naldemedina van presentar alguna reacció adversa (RA, esdeveniment advers relacionat), mentre que per al grup placebo aquest percentatge va ser d'un 13,6%.

Les RA descrites a la fitxa tècnica com a freqüents són: dolor abdominal (7,8%), diarrea (5,9%), nàusees (3,6%) i vòmits (1,1%). La majoria d'aquestes reaccions van ser d'intensitat lleu a

moderada i van remetre sense necessitat de suspendre el tractament. Es va notificar un cas d'intensitat greu de dolor abdominal i un cas de nàusees d'intensitat greu.

La taula 11 mostra la incidència d'EA per a la població agrupada dels estudis fase 3 fins a la setmana 12 (COMPOSE-1, 2 i 3).

Taula 11. Esdeveniments adversos en DCNO (dades agregades dels estudis COMPOSE 1, 2 i 3 fins a la setmana 12)^[9]

	Naldemedina 0,2 mg	Placebo	Diferència
Qualsevol EA	47,1%	45,6%	1,5% (-2,5% a 5,6%)
Trastorns gastrointestinals	21,8%	13,9%	7,8% (4,8% a 10,9%)
Dolor abdominal	6,4%	1,9%	4,5% (2,9% a 6,1%)
Dolor abdominal superior	2,7%	1,5%	1,2% (0,1% a 2,4%)
Diarrea	7,7%	2,4%	5,3% (3,6% a 7,1%)
Flatulència	1,5%	2,5%	-0,9% (-2,1% a 0,2%)
Nàusea	5,3%	3,3%	2,0% (0,3% a 3,6%)
Vòmits	2,3%	1,4%	0,9% (-0,1% a 2,0%)
Infecció urinària	1,8%	3,3%	-1,5% (-2,8% a -0,3%)
Cefalea	2,2%	2,1%	0,1% (-1,1% a 1,3%)

A llarg termini, la diarrea va ser l'EA més freqüent (11,0% per a naldemedina, 5,3% per a placebo), seguit del dolor abdominal (8,2% per a naldemedina, 3,1% per a placebo) i els vòmits (6,0% per a naldemedina i 3,1% per a placebo). La majoria d'EA van ser d'intensitat lleu o moderada i el percentatge de pacients que van abandonar el tractament degut a un EA va ser molt similar per a ambdós grups de tractament (6,3% per a naldemedina i 5,8% per a placebo).^[12]

DO

Per als malalts amb DO, les RA descrites a la fitxa tècnica són: com a molt freqüents, la diarrea (24,5%), i com a freqüents, el dolor abdominal (3,9%). La majoria d'aquestes reaccions van ser d'intensitat lleu a moderada i van remetre amb tractament. Es van notificar dos casos de diarrea greu.^[8]

La taula 12 mostra la incidència d'EA per a la població agrupada dels estudis fase 2 i 3 (V9222 i COMPOSE-4).

Taula 12. Esdeveniments adversos (EA) en DO

	Naldemedina 0,2 mg	Placebo	Diferència
Qualsevol EA	66,5%	50,0%	16,5% (5,6% a 27,3%)
Trastorns gastrointestinals	36,8%	23,0%	13,7% (3,6% a 23,9%)
Dolor abdominal	3,2%	0,7%	2,6% (-0,5% a 5,6%)
Diarrea	29,0%	15,8%	13,2% (4,0% a 22,4%)
Nàusea	4,5%	5,9%	-1,4% (-6,4% a 3,6%)
Vòmits	3,9%	1,3%	2,6% (-1,0% a 6,1%)
Pèrdua de gana	5,8%	1,3%	4,5% (0,4% a 8,6%)

En l'estudi COMPOSE-5, obert de seguiment a 12 setmanes, la incidència de qualsevol EA va ser del 80,2%, un 2,3% dels pacients van presentar dolor abdominal, un 18,3% diarrea, un 13,0% nàusees i un 12,2% vòmits.

Esdeveniments adversos d'especial interès

Síndrome d'abstinència a opioides

La incidència de la síndrome d'abstinència d'opioïdes va ser baixa per a tots els grups de tractament, tot i que les RA relacionades amb la síndrome d'abstinència d'opioïdes (segons codificació MedDRA "síndrome d'abstinència") es van reportar amb més freqüència en el grup tractat amb naldemedina (10 pacients) que en el grup placebo (6 pacients) en els estudis en DCNO. A més, es van enregistrar 14 pacients i 3 pacients en el grup naldemedina i en el grup placebo, respectivament amb la síndrome d'abstinència "possible".

En l'estudi COMPOSE-3, les valoracions de la intensitat del dolor durant l'estudi amb una escala numèrica van ser molt similars per ambdós grups. A més, les dosis d'opioïdes es van mantenir estables durant el transcurs de l'estudi tant en el grup de naldemedina com en el grup placebo.

En la població amb DO no es va comunicar cap RA relacionada amb la síndrome d'abstinència, mentre que la incidència de RA amb possible síndrome d'abstinència va ser molt baixa, però només va aparèixer en el braç tractat amb naldemedina (1 pacient amb dosi de 0,2 mg i 2 amb dosis de 0,4 mg).

Perforació intestinal

Tot i que durant el desenvolupament no es va comunicar cap cas de perforació intestinal, a l'informe periòdic de seguretat més recent de naldemedina es van comunicar 9 casos de perforació intestinal, dos d'ells possiblement o probablement relacionats i que, a més, van ser mortals.^[21] La relació de la resta de casos amb el tractament amb naldemedina va ser difícil d'establir, degut a l'existència d'altres factors que podrien haver contribuït a la perforació intestinal. Aquesta informació va portar a la modificació de la fitxa tècnica, que va incloure una advertència al respecte (vegeu l'apartat 6.2, Contraindicacions, precaucions i interaccions).

Esdeveniments adversos greus (EAG)

Els EAG no mortals es descriuen a la taula següent tant per als pacients amb DCNO com amb DO.

No es va identificar cap tendència en l'aparició de EAG diferent entre els dos grups.

Taula 13. Esdeveniments adversos greus

	Naldemedina 0,2 mg	Placebo	Diferència (IC 95 %)
DCNO*	N = 1.163	N = 1.165	
	46 (4,0 %)	38 (3,3 %)	0,7% (-0,8% a 2,2%)
DO#	N = 155	N = 152	
	11 (7,1 %)	5 (3,3 %)	-2,0% (-5,3% a 1,3%)

*Població agrupada dels estudis fase 3 (COMPOSE-1, 2 i 3) fins a 12 setmanes.

#Població agrupada dels estudis fase 2 i 3 (V9222 i COMPOSE-4).

Morts

Durant els estudis de naldemedina es van produir 39 morts, cap d'elles atribuïda al tractament de l'estudi. En els estudis amb pacients amb DCNO, es van produir 5 morts en pacients tractats amb naldemedina i 4 en els pacients al grup placebo, a més d'una mort durant els estudis oberts no controlats. En els estudis en pacients amb DO, es van produir 7 morts en els pacients tractats amb naldemedina i 7 en els tractats amb placebo, a més de 15 morts que es van produir durant la fase d'extensió oberta.

Discontinuacions per esdeveniments adversos

En l'anàlisi de la població agrupada dels estudis fase 3 fins a 12 setmanes en pacients amb DCNO, les discontinuacions per causa d'EA van ser més freqüents en el grup de naldemedina (4,8%) que en el grup placebo (2,5%) i van ser, principalment, per trastorns gastrointestinals (dolor abdominal, diarrea, nàusees i vòmits). En els estudis a llarg termini, els resultats van ser molt similars.

Per a la població de pacients amb DO, va haver-hi poques discontinuacions per causa d'EA i van ser més freqüents en el grup de naldemedina (7,1%) que en el grup de placebo (1,3%). Durant l'estudi d'extensió obert, van discontinuar un 9,2% dels pacients per causa d'EA.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Sospita o certesa d'obstrucció o perforació gastrointestinal o risc elevat d'obstrucció recurrent, pel possible risc de perforació intestinal.

Precaucions

- Perforació gastrointestinal: s'han notificat casos de perforació gastrointestinal postcomercialització, inclús mortals, quan la naldemedina es va administrar a pacients amb risc de perforació gastrointestinal (malaltia diverticular, neoplàsies del tracte gastrointestinal). Naldemedina no s'ha d'administrar a pacients que tinguin o se sospiti que tinguin obstrucció gastrointestinal o en pacients amb risc augmentat d'obstrucció recurrent. S'ha d'anar amb compte amb els pacients que presentin qualsevol condició que comprometi la integritat de la paret intestinal (úlceres, síndrome d'Ogilvy, neoplàsia del tracte gastrointestinal, malaltia de Crohn). En aquests pacients s'ha de tenir en compte la relació benefici-risc global a l'hora d'iniciar el tractament. S'ha de supervisar els pacients per si presenten dolor abdominal intens o persistent, i si se sospita obstrucció o perforació, interrompre el tractament.
- Reaccions adverses gastrointestinals: en cas de diarrea i dolor abdominal intensos, s'ha de supervisar el pacient i tractar la deshidratació.

- Síndrome d'abstinència a opioides: els malalts amb alteracions de la barrera hematoencefàlica poden córrer un risc més gran de presentar la síndrome d'abstinència a opioides i s'ha de fer una supervisió estreta per si presenten símptomes. S'ha d'informar els pacients que han suspendre el tractament amb naldemedina i contactar amb el seu metge o metgessa si presenten símptomes d'abstinència a opioides.
- Pacients amb malalties cardiovasculars: no s'han inclòs als estudis pacients amb antecedents recents d'infart de miocardi, ictus o atac isquèmic transitori en els 3 mesos previs a la selecció. Aquests pacients s'han de monitorar.

Interaccions

- S'ha d'evitar l'ús concomitant amb inhibidors potents de CYP3A (suc d'aranja, itraconazole, ritonavir, claritromicina, etc.), ja que produeix un augment de l'exposició a naldemedina i pot augmentar el risc de reaccions adverses. En tractaments amb inhibidors moderats del CYP3A (fluconazole) s'ha de supervisar els pacients per si presenten reaccions adverses.
- No es recomana l'ús concomitant amb inductors potents de CYP3A (hipèric, rifampicina, carbamazepina, fenitoïna, etc.), ja que produeix una reducció de l'exposició a naldemedina, i en redueix l'eficàcia. S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb tractament concomitant amb inductors moderats del CYP3A (efavirenz).
- L'ús concomitant d'inhibidors de gp-P, com la ciclosporina, pot augmentar les concentracions plasmàtiques de naldemedina i s'ha de supervisar els pacients per si presenten reaccions adverses.

6.3. Pla de gestió de riscos

El Pla de gestió de riscos inclou com a riscos importants identificats el dolor abdominal, la diarrea i els vòmits i la síndrome d'abstinència d'opioïdes, i com a riscos importants potencials la perforació gastrointestinal i l'efecte antianalgèsic a causa de l'antagonisme opioïde a nivell central. Es considera que manca informació de la seguretat de l'ús a llarg termini (més d'un any), en pacients amb insuficiència hepàtica greu, en nens i en dones embarassades o que donen lactància, en pacients amb alt risc d'esdeveniments cardiovasculars, en ≥ 75 anys, en malaltia renal greu i de l'efecte de l'ús concomitant de metadona.^[9]

7. Validesa interna i aplicabilitat

Els estudis que donen suport a l'autorització de naldemedina es consideren adequats. Es disposa de 2 estudis pivots idèntics per avaluar l'eficàcia en pacients amb DCNO amb RIO comparats amb placebo de 12 setmanes de durada. A llarg termini, també amb DCNO, es disposa d'un estudi comparatiu amb placebo de 52 setmanes de durada per avaluar la seguretat. A més, es disposa d'un estudi fase 3 comparatiu amb placebo de dues setmanes de durada en pacients amb DO amb una extensió oberta a 12 setmanes. L'anàlisi estadística, la proporció de pèrdues de seguiment, així com la imputació de les dades no disponibles es considera adequada.

Pel que fa als criteris d'inclusió, el diagnòstic de RIO s'ha basat en els criteris de Roma IV i es considera adequat, així com la definició de pacient responsiu. Val a dir que la mesura del nombre d'EE es basa en la recollida per part del pacient i, per tant, requeria un mínim de dies de registre. Tot i això, s'han fet diferents anàlisis de sensibilitat per a les dades no disponibles, totes amb resultats similars a l'anàlisi principal. Així mateix, es va assegurar que s'inclouen pacients amb tractament estable d'opioide, així com RIO com a mínim de dues setmanes de durada, comprovat de forma prospectiva durant el període de prealeatorització.

Els resultats dels ACA pivots mostren que al voltant d'un 50 % dels pacients amb DCNO són responsius a la naldemedina, mentre que entre els tractats amb placebo aquest percentatge no arriba al 35%. Val a dir que la definició de responsiu és força exigent, ja que requereix que el pacient mantingui la resposta durant la majoria del període de 12 setmanes. En l'estudi en pacients amb DO, es va observar un percentatge de responsius amb naldemedina al voltant d'un 70%, mentre que amb placebo va ser del 35%. Cal tenir en compte que aquest estudi és de només 2 setmanes de durada i, per tant, la major diferència respecte a placebo en el percentatge de pacients responsius en comparació amb els estudis amb DCNO pot ser causada per un efecte molt marcat a l'inici del tractament amb naldemedina. En DO, no es disposa de dades comparades amb placebo més enllà de dues setmanes, la qual cosa fa que no es pugui conèixer si l'eficàcia de naldemedina es manté més enllà d'aquest període.

Totes les variables secundàries van ser coherents amb els resultats de la variable principal, amb diferències en la freqüència d'EE clínicament rellevants tant en DCNO (diferència de fins a 1,4 EE/setmana) com en DO (diferència de fins a 3,6 EE/setmana). Els resultats en el subgrup de pacients que no presentaven RIL van ser similars als resultats per a tota la població d'estudi i van mostrar la superioritat de naldemedina respecte a placebo.

Quant a les variables de símptomes i qualitat de vida, els resultats del PAC-SYM i el PAC-QOL van mostrar diferències estadísticament significatives a favor de naldemedina en els estudis de DCNO, tot i que de magnitud modesta. No obstant això, no es va fer una anàlisi dels pacients responsius per a aquestes variables, la qual cosa no permet establir la rellevància clínica dels resultats. A l'estudi en DO, no es van poder detectar diferències entre el grup tractat amb naldemedina i el tractat amb placebo en les variables de símptomes i qualitat de vida.

Pel que fa a la seguretat, es disposa d'una base de dades prou extensa, provinent del desenvolupament clínic i de les dades postcomercialització al Japó. El nombre de pacients amb DO tractats durant el desenvolupament és limitat, especialment a llarg termini.

Els problemes de seguretat més freqüents han estat els gastrointestinals, sobretot el dolor abdominal i la diarrea. L'aparició de la síndrome d'abstinència d'opioïdes en els estudis en DCNO va ser baixa, tot i que va ser major en el grup de pacients tractats amb naldemedina. En l'estudi en DO, no es van comunicar RA relacionades amb la síndrome d'abstinència. Per tant, tot i que és poc probable, s'ha de considerar la seva aparició, sobretot a llarg termini. Durant els estudis, no s'ha comunicat cap cas de perforació gastrointestinal, tot i que igual que per a altres fàrmacs del grup se'n van notificar en el període postcomercialització.^{[22],[21]}

Quant a la validesa externa, els estudis amb DCNO van ser multicèntrics, multinacionals i van incloure població europea, nord-americana i asiàtica, mentre que els estudis en DO es van fer exclusivament en població asiàtica. Així mateix, les dades en malalts amb DO són molt limitades i de curta durada, per tant, l'eficàcia i seguretat en aquest tipus de malalts s'han d'extrapol·lar majoritàriament a partir de les dades en DCNO.

Els estudis amb metilnaltrexona van ser amb pacients oncològics i no oncològics terminals i de curta durada. Quant al naloxegol, no hi ha estudis aleatoritzats en pacients oncològics i, per tant, la seva eficàcia en aquests pacients es va extrapol·lar a partir dels ACA en DCNO. Es disposa d'un estudi no controlat en pacients amb DO i RIO amb naloxegol realitzat en el nostre entorn en el qual s'observen unes taxes de resposta similars a les de l'estudi de naldemedina en pacients amb DO.^[23]

D'altra banda, tots els pacients inclosos als estudis pivots havien rebut prèviament laxants en algun moment anterior a l'estudi i, per tant, no s'han tractat als estudis pacients estrictament naïfs als laxants. Tot i que les anàlisis de subgrups mostren que naldemedina seria eficaç tant per a la població amb RIL com per als que no tenen RIL, el fet que la definició de RIL no és fes d'acord amb la guia de l'EMA, no ha permès l'extrapol·lació dels resultats a tota la població amb RIO, amb laxants previs o sense o amb RIL o sense. També cal tenir en compte que les dosis d'opioïde que rebien els pacients inclosos als estudis pivots van ser majoritàriament baixes, especialment a l'estudi en DO i, per tant, el benefici-risc de naldemedina en pacients tractats amb dosis més altes és incert. Igualment, manca d'informació en combinació amb el tractament amb agonistes parcials (buprenorfina), situació en la qual l'eficàcia podria ser diferent i amb tapentadol, fàrmac amb un ús creixent en el nostre medi.

Per últim, hi ha molt poca informació en pacients ≥ 75 anys i no es disposa de dades a llarg termini (més d'un any).

Cap dels estudis inclou comparacions amb altres alternatives, la qual cosa no permet posicionar naldemedina en relació amb les alternatives terapèutiques actuals quant a eficàcia i seguretat. Les dades de comparacions indirectes obtingudes de les metanàlisis en xarxa, tot i que mostren que naldemedina és superior a les altres alternatives terapèutiques disponibles (naloxegol i metilnaltrexona) i similar a naloxona, tenen com a principal limitació que les dades per a naloxegol són molt escasses (només disposa de 2 estudis en DCNO) i, en el cas de la metilnaltrexona, dos dels estudis inclosos van ser en pacients amb malaltia avançada i de curta durada. En canvi, per a naldemedina es van incloure 5 estudis, 2 de cerca de dosi (en DCNO i DO) i 3 pivots en DCNO i en DO.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 15 es presenten els costos de naldemedina i dels principals comparadors.

Taula 15. Cost de naldemedina i dels seus comparadors

	Naldemedina	Naloxegol	Metilnaltrexona	Oxicodona/naloxona
Presentació	Rizmoic® 200 micrograms comprimits recoberts	Moventig® 12,5 i 25 mg comprimits recoberts	Relistor® 12 mg/0,6 mL solució injectable	Targin® 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg comprimits d'alliberació prolongada
Preu envàs (€)†	28 comprimits: 74,07 €	30 comprimits: 94,87 €	1 vial: 34,34 € 7 vials: 204,33 €	56 comprimits 5 mg/2,5 mg: 12,69 € 10 mg/5 mg: 25,38 € 20 mg/10 mg: 50,77 € 40 mg/20 mg: 101,53 €
Posologia (DDD)	0,2 mg	25 mg	6 mg	75 mg (DDD oxicodona)
Cost dia (€)	2,64 €	3,16 €	14,60 €	3,40 €
Cost tractament	965,6 €	1.153,4 €	5.327,2 €	1.241 €
Cost anual incremental*	REF	-187,8 € (-16,28%)	-4.361,6 € (-81,87%)	-275,4 € (-22,19%)

DDD: dosi diària definida; REF: referència. †Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), maig de 2021. *Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

El laboratori ha presentat l'estimació dels pacients candidats a naldemedina amb la indicació finançada d'acord amb les dades de la població de Catalunya, la prevalença i la incidència de càncer, el percentatge de pacients oncològics que presenten dolor i que necessiten tractament amb opioides i, d'aquests, els que presenten RIO i que necessiten tractament (vegeu la taula 16).

Taula 16. Estimació del nombre de pacients amb DO candidats a tractament pel RIO

Dades Catalunya	Any 1	Any 2	Any 3
Població de Catalunya	7.600.065	7.644.905	7.690.010
Prevalença del càncer a Catalunya (0,22%)*	16.344	16.440	16.537
Incidència del càncer a Catalunya	36.500	36.715	36.932
Pacients oncològics i amb dolor oncològic (53%)	28.007	28.172	28.339
Pacients oncològics i amb dolor oncològic tractats amb opioides (30%)	8.402	8.452	8.502
Pacients oncològics, amb dolor oncològic i RIO (66%)	5.545	5.578	5.611
Pacients oncològics, amb dolor oncològic i que estan en tractament del RIO (42,8%)	2.373	2.387	2.402

RIO: restrenyiment induït per opioides

*La prevalença s'ha anualitzat a partir de les dades a 5 anys i es descompta la incidència anual per evitar la comptabilització doble.

Del total de pacients amb RIO candidats a tractament (2.373, 2.387 i 2.402 per cadascun dels anys), el laboratori estima que la quota de mercat per naldemedina seria d'un 6,5% (154 pacients) el primer any, un 30% (716 pacients) el segon any i un 45% (1.081) el tercer any.

En l'impacte pressupostari presentat per als propers tres anys, tal i com mostra la taula 17, s'han tingut en compte les opcions de tractament per al RIO disponibles fins al moment, tant les finançades (naloxegol i oxycodona/naloxona) com les no finançades (laxants). No s'ha inclòs metilnaltrexona atès que la seva utilització és molt residual. Segons les estimacions del laboratori, l'increment en el nombre de pacients tractats amb naldemedina serà a expenses dels tractaments amb laxants i, en menor mesura, dels tractats amb naloxegol i oxycodona/naloxona.

Taula 17. Estimació del nombre de pacients amb DO amb cadascun dels tractaments per al RIO

	Escenari actual			Escenari amb naldemedina		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
Naldemedina	--	--	--	154	716	1.081
Naloxegol*	522	644	697	451	382	312
Oxycodona+naloxona**	688	740	793	688	621	552
Laxants	1.163	1.003	913	1.080	668	456
Total pacients tractats RIO	2.373	2.387	2.402	2.373	2.387	2.402

RIO: restrenyiment induït per opioides; **DO:** dolor oncològic

* Segons les dades del fitxer de prestacions farmacèutiques del CatSalut, el nombre de pacients tractats amb naloxegol els últims tres anys està al voltant de 500 a l'any. El finançament està restringit a pacients amb dolor oncològic.

** Segons les dades del fitxer de prestacions farmacèutiques del CatSalut, el nombre de pacients tractats amb oxycodona/naloxona està al voltant dels 9.000 pacients a l'any. En aquest cas el finançament no està restringit en funció del tipus de dolor, per la qual cosa hi ha mescla de diferents indicacions i cal tenir en compte que el DCNO és molt més prevalent que el dolor oncològic.

D'acord amb les dades d'utilització de naloxegol i oxycodona/naloxona obtingudes del fitxer de prestacions farmacèutiques del CatSalut, per al càlcul del cost dels tractaments, s'ha tingut en compte una durada mitjana de 6 mesos. No s'ha tingut en compte el cost dels laxants al ser medicació no finançada. A la taula 18 es presenta l'impacte pressupostari que podria representar la introducció de naldemedina.

Taula 18. Estimació de l'impacte pressupostari de naldemedina

	Escenari actual	Amb naldemedina	Impacte
2021-2022	728.081,49 €	761.495,70 €	+ 33.414,21 €
2022-2023	830.828,77 €	951.081,05 €	+ 120.252,29 €
2023-2024	893.563,22 €	1.044.740,29 €	+ 151.177,08€

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Guía para el abordaje interdisciplinar del dolor oncológico (GADO)^[24]

Recomana prescriure sempre un laxant des de l'inici del tractament amb opioides i avaluar periòdicament la presència de restrenyiment. Els laxants d'elecció són els osmòtics. En casos refractaris al tractament amb laxants es pot optar per antagonistes opioides d'acció selectiva perifèrica.

American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation, 2019^[5]

Recomana l'ús de laxants en els pacients amb RIO com a primera línia. En pacients refractaris als laxants, recomanen naldemedina (evidència de qualitat alta), naloxegol (evidència de qualitat moderada) i metilnaltrexona (evidència de qualitat baixa).

Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement, 2019^[7]

Recomana com a primera línia del tractament del RIO els laxants osmòtics i els estimulants. No s'ha d'utilitzar la lactulosa, ja que pot fermentar al còlon i augmentar la inflor i distensió abdominal. Recomana prescriure un laxant a l'inici del tractament amb opioides, de forma que el pacient pugui utilitzar-lo en cas de RIO. Si els pacients no responen al tractament amb laxants, recomanen començar un antagonista opioide.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 19. Recomanacions d'altres organismes sobre naldemedina

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	30.09.2020: Es recomana com a una opció per al tractament del RIO en adults que han estat tractats amb laxants.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	13.04.2020: S'accepta el finançament per al tractament del RIO en adults que han estat tractats amb laxants.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	No avaluat
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	No avaluat

RIO: restrenyiment induït per opioides

Informe de posicionament terapèutic

Informe de posicionamiento terapéutico de naldemedina (Rizmoic®)

Data de publicació: 14 d'abril de 2021

“Naldemedina podría ser una opción más de tratamiento oral en aquellos pacientes adultos con estreñimiento inducido por opioides que no hayan respondido a la terapia laxante habitual y sin olvidar las medidas higiénico-dietéticas, tanto en pacientes con dolor crónico no oncológico como en pacientes con cáncer. Naldemedina se puede utilizar con o sin otros laxantes.”

“La Dirección general de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado RIZMOIC® (naldemedina) restringiendo su dispensación mediante visado para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides (EIO) en pacientes adultos oncológicos con una respuesta inadecuada a los laxantes. Se recomienda la utilización de naloxegol o naldemedina frente a metilnaltrexona debido fundamentalmente al coste del medicamento y a su vía de administración. La elección entre RIZMOIC® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.”

Annex 2. Taula comparativa

	Naloxegol	Naldemedina
Mecanisme d'acció	Derivat pegilat de la naloxona	Derivat de la naltrexona
Disposició a SNC	Mínima	Mínima
Indicació	Tractament del RIO en pacients adults amb una resposta inadequada als laxants	Tractament del RIO en pacients adults que han rebut prèviament tractament amb un laxant
Data 1a comercialització	2014 (EUA)	2017 (Japó)
Presentació	Comprimits de 12,5 i 25 mg	Comprimits de 0,2 mg
Posologia	25 mg un cop al dia, en dejú	0,2 mg un cop al dia amb aliments o sense
Evidència en DCNO	2 ACA vs. placebo 12 setmanes (n = 1.336) un d'ells amb extensió de 12 setmanes (n = 302) 1 ACA vs. tractament habitual 52 setmanes (n = 844)	2 ACA vs. placebo 12 setmanes (n = 1.100) 1 ACA vs. placebo 52 setmanes (n = 1.246)
Evidència en DO	1 estudi observacional sense grup control 52 setmanes (n=126)	1 ACA vs. placebo 2 setmanes Extensió a 12 setmanes (n = 193)
Eficàcia DCNO (responsius; diferència respecte de placebo, p)	44,4%; 15,0%, p = 0,001 Pacients amb RIL: 48,7%; 19,9%, p = 0,002	52,5%; 18,9%, p < 0,0001
Eficàcia DO (responsius; diferència respecte de placebo, p)	77,8%; NA; NA	71,1%; 36,8%, p < 0,0001
Esdeveniments adversos més freqüents	Dolor abdominal, diarrea, nàusees, flatulència i cefalea Risc de perforació GI	Diarrea, dolor abdominal, nàusees i vòmits Risc de perforació GI
Interaccions	Moduladors CYP3A4 i Gp-P	Moduladors CYP3A i Gp-P

ACA: assaig clínic aleatoritzat; **DCNO:** dolor crònic no oncològic; **DO:** dolor oncològic; **GI:** gastrointestinal; **NA:** no aplicable; **RIO:** restrenyiment induït per opioides; **SNC:** sistema nerviós central.

Bibliografia

1. Servei Català de la Salut. Abordatge del Dolor Crònic no Oncològic [Internet]. 2016 [citat 2019 des 19]; Available from: https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/produccio_ci_entifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf
2. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract Peter. *Regul Pept* 2009;155:11-7.
3. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016;150(6):1393-1407.e5.
4. Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: Prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007;61(7):1181-7.
5. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, Falck-Ytter Y, Hanson BJ, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology* 2019;156(1):218-26.
6. Serra J, Mascort-Roca J, Marzo-Castillejo M, Delgado Aros S, Ferrandiz Santos J, Rey Diaz Rubio E, et al. Clinical practice guidelines for the management of constipation in adults. Part 1: Definition, aetiology and clinical manifestations. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40(3):132-41.
7. Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, De Giorgio R, O'Brien T, Morlion B, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7(1):7-20.
8. Ficha técnica de Rizmoic® (naldemedina). Shionogi B.V. Amsterdam (Països Baixos): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019 [citat 2019 des 1]; Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181291002/FT_1181291002.html
9. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Rizmoic® (naldemedine). EMA/466/2019. Amsterdam (Països Baixos): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2018 [citat 2019 des 19]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rizmoic>
10. Food and Drug Administration (FDA). Full prescribing information SYMPROIC® (naldemedine) [Internet]. 2017 [citat 2019 des 1]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208854s001lbl.pdf
11. Hale M, Wild J, Reddy J, Yamada T, Arjona Ferreira JC. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(8):555-64.
12. Webster LR, Nalamachu S, Morlion B, Reddy J, Baba Y, Yamada T, et al. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Pain* 2018;159(5):987-94.
13. Katakami N, Harada T, Murata T, Shinozaki K, Tsutsumi M, Yokota T, et al. Randomized phase III and extension studies: Efficacy and impacts on quality of life of naldemedine in subjects with opioid-induced constipation and cancer. *Ann Oncol* 2018;29(6):1461-7.
14. Katakami N, Oda K, Tauchi K, Nakata K, Shinozaki K, Yokota T. Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(17):1921-8.
15. Esmadi M, Ahmad D, Hewlett A. Efficacy of Naldemedine for the treatment of Opioid-induced constipation: A meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2019;28(1):41-6.
16. Luthra P, Burr NE, Brenner DM, Ford AC. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2019;68(3):434-44.

17. Ouyang R, Li Z, Huang S, Liu J, Huang J. Efficacy and safety of peripherally acting mu-opioid receptor antagonists for the treatment of opioid-induced constipation: A bayesian network meta-analysis. *Pain Med (United States)* 2020;21(11):3224-32.
18. Yiannakou Y, Tack J, Piessevaux H, Dubois D, Quigley EMM, Ke MY, et al. The PAC-SYM questionnaire for chronic constipation: defining the minimal important difference. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(11-12):1103-11.
19. Marquis P, De La Loge C, Dubois D, McDermott A, Chassany O. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(5):540-51.
20. Wild J, Yamada T, Arjona Ferreira JC, Hale M. Onset of action of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: results from 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Pain* 2019;160(10):2358-64.
21. Committee for Medicinal products for Human Use (CHMP). Annex II Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation. Rizmoic® (naldemedine). EMA/687390/2019. Amsterdam (Països Baixos): European Medicines Agency [Internet]. 2019 [citat 2020 gen 8];Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-conclusion/rizmoic-h-c-psusa-00010753-201903-epar-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing_en.pdf
22. Ficha técnica de Moventig® (naloxegol). Kyowa Kirin Holdings B.V. London (United Kingdom): European Medicines Agency [Internet]. 2019 [citat 2019 des 20];Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114962001/FT_114962001.pdf
23. Cobo Dols M, Beato Zambrano C, Cabezón-Gutiérrez L, Chicas-Sett R, Blancas López-Barajas MI, García Navalón FJ, et al. One-year efficacy and safety of naloxegol on symptoms and quality of life related to opioid-induced constipation in patients with cancer: KYONAL study. *BMJ Support Palliat Care* 2021;1-9.
24. SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica), SED (Sociedad Española del Dolor) y SECPAL (Sociedad Española de Cuidados Paliativos): Guía para el aborgaje interdisciplinar del dolor oncológico [Internet]. 2016 [citat 2019 des 20];Available from: <http://www.aeasarcomas.org/media/files/Documentos/pdf/Guia-GADO-Interactiva.pdf>