



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-NALOXEGOL/V1/27102016

Informe de Posicionamiento Terapéutico de naloxegol (Moventig®)

Fecha de publicación: 27 de octubre de 2016[†]

El uso de analgésicos opioides constituye una opción de tratamiento en pacientes con dolor intenso cuando no hayan sido eficaces otros abordajes terapéuticos.

La mayoría de estos medicamentos son agonistas de los receptores opioides y ejercen sus efectos de forma predominante a nivel del sistema nervioso central si bien también tienen acción sobre distintos órganos con musculatura lisa. Adicionalmente a la acción analgésica poseen otras acciones farmacológicas como depresión respiratoria, sedación, émesis y estreñimiento.

En concreto, la actividad que los opioides ejercen principalmente debido a la unión sobre los receptores μ presentes, entre otros, en el tracto intestinal, constituye uno de los efectos adversos más comunes con el uso de estos medicamentos, el estreñimiento. Este efecto adverso interfiere en la vida diaria del paciente dando lugar a una menor calidad de vida (1).

En la actualidad, en aquellos pacientes en tratamiento con medicamentos opioides, se recomienda prevenir su aparición con medidas higiénico-dietéticas y mediante el uso de laxantes tales como laxantes estimulantes, laxantes osmóticos o la combinación de ambos. Si el estreñimiento persiste se recurre a laxantes emolientes, laxantes de rescate (bisacodilo o enemas) o a la extracción manual. Si bien el uso de laxantes puede resultar insuficiente en algún grupo de pacientes (2).

Históricamente el estreñimiento se definía como una frecuencia de defecación baja. Actualmente, y de acuerdo a los criterios de Roma III (3), incluye entre otros síntomas: consistencia de las heces, esfuerzo defecatorio y sensación de evacuación incompleta.

NALOXEGOL (MOVENTIG®)

Naloxegol es un derivado PEGilado del antagonista del receptor opioide μ naloxona.

Está indicado en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides (EIO) en pacientes adultos con una respuesta inadecuada a los laxantes (4).

Se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película en dosis de 12,5 mg y 25 mg. La dosis recomendada de naloxegol es de 25 mg una vez al día. Se recomienda tomarlo por la mañana para evitar deposiciones durante la noche. Debe tomarse con el estómago vacío al menos 30 minutos antes o 2 horas después de la primera comida del día.

Cuando se inicia el tratamiento con naloxegol se recomienda que el paciente suspenda todos los tratamientos laxantes de mantenimiento que esté utilizando en ese momento hasta que se determine el efecto clínico de naloxegol.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. En el caso de insuficiencia renal de moderada a grave la

dosis inicial recomendada es de 12,5 mg que puede aumentarse a 25 mg si el paciente tolera bien la dosis de 12,5 mg. No se recomienda utilizarlo en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En el caso de pacientes en tratamiento con inhibidores moderados de la CYP3A4 (como diltiazem o verapamilo) la dosis inicial es de 12,5 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta 25 mg si el paciente tolera bien la dosis de 12,5 mg. Está contraindicado su uso con inhibidores potentes de la CYP3A4 (claritromicina, ketoconazol, itraconazol, inhibidores de proteasa, etc).

Farmacología

El naloxegol es un derivado PEGilado del antagonista del receptor opioide μ naloxona. La PEGilación reduce el acceso de naloxegol al SNC al disminuir la permeabilidad pasiva y aumentar el flujo de salida de naloxegol a través de la barrera hematoencefálica. Como consecuencia, la penetración de naloxegol en el sistema nervioso central es mínima (5).

En los estudios in vitro se ha demostrado que el naloxegol es un antagonista neutro completo del receptor opioide μ . El naloxegol se une a los receptores opioides μ del tracto gastrointestinal y actúa sobre las causas subyacentes del EIO (reducción de la motilidad gastrointestinal, hipertonicidad y aumento de la absorción de líquido), debidas al tratamiento prolongado con opioides.

Eficacia

La eficacia de naloxegol se estudió en dos ensayos pivotaes (Kodiac 4 y Kodiac 5) ambos fase III, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, con dos grupos paralelos con dos dosis de naloxegol (12,5 mg y 25 mg). Se incluyeron 1325 pacientes con dolor no oncológico y con estreñimiento inducido por opioides. La duración del periodo de tratamiento de los estudios fue de 12 semanas, con una visita de seguimiento a las 2 semanas después de la última dosis del medicamento.

Los criterios de inclusión para ambos estudios fueron:

- Diagnóstico confirmado de EIO definido como <3 evacuaciones espontáneas por semana de media en el periodo confirmatorio previo a la toma del medicamento acompañado de al menos uno de los siguientes síntomas en, al menos, el 25% de las defecaciones: heces tipo 1 o 2 de acuerdo a la escala de Bristol, esfuerzo defecatorio moderado, intenso o muy intenso, evacuación incompleta.
- Tratamiento estable de mantenimiento con opioides (dosis diaria total de 30 a 1000 mg de morfina oral o dosis equianalgésicas de otros tratamientos opioides durante al menos 4 semanas) para dolor no oncológico.

Un 54% de los pacientes incluidos en el estudio tenían una respuesta inadecuada a los laxantes (RIL), definida como comunicación por parte del paciente de síntomas simultáneos de EIO, como mínimo de intensidad moderada, mientras recibía al menos una clase de laxantes durante un período mínimo de cuatro días en el período de dos semanas previo al estudio de los cuales, un 37% presentaban respuesta inadecuada al menos a dos clases de laxantes. El resto de pacientes (46% del total), los no-RIL, es decir, sin respuesta inadecuada, eran pacientes con respuesta adecuada a laxantes o pacientes con respuesta desconocida a laxantes, de los cuales el 96,6% eran pacientes con una respuesta desconocida a los laxantes. Los principales criterios de exclusión fueron: pacientes con dolor oncológico, pacientes con alteraciones en la barrera hematoencefálica y pacientes con enfermedad cardiovascular. Se permitió el uso de laxantes de rescate (bisacodilo y enema).

La variable principal de eficacia fue la respuesta al tratamiento definida como al menos 3 evacuaciones espontáneas por semana y al

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 2 de junio de 2015

menos el incremento de 1 evacuación espontánea semanal sobre la situación basal en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento y 3 de las 4 últimas semanas. Se consideró una diferencia clínicamente relevante en la tasa de respondedores del 10%.

Entre otras las variables secundarias principales fueron la respuesta al medicamento en el subgrupo de pacientes con RIL, tiempo hasta la primera evacuación después de la primera dosis sin el uso de laxantes de rescate en las 24 horas previas.

En el Estudio Kodiak 4 se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respondedores para ambas dosis comparadas con placebo.

Análisis Cochran Mantel-Haenszel de tasa de respuesta de la semana 1 a la 12 (ITT)

Grupo	N	N° (%) de respondedores	Comparación vs. placebo			NNT
			RR	IC 95%	p	
Placebo	214	63 (29,4)	NA	NA	NA	
Naloxegol 12,5 mg	213	87 (40,8)	1,380	(1,062 a 1,795)	0,015*	8,8 (4,9 a 40)
Naloxegol 25 mg	214	95 (44,4)	1,509	(1,168 a 1,949)	0,001*	6,7 (4,2 a 16,9)

*Diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. NA: No Aplicable

Los resultados de la variable secundaria relativa a la tasa de respondedores en el subgrupo de pacientes con RIL fueron estadísticamente significativos para ambas dosis observándose una mayor tasa de respondedores en el brazo de la dosis de 25 mg.

Análisis de la tasa de respuesta de la semana 1 a la 12 en subgrupo con RIL (ITT)

Grupo	N	N° (%) de respondedores	Comparación vs. placebo		
			RR	IC 95%	p
Placebo	118	34 (28,8)	NA	NA	NA
Naloxegol 12,5 mg	115	49 (42,6)	1,479	(1,038 a 2,107)	0,028*
Naloxegol 25 mg	117	57 (48,7)	1,691	(1,205 a 2,373)	0,002*

*Diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. NA: No Aplicable

Se debe destacar que el efecto del tratamiento no fue significativo en el subgrupo de pacientes con no RIL, si bien no se realizó un análisis estadístico formal ya que el análisis estadístico se realizó para las poblaciones combinadas de los dos estudios pivotaes.

El tiempo hasta la primera evacuación después de la primera dosis fue más corto (mediana de 5,9-12 h con 25 mg vs 35,8-37,2 h con placebo), con significación estadística, para ambas dosis comparadas con placebo (p<0,001).

Análisis Cochran Mantel-Haenszel de tasa de respuesta de la semana 1 a la 12 (ITT)

Grupo de tratamiento n=232	N° (%) de respondedores	Comparación vs. placebo			NNT
		RR	IC 95%	p	
Placebo	68 (29,3)	NA	NA	NA	
Naloxegol 12,5 mg	81 (34,9)	1,188	(0,911 a 1,548)	0,202	
Naloxegol 25 mg	92 (39,7)	1,348	(1,045 a 1,739)	0,021*	9,7 (5,3 a 57,7)

*Diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. NA: No Aplicable

En el Estudio Kodiak 5 se obtuvo una respuesta estadísticamente significativa, para la variable primaria para la dosis de 25 mg (p=0,021) comparado con placebo. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la dosis de 12,5 mg y placebo (p=0,202).

No se consideran los resultados de las variables secundarias para la dosis de 12,5 mg al no obtener significación estadística en la variable principal.

Los resultados de la variable secundaria relativa a la tasa de respuesta en el subgrupo de pacientes con RIL fueron estadísticamente significativos sólo para la dosis de 25 mg (p=0,014).

Análisis de la tasa de respuesta de la semana 1 a la 12 en subgrupo con RIL (ITT)

Grupo	N	N° (%) de respondedores	Comparación vs. placebo		
			RR	IC 95%	p
Placebo	121	31,4	NA	NA	NA
Naloxegol 12,5 mg	125	42,4	1,350	(0,967 a 1,884)	0,074
Naloxegol 25 mg	124	46,8	1,489	(1,078 a 2,058)	0,014*

*Diferencias estadísticamente significativas frente a placebo.

El tiempo hasta la primera evacuación después de la primera dosis fue más corto, con significación estadística, para ambas dosis comparadas con placebo (p<0,001).

El uso de laxantes de rescate (bisacodilo) al menos en una ocasión fue: en el estudio Kodiak 4: 72%, 63,4% y 54,7% para placebo, 12,5 y 25mg respectivamente. En el estudio Kodiak 5: 70,7%, 57,3% y 57,3% para placebo, 12,5 y 25mg respectivamente.

En relación a la eficacia en pacientes con estreñimiento por opioides y dolor oncológico, fueron evaluados en el estudio NR 06 sin que sea posible extraer resultados debido al pequeño tamaño de muestra.

Seguridad (5)

La seguridad se evaluó principalmente en cuatro estudios fase III (uno de los cuales fue de extensión del Kodiak 4), presentando uno de ellos una duración de 52 semanas (estudio abierto). La duración de los estudios controlados con placebo fue de 12 semanas.

La incidencia de efectos adversos graves fue similar entre los grupos de tratamiento, siendo la neumonía (<1% en todos los grupos) el efecto adverso mayoritariamente comunicado.

Se comunicó una mayor incidencia de efectos adversos en el grupo de tratamiento con la dosis de 25 mg, siendo los más frecuentes los efectos adversos gastrointestinales con una frecuencia >5% (dolor abdominal, diarrea, náuseas, flatulencia,...) observándose principalmente su aparición en los 7 primeros días de tratamiento.

Los abandonos del tratamiento debidos a los efectos adversos se observaron mayoritariamente en el grupo de naloxegol 25 mg (alrededor del 10%) y parecen debidas a la incidencia de diarrea grave y dolor abdominal.

No se observaron señales de alerta en cuanto al riesgo cardiovascular. Sin embargo, se observó un pequeño desequilibrio en la incidencia del incremento de la presión arterial y de los síncope. Estos efectos se incluyeron en el plan de manejo de riesgos de farmacovigilancia para su seguimiento.

De acuerdo con las puntuaciones de medición del dolor, naloxegol no interfirió con la analgesia y no se detectaron cambios inesperados en las dosis de opioides diarias. A pesar de un cierto desequilibrio en la información de la hiperhidrosis y el dolor, no se detectaron signos claros de síntomas de abstinencia de opioides durante el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de la abstinencia de opioides no se puede excluir totalmente.

Actualmente existe un plan de gestión de riesgos, para valorar los efectos adversos a nivel gastrointestinal y cardiovascular, el síndrome de abstinencia a opiáceos, y evitar su uso fuera de ficha técnica.

DISCUSIÓN

La eficacia de la dosis de 25 mg ha sido confirmada mediante los estudios clínicos pivotaes frente a placebo, con una relevancia clínica ligeramente superior al margen establecido por la EMA, 10%, en la variable principal.

Naloxegol se ha estudiado como monoterapia de mantenimiento en el estreñimiento inducido por opioides en pacientes con dolor no oncológico y en pacientes que no respondían a tratamiento con laxantes, y no como terapia combinada con laxantes. Hubiera sido adecuada la comparación con la combinación de varios laxantes que es la práctica habitual.

En relación a los estudios Kodiak 4 y Kodiak 5 se observó un efecto consistente y con significación estadística en los pacientes con RIL para la dosis de 25mg e inconsistente para la dosis de 12,5mg en la variable principal de eficacia, en base a lo cual, la pauta posológica habitual es de 25 mg al día. No hubo significación estadística en los pacientes con no-RIL en ninguno de los estudios pivotaes.

Por esta razón durante la evaluación de la solicitud la indicación fue restringida al grupo de pacientes (pacientes con respuesta inadecuada a laxantes) en el que se había demostrado, de modo consistente, la eficacia del tratamiento.

Los dos estudios pivotaes excluyeron pacientes con dolor oncológico, el único estudio que incluyó este grupo de pacientes (estudio NR 06) tiene un tamaño de muestra muy pequeño y no es posible extraer conclusiones del mismo. Desde un punto de vista farmacológico, dado el mecanismo de acción del medicamento, la eficacia no debería ser diferente entre pacientes oncológicos y no oncológicos. Sin embargo, debido a la falta de datos en este grupo de población se debe tener precaución en este grupo de pacientes prestando especial atención en pacientes con riesgo de perforación gastrointestinal como los que tienen neoplasias malignas subyacentes digestivas, de peritoneo u ovario, o en tratamiento con inhibidor de VEGF. Se vigilará estrechamente la seguridad en este grupo de pacientes.

En los estudios clínicos no se incluyeron pacientes con alteraciones clínicamente importantes de la barrera hematoencefálica (como neoplasias malignas primarias, metástasis en el SNC u otros procesos inflamatorios, esclerosis múltiple activa, enfermedad de Alzheimer avanzada, etc.), porque pueden tener riesgo de penetración de naloxegol en el SNC. Los ensayos clínicos tampoco incluyeron pacientes con enfermedad cardiovascular.

La penetración de naloxegol en el sistema nervioso central es mínima, pero no se puede descartar la aparición de síndromes de abstinencia a opioides.

El tratamiento actual del estreñimiento inducido por opioides incluye diversas estrategias no farmacológicas así como varios tipos de laxantes, estimulantes, emolientes, laxantes de rescate (supositorios de glicerina, bisacodilo, enemas) o la extracción manual. Deberían realizarse ensayos clínicos comparativos con laxantes, para conocer la eficacia real de naloxegol.

Existe un medicamento autorizado en el año 2008, metilnaltrexona, que comparte el mecanismo de acción de naloxegol ya que es un antagonista periférico del receptor opioide 5 y está autorizado para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con enfermedad avanzada en tratamiento paliativo cuando su respuesta a la terapia laxante habitual no sea suficiente. Este medicamento se administra mediante inyección subcutánea y en la actualidad su eficacia y seguridad tan sólo se ha estudiado en pacientes que presentaban una enfermedad terminal avanzada y una esperanza de vida limitada. Los estudios de eficacia tuvieron una duración de 4 semanas (2 semanas la fase ciega) y el diseño de los estudios así como las variables elegidas varían con respecto a las estudiadas para

naloxegol con lo que no es factible la comparación entre ambos medicamentos.

El perfil de seguridad de naloxegol se considera aceptable. Las reacciones adversas más frecuentes son aquellas gastrointestinales relacionadas con su mecanismo de acción y se relacionan con la dosis.

El titular de la autorización deberá realizar dos estudios observacionales durante la comercialización para caracterizar el riesgo cardiovascular potencial, así como la seguridad en pacientes oncológicos.

CONCLUSIÓN

Naloxegol podría ser una opción de tratamiento oral en aquellos pacientes con estreñimiento inducido por opioides que no hayan respondido a la terapia laxante habitual y sin olvidar las medidas higiénico-dietéticas.

Naloxegol se ha estudiado como monoterapia de mantenimiento y no como terapia combinada con laxantes. Tampoco se ha comparado con la combinación de varios laxantes, que es la práctica habitual.

La evidencia de su eficacia se limita a pacientes con estreñimiento asociado a opioides con dolor no oncológico. En base al mecanismo de acción no debería haber diferencias de eficacia en pacientes oncológicos. Sin embargo, actualmente no se dispone de datos por lo que se debe prestar especial atención en seguridad.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Naloxegol ha sido financiado con condiciones de visado de inspección únicamente en pacientes oncológicos.

En este escenario tras el análisis económico se recomienda la utilización de naloxegol frente a metilnaltrexona debido fundamentalmente al coste del medicamento y a su vía de administración.

REFERENCIAS

1. Brock C et al: Opioid-induced bowel dysfunction. Pathophysiology and management. *Drugs* 2012; 72: 1847-1866.
2. Bell TJ et al: The prevalence, severity and impact of opioid-induced bowel dysfunction: Results of a US and European patient survey (PROBE 1) 2009; 10, 35-42.
3. Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders.
4. Ficha técnica de Moventig. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Summary_for_the_public/human/002810/WC500179078.pdf
5. Informe Europeo de evaluación (EPAR) de Moventig. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002810/WC500179077.pdf
6. Ficha técnica de Relistor. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/000870/WC500050562.pdf



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Atención Primaria de Euskadi

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, La Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Patología Digestiva, la Sociedad Española de Cuidados Paliativos, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.