



Aggiornamento della Nota 90 di cui alla determina 4 gennaio 2007:

«Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci».

(Determina AIFA n° 439/2017)

E' stata pubblicata, sulla Gazzetta Ufficiale n. 74 del 29 marzo 2017, la determina AIFA relativa all'aggiornamento della Nota 90.

Nello specifico è stato modificato l'allegato alla Nota con l'aggiunta del principio attivo *naloxegol*.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla data di pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale.

La consultazione integrale della determina AIFA è disponibile all'indirizzo:

http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-03-29&atto.codiceRedazionale=17A02258&elenco30giorni=true

Si riporta di seguito l'allegato, che è parte integrante della determinazione e che sostituisce il testo della Nota 90.

Area del Farmaco
ASL "VC"
3.04.2017

25B/AP/MG

	La prescrizione a carico del SSN e' limitata
	alle seguenti condizioni:
	- costipazione indotta da oppiacei in
- Metilnaltrexone	soggetti con malattia in stato terminale
- Naloxegol	che rispondano contemporaneamente alle
	seguenti caratteristiche:
	- terapia continuativa con oppiacei della
	durata di almeno 2 settimane
	- resistenza al trattamento con lassativi ad
	azione osmotica per piu' di 3 giorni

Background

Gli oppioidi, come indicato dalle linee guida Nazionali ed Internazionali per la terapia del dolore, nonche' dalle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanita' (OMS), rappresentano uno standard di cura per la gestione del dolore cronico da moderato a grave in pazienti con e senza diagnosi oncologica (O'Brein 2017).

Il piu' comune e persistente effetto collaterale di questi farmaci e' rappresentato dalla costipazione indotta da oppioidi (CIO), dovuta ad una riduzione della motilita' intestinale e delle attivita' secretorie associate, con conseguente formazione di feci dure e secche. A lungo termine la CIO puo' causare dolore addominale, dolore e bruciore rettale, stitichezza e diarrea alternata, emorroidi, formazione di fecalomi. La costipazione indotta da oppioidi puo' essere causa di interruzione del trattamento analgesico con oppioidi, o della sua riduzione del dosaggio, in particolare si stima che circa il 30% dei pazienti riduca o interrompa il trattamento con oppioidi proprio a causa di CIO (Olesen 2011). In aggiunta a cio' la CIO rappresenta un problema invalidante per i pazienti, essendo associato a stress psicologico, sofferenza fisica e isolamento sociale (Bell 2009a; Erichsen 2015).

Sebbene i dati epidemiologici siano estremamente variabili, si stima che la CIO interessi una percentuale compresa tra il 40% ed il 90% dei pazienti in trattamento con oppioidi (Wald 2016), con una prevalenza oscillante tra il 60% ed il 90% nei soggetti con patologie

neoplastiche e tra il 40% ed il 60% nei soggetti con dolore non oncologico (Bruner 2015; Tack 2014). I dati di una survey condotta, a livello internazionale (includendo anche centri clinici italiani), su pazienti sia con dolore cronico oncologico che non oncologico in trattamento con oppioidi e lassativi, indicano che una percentuale di pazienti superiore a 80% continuava a soffrire di costipazione malgrado il trattamento con lassativi convenzionali (Bell 2009b).

Attualmente le opzioni disponibili per il trattamento della CIO sono le seguenti:

- interventi non farmacologici (stili di vita)
- interventi farmacologici di prima linea, tra questi sono riconosciuti i lassativi convenzionali quali lassativi idrofili o "di massa", lassativi lubrificanti, lassativi osmotici, lassativi stimolanti o di contatto, lassativi emollienti
- interventi farmacologici di seconda linea, per la popolazione che non risponde ai lassativi convenzionali: terapie target, quali gli antagonisti periferici del recettore μ ("peripherally acting mu-opioid receptor antagonists" - PAMORA), e "rescue medication" (clisteri evacuativi, manovre manuali)

Evidenze disponibili

In Italia gli antagonisti dei recettori periferici degli oppioidi con indicazione specifica per la CIO sono il metilnaltrexone e il naloxegol.

Metilnaltrexone bromuro e' un antagonista selettivo degli oppioidi legantisi al recettore μ - oppioide, con una potenza 8 volte minore per i recettori degli oppioidi di tipo μ e affinita' molto ridotta per i recettori degli oppioidi di tipo μ . Essendo un'ammina quaternaria, l'abilita' di metilnaltrexone di attraversare la barriera ematoencefalica e' limitata. Cio' consente al metilnaltrexone di agire come antagonista μ -oppioide a livello periferico in tessuti quali il tratto gastrointestinale, senza interferire con gli effetti analgesici oppioide-mediati sul sistema nervoso centrale. La dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro nei pazienti adulti con dolore cronico (tranne pazienti sottoposti a cure palliative con malattia avanzata) e' di 12 mg (0,6 mL di soluzione) per via sottocutanea, secondo necessita', somministrata ad almeno 4 dosi settimanali, fino a una volta al giorno (7 dosi a settimana). Nei pazienti adulti con malattia avanzata (pazienti sottoposti a cure palliative) la dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro e' di 8 mg (0,4 mL di soluzione) (pazienti il cui peso sia compreso tra 38-61 kg) o 12 mg (0,6 mL di soluzione) (pazienti il cui peso sia compreso tra 62-114 kg).

I trial registrativi che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del metilnaltrexone nel trattamento della costipazione indotta da oppiacei in pazienti che ricevono cure palliative erano

due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati. Gli studi sono stati condotti per un periodo di quattro mesi su un totale di 287 pazienti (età media di 68 anni; 51% donne), con malattia in fase terminale ed un'aspettativa di vita limitata. Per la maggior parte di questi pazienti, la diagnosi primaria era una malattia cancerosa. Prima del trattamento con metilnaltrexone, i pazienti avevano ricevuto oppiacei per almeno 2 settimane ed un regime stabile di lassativi per almeno 3 giorni prima dell'ingresso nello studio. L'eleggibilità è stata valutata sulla base di una costipazione definita sia come un numero di evacuazioni inferiore a tre nella settimana precedente all'inizio del trattamento con metilnaltrexone, sia come un'evacuazione clinicamente irrilevante (come determinato dall'investigatore) nelle 48 ore precedenti al trattamento. In entrambi gli studi i pazienti trattati con metilnaltrexone mostravano un tasso significativamente più alto di evacuazione entro 4 ore dalla dose in doppio-cieco rispetto ai pazienti trattati con placebo. Dall'analisi pooled dei due trial registrativi, il metilnaltrexone si è dimostrato in grado di indurre evacuazione nelle 4 ore successive alla somministrazione in oltre il 50% dei pazienti trattati rispetto al 14.6% del gruppo placebo (Nalamachu 2015). Ad oggi, in totale, sono disponibili in letteratura sette studi randomizzati, in doppio-cieco, controllati vs placebo, in cui metilnaltrexone è stato utilizzato in pazienti con malattie terminali (Yuan 2000; Thomas 2008; Slatkin 2009) e in pazienti con dolore non oncologico (Michna 2011; Rauck 2012; Anissian 2012; Iyer 2011). Una meta-analisi che ha valutato sei di questi trial clinici ha dimostrato che metilnaltrexone era associato ad un rischio relativo di fallimento terapeutico pari a 0.66 (95%CI 0.63-0.73) rispetto al placebo (Brenner 2014).

Ulteriori studi hanno confermato che il metilnaltrexone per via sottocutanea induce rapidamente defecazione in pazienti con patologie in stadio avanzato e costipazione indotta da oppiacei (Rauck 2013; Bader 2013). Una recente meta-analisi in cui sono stati considerati oltre 1860 pazienti trattati con metilnaltrexone ha confermato l'effetto del farmaco sia su misure di outcome oggettive (quali il tempo alla defecazione e la loro frequenza) sia su outcome riportati dal paziente (Siemens 2016).

Naloxegol, un derivato peghilato del naloxone, funge da antagonista periferico dei recettori μ per gli oppioidi presenti nel tratto gastrointestinale, riducendo in tale modo gli effetti costipanti degli oppioidi senza influire sugli effetti analgesici sul sistema nervoso centrale mediati dagli oppioidi. Il farmaco è somministrato per via orale una volta al giorno alla dose raccomandata di 25 mg.

L'efficacia e la sicurezza di naloxegol sono state valutate in

due studi clinici di fase 3, randomizzati, controllati verso placebo e in doppio cieco, condotti in pazienti affetti da CIO e con dolore non correlato al cancro (Chey 2014; Webster 2013). I due studi di Fase III analizzati hanno avuto la durata di 12 settimane; sono stati considerati eleggibili i pazienti ambulatoriali affetti da dolore non neoplastico e in trattamento stabile con oppioidi (almeno 30 unità di oppioidi equivalenti alla morfina al giorno per almeno 4 settimane prima del reclutamento e affetti da CIO riferita dagli stessi soggetti). La CIO è stata confermata durante un periodo di pre-trattamento di due settimane ed è stata definita come <3 evacuazioni spontanee in media alla settimana, con sintomi da costipazione associati almeno al 25% delle evacuazioni. Entrambi gli studi avevano la potenza sufficiente ed erano stratificati in modo che almeno il 50% dei pazienti randomizzati ad ogni braccio di trattamento fosse conforme ai criteri basali per essere classificati come soggetti con risposta inadeguata ai lassativi (per essere definiti tali, nel corso delle due settimane antecedenti alla prima visita dello studio, i pazienti dovevano aver riferito sintomi concomitanti di CIO di entità almeno moderata durante la terapia con almeno una classe di lassativi per un minimo di quattro giorni nel periodo antecedente lo studio). I pazienti trattati con Naloxegol 25mg hanno avuto la prima evacuazione post-dose dopo 7,6 ore dalla somministrazione rispetto alle 41,4 ore dei pazienti trattati con placebo ($p < 0,001$). Inoltre Naloxegol 25 mg ha comportato una migliore risposta in termini di aumento del numero di evacuazioni dopo 12 settimane di trattamento, rispetto al placebo. Naloxegol ha dimostrato di essere maggiormente efficace nel sottogruppo di pazienti con risposta non adeguata ai lassativi convenzionali: la percentuale di pazienti responder era significativamente superiore nei pazienti trattati con naloxegol 25mg rispetto a placebo (47,7% vs 30,1%; $p < 0,001$) (Tack 2015; Garnock-Jones 2015).

Non sono disponibili al momento studi di confronto diretto tra metilnaltrexone e naloxegol. Le recenti revisioni di letteratura e le principali linee guida nazionali ed internazionali concordano nel circoscrivere l'utilizzo della terapia target con antagonisti periferici del recettore μ ai soggetti che non rispondono alla terapia standard con lassativi per via orale (Larkin 2008; Gruppo Italiano per la Costipazione indotta da Oppioidi 2009; Swarm 2010; Candy 2011; Muller-Lissner 2016; Drewes 2016; O'Brein 2017).

Particolari avvertenze

In generale, in base ai dati cumulati ricavati dagli studi clinici, le reazioni avverse da farmaco più comunemente riportate in corso di trattamento con PAMORA sono state: dolori addominali, diarrea, nausea, e flatulenza. Nella maggior parte dei casi, le reazioni avverse gastrointestinali sono state classificate di entità

da lieve a moderata.

Durante l'utilizzo post-marketing di metilnaltrexone sono stati riportati casi rari di perforazione gastrointestinale in pazienti con una malattia allo stadio avanzato (Mackey 2010) e con condizioni che possono essere associate con la riduzione localizzata o diffusa dell'integrità strutturale nella parete del tratto gastrointestinale (ad esempio, ulcera peptica, pseudo ostruzione, malattia diverticolare, tumori infiltranti maligni del tratto gastrointestinale o metastasi peritoneali). Quando si utilizza metilnaltrexone bromuro in pazienti con queste condizioni o altre condizioni che potrebbero comportare l'integrità alterata della parete tratto gastrointestinale (ad esempio, il morbo di Crohn) deve essere preso in considerazione il profilo complessivo rischio-beneficio. I pazienti devono essere monitorati in caso di dolore addominale grave, persistente o peggiorato; se si verifica questo sintomo, metilnaltrexone bromuro deve essere interrotto.

Per quanto riguarda il medicinale naloxegol, al momento non sono segnalati casi di perforazione intestinale in corso di trattamento con naloxegol, tuttavia deve essere considerato che i soggetti con patologie a rischio per perforazione intestinale erano stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche e il farmaco è esplicitamente controindicato non solo in caso di occlusione gastrointestinale, ma anche in caso di neoplasie sottostanti che comportino un aumentato rischio di perforazione (tumori maligni sottostanti dell'apparato gastrointestinale o del peritoneo; carcinoma ovarico ricorrente o avanzato; neoplasie in trattamento con inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare - VEGF). Deve inoltre essere considerato che i trial registrativi di naloxegol escludevano soggetti con dolore correlato al cancro, per cui, a causa della limitata esperienza clinica in questa popolazione, è raccomandata cautela quando si prescrive naloxegol in questo setting di pazienti.

Si rappresenta infine l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalità-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>.

BIBLIOGRAFIA PRINCIPALE

• Anissian L , Schwartz HW , Vincent K et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of acute opioid-induced constipation: phase 2 study in rehabilitation after orthopedic surgery. J Hosp Med 2012;7:67-72.

- Bader S, Dürk T, Becker G. Methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7:13-26.
- Bell T, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag.* 2009;5:137-144.
- Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med.* 2009;10:35-42.
- Brenner DM, Chey WD. An evidence-based review of novel and emerging therapies for constipation in patients taking opioid analgesics. *Am J Gastroenterol Suppl* 2014;2:38-46.
- Bruner HC, Atayee RS, Edmonds KP, et al. Clinical utility of naloxegol in the treatment of opioid-induced constipation. *J Pain Res.* 2015;8:289-94.
- Candy B, Jones L, Goodman ML, et al. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1, CD003448.
- Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med.* 2014;370:2387-96.
- Drewes AM, Munkholm P, Simren M, et al. Definition, diagnosis and treatment strategies for opioid-induced bowel dysfunction-Recommendations of the Nordic Working Group. *Scand J Pain* 2016;11:111-122.
- Erichsen E, Milberg A, Jaarsma T, et al. Constipation in Specialized Palliative Care: Prevalence, Definition, and Patient-Perceived Symptom Distress. *J Palliat Med.* 2015;18:585-92.
- Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1566-74.
- Garnock-Jones K. Naloxegol: A review of its use in patients with opioid-induced constipation. *Drugs* 2015;75: 419-425.
- Iyer SS, Randazzo BP, Tzanis EL et al. Effect of subcutaneous methylnaltrexone on patient-reported constipation symptoms. *Value Health* 2011;14:177-83.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372-380.
- Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:141737. doi: 10.1155/2014/141737.
- Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al; European Consensus Group

on Constipation in Palliative Care. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med.* 2008;22:796-807.

- Leppert W, Woron J. The role of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016 Sep;9(5):736-46.

- Mackey A, Green L, Greene P, et al. Methylnaltrexone and gastrointestinal perforation. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: e1-e3.

- Michna E , Blonsky ER , Schulman S et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study . *J Pain* 2011;12:554-62.

- Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. *Pain Med.* 2016 Dec 29. pii: pnw255. doi:10.1093/pm/pnw255. [Epub ahead of print]

- Nalamachu SR, Pergolizzi J, Taylor R Jr, et al. Efficacy and Tolerability of Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: A Responder Analysis of 2 Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Pain Pract.* 2015;15:564-71.

- O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain.* 2017 Jan;21(1):3-19.

- Olesen AE, Drewes AM. Validated tools for evaluating opioid-induced bowel dysfunction. *Adv Ther.* 2011;28(4):279-294.

- Poulsen JL, Brock C, Olesen AE, et al. Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction. *Therap Adv Gastroenterol.* 2015;8:360-72.

- Rauck RL, Peppin JF, Israel RJ et al. Oral methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *Gastroenterol* 2012;142 (Suppl 1) : S160.

- Rauck RL. Treatment of opioid-induced constipation: focus on the peripheral μ -opioid receptor antagonist methylnaltrexone. *Drugs.* 2013;73:1297-306.

- Rauck R, Slatkin NE, Stambler N, et al. Randomized, Double-Blind Trial of Oral Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pain Pract.* 2016 Nov 17. doi: 10.1111/papr.12535.

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Relistor® (metilnaltrexone bromuro).

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Moventig® (naloxegol ossalato).

- Rivista della Societa' Italiana di Medicina Generale N. 2. Aprile 2009 ^Gruppo Italiano per la Costipazione indotta da Oppioidi.

- Siemens W, Becker G. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and metaanalyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:401-12.
- Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol.* 2009;7:39-46.
- Swarm R, Abernethy AP, Anghelescu DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology on Adult Cancer Pain. *JNCCN* 2010;8:1046-1086.
- Tack J, Corsetti M. Naloxegol for the treatment of opioid-induced constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8:855-861.
- Tack J, Lappalainen J, Diva U, et al. Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation and laxative inadequate response. *Unit Eur Gastroenterol J* 2015;3:471- 480.
- Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med.* 2008;358:2332-43.
- Wald A. Constipation. *Advances in diagnosis and Treatment.* *JAMA* 2016;315:185-191.
- Webster L, Chey WD, Tack J, et al. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:771-779.
- Yuan CS, Foss JF, O' Connor M et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:367-72.