

Metilnaltrexona (RELISTOR®)

Restrenyiment induït per opioids en pacients amb malaltia avançada en tractament pal·liatiu.

Informe de la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia
Octubre 2010

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

Fàrmac: Metilnaltrexona

Indicació clínica sol·licitada: Tractament del restrenyiment induït per opioids en pacients amb malaltia avançada i en tractament pal·liatiu, quan la resposta a la teràpia laxant convencional no sigui suficient.

Declaració Conflicte d' Interessos dels autors: No existeixen conflicte d'interessos

2.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D' AVALUACIÓ

Servei: Cures Pal·liatives

Justificació de la sol·licitud: Tractament del restrenyiment induït per opioids en pacients amb malaltia avançada i en tractament pal·liatiu, quan la resposta a la teràpia laxant convencional no sigui suficient.

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT.

Nom genèric: Bromur de metilnaltrexona

Nom comercial: Relistor®

Laboratori: Wyeth

Grup terapèutic. Denominació: Antagonistes dels receptors opioids perifèrics. Codi ATC: A06AH01

Via d'administració: subcutànea

Tipus de dispensació: recepta mèdica, aportació reduïda (cícero)

Via de registre: centralitzada (EMEA)

Presentacions i preu		
Forma farmacèutica i dosi	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+ IVA)
Relistor 12 mg 1 vial 0.6 ml	6620793	29,64 €
Relistor 12mg 7 vials 0.6ml + 7 xeringues	6610268	29,64€

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme d'acció

- El bromur de metilnaltrexona és un antagonista selectiu de la unió dels opioids als receptors mu. Presenta una potència d'inhibició 8 vegades inferior pels receptors kappa i una afinitat molt més reduïda pels receptors opioids delta. La seva capacitat per creuar la barrera hematoencefàlica és reduïda al tractar-se d'una amina quaternària. Aquesta característica permet que metilnaltrexona actuï com a antagonista dels receptors opioids mu perifèrics, en el tracte gastrointestinal, sense alterar l'efecte analgèsic central dels opioids.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades

AEMyPS i EMEA: (2 juny 2008). Tractament del restrenyiment induït per opioïds en pacients amb malaltia avançada en tractament pal·liatiu quan la seva resposta a la teràpia laxant habitual no sigui suficient.

FDA: (24 d'abril de 2008). Tractament del restrenyiment induït per opioïds en pacients amb malaltia avançada en tractament pal·liatiu quan la seva resposta a la teràpia laxant habitual no sigui suficient.

4.3. Posologia, forma de preparació i administració³

Posologia: La dosi recomanada de bromur de metilnaltrexona és:

- 8 mg pels pacients que pesen entre 38 y 61 kg
- 12 mg pels pacients que pesen entre 62 y 114 kg.

Els pacients amb pes fora del interval especificat anteriorment, rebran una dosi de 0,15 mg/kg. El volum d'injecció per a aquests pacients es calcula segons la fórmula

$$\text{Dosis (ml)} = \text{pes del pacient (kg)} \times 0,0075$$

La pauta de dosificació habitual és l'administració **d'una sola dosi a dies alterns**, tot i que també es pot ampliar o disminuir l'interval posològic en funció de les deposicions del pacient.

La dosi calculada anteriorment ha d'administrar-se via **subcutània** (SC)

El fàrmac pot administrar-se independentment dels àpats.

Posologia en situacions especials:

Insuficiència renal: En pacients amb insuficiència renal greu (aclariment de creatinina menor de 30 ml/min), la dosi de metilnaltrexona ha de reduir-se de 12 a 8 mg per pacients que pesin entre 62 i 114 kg, o reduir-se de 0,15 mg/kg a 0,075 mg/kg en cas de pacients amb un pes que no es trobi inclòs en el rang mencionat.

No es disposa de recomanacions específiques per a pacients en hemodiàlisis.

Insuficiència hepàtica: No és necessari realitzar ajust de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica de lleu a moderada. No es disposa de dades en pacients amb insuficiència hepàtica severa (Classe C de Child-Pugh).

4.4. Farmacocinètica

Absorció

La metilnaltrexona s'absorbeix ràpidament després de l'administració SC, assolint la seva concentració màxima (C_{max}) aproximadament 0,5 hores després de la seva administració subcutània. La C_{max} i l'àrea sota la corba de concentració plasmàtica al llarg del temps (AUC) augmenten de manera proporcional a la dosi en el rang de dosis de 0,15 mg/kg a 0,5 mg/kg. La biodisponibilitat absoluta d'una dosi subcutània del 82%. El fàrmac no s'absorbeix per via oral.

Distribució

El volum de distribució en estat d'equilibri estacionari (V_{ss}) és d'aproximadament 1,1 l/kg. La metilnaltrexona s'uneix mínimament entre un 11,0% i un 15,3% a les proteïnes del plasma humà.

Metabolisme

La principal via metabòlica de metilnaltrexona és a través de la seva conversió a metil-6-naltrexol i a sulfat de metilnaltrexona. Cada isòmer de metil-6-naltrexol presenta una activitat

antagonista menor a la del fàrmac original. Representen un 8% dels productes relacionats amb el medicament. En quant al sulfat de metilnaltrexona és un metabòlit inactiu, que representa un 25% del total dels metabòlits presents en plasma. La N-desmetilació de la metilnaltrexona per produir naltrexona no és significativa, representant el 0,06% de la dosi administrada.

Excreció

La metilnaltrexona s'elimina principalment com a medicament inalterat. Aproximadament la meitat de la dosi s'excreta per l'orina i en menor quantitat en femta. La semivida (t_{1/2}) d'eliminació terminal és de 8 hores. L'aclariment disminueix en pacients amb insuficiència renal i la dosi ha d'ajustar-se en pacients amb aclariment de creatinina inferior a 30 mL/min.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles en l' Hospital.

Segons les recomanacions de la **ICOPraxi del dolor oncològic**, en l'apartat

“4. ABORDATGE DELS EFECTES SECUNDARIS ASSOCIATS AL TRACTAMENT OPIOIDE

4.2. CONSTIPACIÓ

És l'efecte advers més comú del tractament crònic amb opioides. Els estudis indiquen que la constipació crònica s'observa en el 40-70% dels pacients en tractament amb morfina oral (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). El tractament profilàctic és essencial per a minimitzar aquest efecte secundari (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). La constipació produïda per opioides es relaciona amb la dosi administrada i rarament es desenvolupa tolerància a aquest símptoma.

...

L'acurada anamnesi del ritme i característiques de les deposicions serà essencial per tal de determinar el tipus de laxant/s a utilitzar. En cas d'intolerància a la via oral, es pot administrar bisacodil per via rectal.

...

Recomanacions:

La constipació produïda per opioides es relaciona amb la dosi administrada i rarament es desenvolupa tolerància a aquest símptoma.

Els pacients en tractament amb opioides han de tenir accés a mesures profilàctiques per evitar la constipació.

Es recomana utilitzar la combinació d'un laxant estimulant i d'un agent estovador tipus laxant osmòtic (IVB).

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

5.1. Assaigs clínics disponibles per la indicació clínica avaluada.

Assaigs avaluats

Es disposa de l'informe EPAR de l'EMEA, en el qual es recullen 3 assaigs clínics: un estudi de dosis-resposta (MNTX251) i dos assaigs clínics pivotals (MNTX301 i MNTX302).

Amb data 16 de setembre de 2010 es va realitzar una búsqueda a PUBMED a través de la qual es van trobar 3 assaigs clínics randomitzats: els 2 estudis clínics pivotals MNTX301 i MNTX302 i un estudi de dosis-resposta MNTX251.

L'evidència més consistent procedeix dels dos estudis pivotals. Els resultats d'aquests dos estudis es presenten en el següent apartat.

5.2.a Resultats dels assaigs clínics.

Taula 1. Estudi MNTX301 Slatkin et al

-Nº de pacients: 154 pacients en la fase cega i 136 pacients en l'estudi d'extensió.
 -Disseny: Fase III, multicèntric, controlat amb placebo, amb una fase de doble cec (**1 dia**) i una fase d'extensió oberta de **4 setmanes**.
 - Tractaments estudiats: metilnaltrexona a dosis de 0,15 mg/kg o 0,30 mg/kg subcutània versus placebo.
 Objectiu principal: resposta laxant a les 4 hores del tractament
 Objectius secundaris: distress constipatiu, evaluació de dolor i dels símptomes relacionats amb la retirada d'opioides, resposta laxant a les 24h, canvi en l'escala de constipació, canvi en les consistències de les femtes i en els moviments intestinals. No es va avaluar qualitat de vida.
 -Criteris d'inclusió:
 -Malaltia avançada amb una esperança de vida d'1 a 6 mesos.
 -Absència de defecació durant les 48h prèvies a la primera dosi del fàrmac.
 -Dosis d'opioides estables durant al menys **3 dies** previs a la randomització.
 -Règim estable de laxants durant **3 o més dies** previs al inici del tractament.
 -Criteris d'exclusió:
 -Obstrucció intestinal
 -Qualsevol causa de disfunció intestinal no relacionada amb l'administració d'opioides.
 -Pèrdues:154 pacients es van randomitzar i tots van rebre la dosi corresponent a la fase cega de l'estudi. 147 pacients van entrar en la fase oberta de l'estudi, 136 pacients es van tractar amb metilnaltrexona, 72 pacients van completar la fase oberta de l'estudi i 74 es van retirar .
 -Tipus d'anàlisi: Per intenció de tractar. Tots els pacients que reben la dosi corresponent a la fase cega.

Resultats

Variable avaluada a l'estudi doble cec.	Placebo N = 52	MNTX 0,15 mg/kg N = 47	MNTX 0,30 mg/kg N = 55	RAR	NNT	p
Pacients amb deposició en 4h sense laxant de rescat	13,5% (4,2 – 22,7)	61,7% (47,8 –75,6)	58,2% (45,1-71,2)	48,2% (31,5 - 65,0) 44,7% (28,7- 60,7)	3 (2 –4) 3 (2 –4)	<0,0001 <0,0001
Pacients amb deposició en 4h amb o sense laxant de rescat	13,5% (4,2 – 22,7)	63,8% (50,1–77,6)	58,2% (45,1-71,2)	50,4% (33,8 - 66,9) 44,7% (28,7- 60,7)	3 (2 –4) 3 (2 –4)	<0,0001 <0,0001
Variable avaluada a l'estudi doble cec.	Placebo N = 52	MNTX 0,15 mg/kg N = 47	MNTX 0,30 mg/kg N = 55	RAR	NNT	p
Pacients amb deposició en 24h sense laxant de rescat	26,9% (14,9 – 39,0)	68,1% (54,8- 81,4%)	63,6% (50,9-76,3)	41,2% (23,2 - 59,1) 36,7% (19,2- 54,2)	3 (2 –5) 3 (2 –6)	<0,0001 <0,0001

Pacients amb deposició en 24h amb o sense laxant de rescat	32,7% (19,9 – 45,4)	74,5% (62,0 – 86,9)	63,6% (50,9-76,3)	41,8% (23,9- 59,6) 30,9% (12,9-48,9)	3(2-5) 4(3-8)	<0,0001 0,0014
RAR, NNT i p obtingudes per a cada una de les dosis vs placebo.						
Resultats						
Temps fins la deposició	Placebo	MNTX 0,15 mg/kg	MNTX 0,30 mg/kg	p		
Temps fins la deposició	>24h	1,1h	0,80h	<0,05		

Taula 2. Estudio MNTX302

-Nº de pacients: 133 pacients randomitzats.

-Disseny: Fase III, multicèntric, doble cec durant 2 setmanes controlat amb placebo. Es va realitzar un estudi d'extensió obert de 3 mesos.

- Tractament: 0,15 mg/kg de metilnaltrexona subcutània cada 2 dies o placebo. Es va permetre l'escalat de dosis a 0,30 mg/kg durant la segona setmana. En la fase d'extensió es va permetre l'ajust de la dosis a 0,075 mg/kg o 0,30 mg/kg amb un interval d'administració de 24h com a màxim.

- Objectiu principal (aquest estudi té 2 OP): proporció de pacients amb efecte laxant després de les 4 hores de l'administració del fàrmac i la proporció de pacients amb ≥ 2 efectes laxants després de 4 hores post dosis de 4 dosis (1 setmana)

-Criteris d'inclusió:

- Malaltia avançada amb expectativa de supervivència superior a 1 mes.
- En tractament crònic amb opioïds durant al menys dos setmanes i amb dosis estables durant els 3 dies previs a l'administració de metilnaltrexona.
- Constipació induïda per opioïds definida com menys de 3 moviments de budell en la setmana prèvia, l'absència de deposicions significativa les 24 hores prèvies a l'administració del fàrmac . En una revisió del protocol es va ampliar a 48h.
- Tractament amb laxants en dosis estables durant al menys 3 dies previs a l'administració del fàrmac.

-Criteris d'exclusió:

- Obstrucció intestinal
- Impactació fecal
- Qualsevol causa de disfunció intestinal no relacionada amb l'administració d'opioïds
- Pèrdues: 133 pacients es van randomitzar i tots es van avaluar mitjançant l'anàlisi per intenció de tractar. 89 pacients van entrar a la fase oberta.

-Tipus d'anàlisi: Per intenció de tractar. Tots els pacients que reben la dosis corresponent a la fase cega són analitzats.

Resultats

Variables primàries	Placebo N = 71	MNTX 0,15 mg/kg N = 62	RAR	NNT	p
Pacients amb deposició sense laxant de rescat durant les 4h següents a la primera dosis	15,5% (7,1-23,9)	48,4% (35,9–60,8)	32,9% (17,9- 47,9)	4 (3-6)	<0,0001
Pacients amb dos deposicions (com a mínim) sense laxant de rescat durant les primeres 4h després de l'administració de les primeres 4 dosis	8,5% (2,0-14,9)	51,6% (39,2-64,1)	43,2% (29-57,2)	3 (2-4)	<0,0001
Variables secundàries	Placebo	MNTX	RAR	NNT	p
Pacients amb deposició sense rescat després de la dosis Dia 1	15,5% (7,1-23,9)	48,4% (35,9-60,8)	32,9% (17,9-47,9)	4 (3-6)	<0,005

Pacients amb deposició sense rescat després de la dosis Día 3	9,2% (2,2-16,3)	45,6% (32,7-58,5)	36,4% (21,7%-51,1)	3 (2-5)	<0,005
Pacients amb deposició sense rescat després de la dosis Día 5	12,7% (4,5-20,9)	46,6% (33,7-59,4)	35,3% (20,6-50,0)	3 (3-5)	<0,005
Pacients amb deposició sense rescat després de la dosis Día 7	6,8% (0,4-13,2)	37,5% (24,8-50,2)	30,7% (16,5-44,9)	4 (3-7)	<0,005
Pacients amb deposició sense rescat després de la dosis Día 9	13,8% (4,9-22,7)	41,1% (28,2-54,0)	27,3% (11,6-42,9)	4 (3-9)	<0,005
Pacients amb deposició sense rescat després de la dosis Día 11	9,6% (1,6-17,6)	37,3% (24,0-50,5)	27,5% (11,9-43,0)	4 (3- 9)	<0,005
Pacients amb deposició sense rescat després de la dosis Día 13	7,8% (0,5-15,2)	38,3% (24,4-52,2)	30,5% (14,7-46,2)	4 (3 – 7)	<0,005
Pacients amb deposició durant les 4h després de 1 o més dosis en 2 semanas	46% (34,9-58,1)	79% (68,9-89,2)	32,6% (17,1-48,0)	4 (3- 6)	<0,05
Pacients amb deposició sense rescat en 4h després de 4 a 7 dosis	5,6% (0,3-11,0)	38,7% (26,6- 50,8)	33,1% (19,8-46,3)	4 (3-6)	<0,0001
Temps fins la deposició		Placebo	MNTX 0,15 mg/kg		p
Mediana de temps fins la deposició després de la primera dosis		>48h	6,3h		<0,001

Un altre anàlisi de les dades d'aquest assig (Chamberlain BH, Cross K, Winston JL, Thomas J, Wang W, Su C, Israel RJ. Methylnaltrexone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness. J Pain Symptom Manage. 2009 38(5):683-90.) es va realitzar amb l'objectiu de caracteritzar la resposta a MNTX segons despostes previes. Els resultats d'aquest anàlisi són els següents

- Resposta OK a dosis previa: resposta de la 2^a a la 7^a 57-100%
- No Resposta a dosis 1 i/o 2 resposta de la 2^a 35% i a la 3^a 26%

El que indica que en el pacient que no respon a les 3 primeres dosis es poc probable que respongui a les següents dosis.

Taula 3. Resultats d'un metanàlisi dels dos estudis principals MNTX301, MNTX302 per a la variable principal: Pacients amb deposició sense laxant de rescat durant les 4h següents a la primera dosi. Informe EPAR.

Variables primàries	Placebo N = 123	MNTX N = 165	RAR	NNT	p
Edad menor a 65 anys	14,8%	57,6%	42,8% (27,9-57,7)	3 (2-4)	<0,05*
Edad major o igual a 65 anys	14,5%	53,5%	39,0% (25,9-52,2)	3 (2-4)	<0,05*
Dones	18,8%	58,5%	39,8% (25,5- 54,1)	3 (2-4)	<0,05*
Homes	10,2%	51,8%	41,6% (28,4- 54,9)	3 (2- 4)	<0,05*

*Resultat significatiu tot i que el valor de p no es proporciona a l'informe EPAR. Addicionalment en un estudi de regressió logística es va concloure que ni el sexe ni l'edat van tenir influència en les taxes de resposta a metilnaltrexona.

Taula 4. Resultats del reanàlisi de l'estudi MNTX302 utilitzant una variable formada per la freqüència de deposicions (al menys tres deposicions setmanals), la consistència de les femtes normal i absència de símptomes defecatoris rellevants. Informe EPAR.

Variables primàries	Placebo	MNTX	RAR	NNT	p
Anàlisi per intenció de tractar (ITT) tots els pacients (n=133)	19,7%	41,9%	22,2%	5	0,0053
ITT en pacients sense moviment intestinal en 48h pero amb més de 3 deposicions a la setmana (n=8)	42,9%	100%	57,1%	2	0,2850
ITT en pacients sense moviment intestinal en 48h.(n=125)	17,2%	41,0%	23,8%	4	0,0033
ITT pacients amb dificultat absent, lleugera o moderada en peristaltisme (n=59)	29,0%	39,3%	9,7%	10	0,4061
ITT pacients con dificultad importante o muy importante (n=72)	12,5%	46,9%	34,4%	3	0,0012
ITT pacients amb consistència de femtes "tova", "normal" o "algo dura" (n=57)	35,5%	38,5%	3,3%	30	0,8164
ITT pacients amb consistència en les femtes "dura" o "molt dura".(n=65)	8,8%	51,6%	42,8%	3	0,0002

No és possible calcular els intervals de confiança pels RAR y NNT perquè no es disposa del número de pacients de cada grup. Els resultats d'aquest anàlisi indiquen una tendència de major eficàcia de MNTX en aquells pacients amb pitjors símptomes.

Objectiu secundari: efecte en el dolor

En els dos assaigs clínics es va evaluar l'escala del dolor en vers el temps, no observant-se diferències significatives. Aquestes dades són constituents amb el no efecte a nivell central del fàrmac i al no efecte en analgesia.

5.2.b Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats –Assaig pivotal

Validesa interna

El primer de tots els punts d'anàlisis que cal tenir en compte és que es tracten d'estudis dissenyats per demostrar l'eficàcia de metilnaltrexona comparada amb placebo en el tractament del restrenyiment induït per opioïds en pacients amb malaltia avançada. L'objectiu principal en ambdós estudis és proporció de pacients amb efecte laxant després de les 4 hores de l'administració del fàrmac. En el estudi MNTX302 també s'inclou com a co-objectiu i la proporció de pacients amb ≥ 2 efectes laxants després de 4 hores post dosis de 4 dosis (1 setmana). Aquest objectiu, encara que entenable clínicament, és pot considerar una variable subrogada. A ella vé molt lligat la definició de constipació induïda per opiàcis, que pot incloure no defecació, no moviments intestinals ni peristaltimes, consistència de les femtes. En resum és pot indicar que és una variable poc validada, encar que insistim que clínicament evident.

Quan aquesta variable la subanalitza (taula 4), es pot observar que l'eficàcia de metilnaltrexona és major quan més greu és la constipació i en canvi és d'eficàcia menor en constipacions moderades.

Relacionat amb la subjectivitat de la variable a mesura, és obligatori que l'estudi sigui doble cec. En els dos estudis consta d'un període doble cec, però aquest període és força curt, 1 dia en l'estudi MNTX301 i 2 setmanes el estudi MNTX302. Les variables mesurades fora d'aquest període doble cec són de difícil validesa.

Els criteris d'inclusió definien pacients amb tractament crònic amb opiàcis i en tractaments amb laxants, però només des de 3 dies previs. Però no defineixen quin i com, i si en associació. Sembla lògic pensar que com a mínim han d'haver rebut 2 laxants de dos mecanismes d'acció diferents associats.

La dosis administrada als pacients és en mg/kg, però no hi ha paral·lelisme en la dosis posteriorment aprovada en fitxa tècnica (ja que un malalt de 60 kg tindria una dosis de 9mg).

Validesa externa

L'escenari correspon a pacients amb malaltia avançada i expectativa de supervivència superior a 1 mes, en tractament crònic amb opioïds durant al menys dos setmanes i amb dosis estables durant els 3 dies previs a l'administració de metilnaltrexona.

Els pacients inclosos havien de patir constipació induïda per opioïds la qual es definia com l'absència de deposicions significativa les 48 hores prèvies a l'administració del fàrmac malgrat l'ús de laxants a dosis estables durant al menys 3 dies previs a l'administració del fàrmac.

Aquests criteris són similars a la població subjecte de la sol·licitud. Però s'ha de tenir en compte l'indicat en l'apartat de validesa interna respecte als criteris d'inclusió, ja que en els malalts tractats en la nostra institució, i segons aplicació de la ICOPraxis de dolor crònic en malalt amb càncer, els malalts amb constipació induïda per opiàcis porten 2 o més laxants associats.

En els estudis no s'analitzen els subgrups segons tipus d'opiàci ni via d'administració. Hem de pensar que en la nostra població tenim malalts amb diferents fàrmacs i vies d'administració, que tenen diferent capacitat constipadora.

La durada del tractament en els estudis és molt limitada. En l'estudi MNTX302 es va fer l'estudi d'extensió més llarg, 3 mesos. Però no es disposa de dades d'eficàcia. Segons la Taula 2 on s'analitza % pacients amb deposicions segons el temps, es pot observar una tendència a un menor efecte en el temps, que es podria explicar per la tolerància a aquest fàrmac (efecte de grup).

També seria d'interès conèixer les dades de l'efecte en el temps i la repetició de dosis en els malalts no responedors.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1. Seguretat. Assajos clínics comparatius.

En els estudis realitzats fins a la comercialització, els efectes adversos més freqüents són els gastrointestinals, incloent dolor abdominal, nàusea, vòmits, flatulència i diarrea, les reaccions adverses inespecífiques incloent les relatives al indret d'administració del fàrmac i les reaccions adverses relatives al sistema nerviós central, sent la més freqüent els vertígens.

A la taula adjunta s'exposa la incidència comparada d'efectes adversos observades en el pool de pacients inclosos en estudis controlats amb placebo, els estudis MTNX301 y MTNX302.

Taula 5. Resultats de seguretat. Referència: Informe EPAR de la EMEA.

Reaccions adverses per sistemes	Placebo N=123	MNTX N=165	RAR (IC 95%) Diferència Risc Absolut	NNH o NND (IC 95%)*
Qualsevol òrgan/sistema	67,5 %	80,6 %	13,1 % (2,9 - 23,4)	8 (5 - 35)
Gastrointestinal	35,0 %	52,7 %	17,8% (6,4 - 29,1)	4 (4 - 16)
Dolor abdominal	9,8 %	28,5 %	18,7% (10,1 - 27,4)	6 (4 - 10)
Flatulència	5,7 %	13,3 %	7,6% (1,0-14,3)	14 (7 - 101)
Diarrea	2,4 %	5,5 %	-	-
Nàusea	4,9 %	11,5 %	6,6% (0,5- 12,8)	16 (8 - 201)
Generals i relacionades amb el lloc d'administració	29,3 %	29,1 %	-	-
Sistema nerviós	15,4 %	22,4 %	-	-
Alteracions psiquiàtriques	20,3 %	21,2 %	-	-
Respiratori, toràcic i mediastínic	17,9 %	19,4 %	-	-
Pell i teixit subcutani	13,0 %	12,1 %	-	-
Sistema musculoesquelètic i teixit connectiu	8,9 %	10,3 %	-	-
Infeccions	8,9 %	8,5 %	-	-
Neoplàsies i tumors benignes	13,8 %	7,9 %	-	-
Lesions, intoxicacions i complicacions de procediment	11,4 %	5,5 %	-	-
Metabolisme i nutrició	10,6 %	4,8 %	-	-
Alteracions cardíagues	8,1 %	4,2 %	-	-
Alteracions vasculares	8,1 %	3,6 %	-	-
Alteracions oculars	0,8 %	2,4 %	-	-
Alteracions renals i urinàries	4,9 %	1,2 %	-	-
Sang i sistema limfàtic	1,6 %	1,2 %	-	-

No es disposa dels valors de significació de p. Únicament es presenten els valors de la RAR si el seu IC 95% no inclou el zero.

Les dades relatives als efectes adversos de metilnaltrexona en comparació amb placebo són limitades i provenen únicament de dos estudis comparatius MTNX301 Y MTNX302. En aquests estudis es va observar una incidència global d'efectes adversos, i particularment dels gastrointestinals significativament superior amb metilnaltrexona versus placebo. Les reaccions adverses de tipus neurològic també van ser superiors amb metilnaltrexona. La incidència d'efectes adversos entre les dosis estudiades de metilnaltrexona en general no va ser diferents. Es va observar dolor abdominal en el 38,2% dels pacients amb la dosi de 0,30 mg/kg en front al 23,6% dels pacients amb la dosi de 0,15 mg/kg.[2]

La mort fou la raó per a finalització del tractament més freqüentment reportada, fet que es relaciona amb l'estadi avançat de la malaltia en aquests pacients amb una expectativa de vida limitada en principi a 6 mesos. Dels 286 pacients exposats a metilnaltrexona amb els estudis en fase II y III, 140 van morir. La mediana de supervivència obtinguda de la combinació dels estudis de fase II i fase III i dels estudis d'extensió oberts va ser de 70 dies i no va ser diferent entre els pacients amb placebo.[2]

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1. Cost tractament.

El cost diari del tractament amb Metilnaltrexona seria de 14,82€/dia (amb un preu de 29,64€ per xeringa suposant que el pacient pesi entre 62-114 kg i s'administri segons la posologia inicial recomanada d'una xeringa cada 48h).

El cost setmanal seria de 118,56€ (considerant 4 dosis).

7.2. Cost eficàcia incremental

S'annexen les dades de l'informe tècnic de A. Ortega i L.J. Harnàndez, CUN, Novembre 2009

Variables primàries	Placebo	MNTX	RAR	NNT	CEI
Anàlisi per intenció de tractar (ITT), tots els pacients (n=133).	19,7%	42,9%	22,2%	5	500€
ITT en pacients sense moviment intestinal en 48h però amb més de 3 a la setmana (n=8)	42,9%	100%	57,1%	2	200€
ITT en pacients sense moviment intestinal en 48h (n=125)	17,5%	41,0%	23,8%	4	400€
ITT en pacients amb dificultat absent, lleugera o moderada en peristaltisme (n=59)	29,0%	39,3%	9,7%	10	1000€
ITT en pacients amb dificultat important o molt important (n=72)	12,5%	46,9%	34,4%	3	300€
ITT pacients amb consistència en femtes tova, dura o algo dura (n=57)	35,5%	38,5%	3,3%	30	3000 €
ITT pacients amb consistència en femtes dura o molt dura (n=65)	8,8%	51,6%	42,8%	3	300€

CEI: Cost-eficàcia incremental si es tracten els pacients amb MTNX aquesta xifra es el que costaria setmanalment que 1 pacient més tingui com a mínim 3 deposicions setmanals de consistència normal i sense símptomes defecatoris rellevants en els diferents grups de pacients

7.3. Estimació del número de pacients/any candidats al tractament a l'ICO, cost estimat anual i unitats d'eficàcia anuals.

- ❖ Escenaris segons criteris d'administració: IP a 1 setmana

Escenari 1: Anàlisi realitza amb les dades estimades pel sol.licitant (Dr Tuca)

En el servei de Cures Pal·liatives de ICO-Hospitalet ingressen anualment un total de 600 pacients dels quals un 80% (480 pacients) reben tractament amb opioïdes de manera crònica. Es calcula que un 20% d'aquests pacients, un total de 96, requeriria tractament amb Metilnaltrexona. Si extrapolem les dades als tres centres, podem estimar el doble de malalts: 180-200 malalts

Per calcular l'impacte presupostari es tenen en compte els 180-200 pacients/any que es tractaran, suposant un pes d'entre 62 – 114kg i una durada del tractament d'una setmana (4 dosis).

Estimació del número de pacients/any candidats al tractament, cost estimat anual i unitats d'eficàcia anuals

Nº anual de pacients	Cost incremental per pacient	NNT	Impacte econòmic anual	Unitats d'eficàcia anuals
180-200	118,56€	5	21.341-23-712€	36-40

Escenari 2. Anàlisi realitzat amb les dades de malalts sol·licitats en el període

Però amb aquest anàlisi es realitza un anàlisi de sensibilitat amb una disminució del nº de malalts un 70 % valorant que en el període des de la sol·licitud del medicament fins a la seva avaluació en aquest informe tècnic (6 mesos) s'han sol·licitat 9 malalts en tot l'ICO (Hospitalet, Badalona i Girona)

Estimació del número de pacients/any candidats al tractament, cost estimat anual i unitats d'eficàcia anuals				
Nº anual de pacients	Cost incremental per pacient	NNT	Impacte econòmic anual	Unitats d'eficàcia anuals
20	118,56€	5	2.371€	4

Aquesta diferència entre els escenaris ens indica que s'ha de ser molt concís en la definició dels criteris per administrar aquest fàrmac.

❖ Escenaris segons durada del tractament

Segons la fitxa tècnica, metilnaltrexona s'ha d'administrar cada 48 hores però no es defineix fins quan. Les dades dels assaigs clínics tampoc ajuden a la definició, encara que si no hi ha resposta a 3 dosis, sembla indicar-se que s'ha de suspendre el tractament ,fet que es podria deduir de les dades de la taula 2 que seria en el 62,5% dels pacients A la resta de pacients, 37,5% es continuaria el tractament, però es desconeix fins quan.

7.4.. Estimació de l'impacte econòmic sobre la prescripció d'Atenció Primària.

Segons les condicions de utilització definides, inclosa la durada de tractament, s'hauria d'avaluar l'impacte en Atenció Primària i/o PADES.

Es dir,

- si es defineix com un medicament d'administració exclusivament intra-hospitalari o d'administració a hospital de dia, l'impacte pressupuestari indicat en l'apartat 7.3. és íntegrament hospitalari (recordar que a nivell d'utilització en Hospital de Dia no és facturable).
- Si es considera que tant PADES com alguna altre dispositiu d'Atenció primària, a l'alta de l'hospital, pot continuar amb aquest tractament, l'impacte pressupuestari es a repartir amb l'hospital

En aquesta segona opció, s'ha de definir clarament els circuits.

9.- BIBLIOGRAFIA.

1. Fixa tècnica RELISTOR ®. Disponible a: www.portalfarma.com. Accés: setembre 2010.
2. European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency (EMA). Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/relistor>. Accés: setembre 2010.
3. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009;7:39-46.
4. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-43.
5. Portenoy RK, Thomas J, Moehl Boatwright ML, Tran D, Galasso FL, Stambler N, et al. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:458-68.
6. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Karrison T, Moss J, et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:367-72.
7. ICOPraxis pel tractament mèdic i amb irradiació del dolor oncològic. Institut català d'Oncologia 1ª edició abril 2009. <http://iconet/ICOPraxis/Pagines/Default.aspx>
8. Chamberlain BH, Cross K, Winston JL, Thomas J, Wang W, Su C, Israel RJ. Methylnaltrexone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness. *J Pain Symptom Manage*. 2009 38(5):683-90.

9. Informe Metilnaltrexona. A. Ortega i L.J. Harnàndez, Centro de Información de Medicamentos Clinica Universitaria Navarra Noviembre 2009.
10. Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net