



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2330/2008)

Documento relativo a:

METILNALTREXONE

Marzo 2010

Metilnaltrexone

Indicazioni registrate e meccanismo d'azione

Trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti con malattia avanzata che ricevono cure palliative nel caso in cui la risposta alla terapia lassativa usuale non sia sufficiente.

Il metilnaltrexone bromuro (MNTX) è un derivato quaternario del naltrexone registrato con procedura centralizzata europea; l'aggiunta del gruppo metilico al naltrexone ha reso la molecola scarsamente liposolubile, limitandone quindi la diffusione attraverso la barriera ematoencefalica: tali caratteristiche dovrebbero consentire al farmaco di bloccare i recettori periferici μ senza interferire con gli effetti analgesici mediati dagli oppioidi a livello centrale e senza indurre sintomi da astinenza.

Trattamenti di riferimento disponibile per le patologie elencate

La costipazione indotta da oppioidi (*Opioid Induced Constipation* - OIC) riconosce come eziopatogenesi una riduzione della motilità intestinale e delle attività secretorie associate, con conseguente formazione di feci dure e secche [2,3]. L'OIC rappresenta il problema più frequente associato all'uso di oppioidi con stime di incidenza variabili dal 23%[2] fino all'87%[3]. La prevalenza dell'evento avverso nella popolazione oncologica è di difficile stima a causa di una serie di co-fattori legati alla malattia che possono influenzare lo stato delle feci, come ad esempio: scarsa idratazione/alimentazione, mancanza di movimento, iperkaliemia, cause meccaniche, impiego di farmaci quali antidepressivi triciclici, alcaloidi della vinca, antiemetici 5-HT₃ antagonisti ecc. [3,1]. La stipsi, inoltre, è l'unico effetto indesiderato da oppioidi per il quale non si instaura tolleranza [6]. Una corretta gestione clinica della OIC prevede, quando possibile, l'applicazione di alcune semplici regole, riguardanti lo stile di vita, come l'incremento dell'assunzione di liquidi, di cibi ricchi di fibre, l'attività fisica e l'esercizio routinario delle funzioni intestinali.

Secondo quanto attualmente raccomandato dalle principali LG [3-7] sul dolore oncologico, nei pazienti in trattamento con oppioidi, è innanzitutto indicato attuare preventivamente un trattamento farmacologico con lassativi; la pratica clinica suggerisce inoltre di incrementare la dose di lassativi quando vengono aumentate le dosi di oppioidi.

I trattamenti farmacologici disponibili sono:

- l'uso, in prima linea, dell'associazione fra due lassativi (scegliendo di associare quelli con diversi meccanismi d'azione) o di un solo lassativo convenzionale (scegliendo fra lassativi idrofili, emollienti, osmotici e di contatto);
- il ricorso, in seconda linea, a manovre di intervento rettale (dalle supposte rettali agli enteroclistmi, fino allo svuotamento manuale) [1].

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

L'efficacia del metilnaltrexone nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi, è stata valutata in due RCT [8,9]. I due studi hanno arruolato complessivamente 287 pazienti adulti (età media di 68 anni; 51% donne) con malattia in fase terminale e un'aspettativa di vita limitata (da 1 a 6 mesi). Le malattie diagnosticate in prevalenza erano oncologiche (> 59% dei casi), seguite da malattie croniche (BPCO, malattie cardiovascolari, Alzheimer, AIDS) [8,9].

I criteri di inclusione per gli studi erano i seguenti:

- terapia con oppioidi da almeno 2 settimane per lo studio di Thomas [8] o per 3 o più giorni nello studio di Slatkin [9];
- costipazione indotta da oppioidi definita da meno di 3 evacuazioni intestinali nella settimana precedente l'inizio del trattamento con metilnaltrexone (tale criterio è stato applicato solo nello studio di Thomas) o in alternativa da nessuna evacuazione nelle 48 ore precedenti il trattamento;
- regime lassativo stabile da almeno 3 giorni prima dell'ingresso nello studio.

Tutti i pazienti continuavano l'uso dei lassativi di base per tutto lo studio.

Lo studio di Slatkin [9] su 154 pazienti, prevedeva una fase in doppio cieco della durata di un giorno in cui venivano confrontate singole somministrazioni per via sottocutanea di due diversi dosaggi di MNTX (0,15 mg/kg e 0,3 mg/kg) vs placebo, seguita da una fase in aperto di 4 settimane in cui il farmaco veniva somministrato al bisogno in aggiunta al regime lassativo stabile e alla dose necessaria; era concessa al massimo una dose ogni 24h.

Per i pazienti *responder* era prevista la possibilità di entrare nella fase di estensione dello studio per altri 3 mesi utilizzando il farmaco con le modalità precedentemente descritte.

Lo studio aveva quale esito primario quello di determinare la % di pazienti che rispondevano alla prima dose di farmaco (0,15 mg/kg o 0,30 mg/kg) entro 4 ore dalla somministrazione rispetto al placebo. Erano inoltre

previsti numerosi esiti secondari, in particolare: la % di risposta lassativa spontanea nelle 24 ore successive alla prima dose, l'impressione di cambiamento clinico globale (misurata tramite scala GCIC), l'interferenza con l'azione farmacologica dell'oppioide in termini di controllo del dolore e di comparsa di sintomi/segni di astinenza (misurata tramite la Scala di Himmelsbach modificata), gli eventi avversi.

Dall'analisi della casistica studiata si può osservare che la dose media giornaliera di oppioide assunta prima di iniziare il trattamento era elevata (rispettivamente nei tre gruppi 207 mg, 188 mg, 150 mg di una dose equivalente di morfina orale). Non è stato invece possibile risalire né alla durata media della stipsi prima di iniziare il trattamento né alla gravità della stipsi stessa (rispetto alle caratteristiche del paziente) prima di iniziare gli oppioidi, ma solo al numero mediano di lassativi assunti nel periodo precedente che è di 2 (range da 0 a 5).

Risultati

L'esito primario, cioè la presenza di una evacuazione entro 4 ore dalla prima somministrazione, si è verificata nel 61,7 % con la dose 0,15 mg/kg, nel 58,2% con 0,30 mg/kg g, con una differenza per entrambe rispetto al placebo statisticamente significativa (13,5%). Circa metà dei pazienti *responder* al MTNX ha evacuato entro 30 minuti dalla somministrazione del farmaco, mentre nel gruppo placebo la % era di circa il 10%.

La risposta lassativa spontanea nelle 24 ore successive alla prima dose nei tre gruppi (0,15 mg/kg e 0,3 mg/kg e placebo) era presente rispettivamente nel 68,1% nel 63,6% e 26,9% dei casi.

Gli score di "Impressione di cambiamento globale" (misurata tramite GCIC) dopo la prima somministrazione ha registrato un giudizio di minore difficoltà nell'evacuazione nel 64,4%, 63,5% e 34,0% rispettivamente per i pazienti trattati nei tre gruppi, inoltre non sono state osservate variazioni significative nei punteggi relativi al dolore rispetto al basale. La comparsa di sintomi/segni di astinenza a 24 ore della 1° dose è risultata sovrapponibile al placebo.

Se si valutano i risultati dell'intero studio (doppio cieco, aperto ed "extension" per la durata complessiva di 4 mesi) si evincono i seguenti dati: i pazienti hanno ricevuto un numero mediano di dosi pari a 5 di MNTX in un periodo mediano di 28,5 gg; l'intervallo mediano fra le somministrazioni è stato di 3 gg. La percentuale di risposta lassativa individuale media entro 4 ore dalla somministrazione del farmaco è stata: 55,8% durante le prime due settimane, 61,7% durante la terza e quarta settimana, 58,8% dalla quinta all'ottava settimana, 63,7% oltre l'ottava settimana.

Lo studio di Thomas [8], un RCT in doppio cieco controllato verso placebo, è stato condotto su 133 pazienti trattati con MTNX (0,15 mg/kg sc) o placebo a giorni alterni per due settimane. Se i pazienti avevano presentato meno di 2 evacuazioni entro l'ottavo giorno, il dosaggio di MNTX poteva essere aumentato a 0,3mg/kg nella seconda settimana [10]. Anche per questo studio era prevista una fase di estensione, in aperto per 3 mesi.

Lo studio aveva due esiti primari e cioè determinare la % di pazienti che rispetto al placebo rispondevano alla prime dosi di farmaco entro 4 ore dalla somministrazione e dopo almeno 2 o più delle prime 4 dosi.

Erano inoltre previsti numerosi esiti secondari valutati al 7° e 14° giorno di trattamento in particolare: la % di pazienti con 3 o più evacuazioni la settimana, il tempo per la risposta lassativa, la risposta lassativa spontanea nelle 24 ore successive alla prima dose, l'impressione di cambiamento clinico globale (misurata tramite scala GCIC), l'interferenza con l'azione farmacologica dell'oppioide in termini di controllo del dolore e di comparsa di sintomi/segni di astinenza (misurata tramite la Scala di Himmelsbach modificata), gli eventi avversi.

Dall'analisi della casistica studiata si può osservare che la dose mediana giornaliera di oppioide assunta prima di iniziare il trattamento era elevata (150 mg nel braccio con MNTX, 100 mg nel braccio con placebo di una dose equivalente di morfina orale). Non è stato invece possibile risalire né alla durata media della stipsi prima di iniziare il trattamento né alla gravità della stipsi stessa rispetto alle caratteristiche del paziente prima di iniziare gli oppioidi, lo studio riportava il numero mediano di lassativi assunti nel periodo precedente che è stato di 2 (range da 1 a 5).

Risultati

Gli esiti primari, cioè la presenza di una evacuazione entro 4 ore dalla prima somministrazione si è verificata nel 48% dei pazienti nel braccio con MNTX con una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo (15%), mentre La percentuale di pazienti con risposta lassativa dopo almeno 2 o più delle prime 4 dosi è stata del 52% nel braccio MTNX contro l' 8% del placebo.

La % di pazienti con 3 o più evacuazioni spontanee nel corso di una settimana è risultata del 68% nel braccio MTNX vs 45% del placebo.

Il tempo medio per la risposta lassativa dopo la prima dose è stato di 6,3 h nel braccio del MNTX e >48 h nel braccio del placebo.

Gli score di “Impressione di cambiamento globale” (misurata tramite GCIC), misurati ai giorni 7 e 14, mostrano che la maggior parte dei pazienti nel braccio con MNTX esprime un giudizio di miglioramento rispetto al braccio con placebo. La maggioranza di pazienti nel gruppo del placebo definisce invece il proprio stato “immodificato”.

Lo studio non ha mostrato interferenze negative con gli oppiacei in quanto non sono state osservate variazioni significative nei punteggi relativi al dolore rispetto al basale nei pazienti trattati con MTNX rispetto placebo. La comparsa di sintomi/segni di astinenza nel braccio con MNTX è risultata sovrapponibile al placebo.

Nell'estensione in aperto dello studio i pazienti che hanno continuato il trattamento hanno presentato una frequenza di risposta attorno al 50% mantenendo tale risposta sostanzialmente stabile nel tempo.

Sicurezza

I dati di sicurezza sono limitati. In entrambi gli studi [8,9] la maggioranza delle reazioni avverse era di grado lieve o moderato sia nel gruppo MNTX che nel gruppo placebo. La tabella sottostante riassume in modo cumulativo la frequenza degli eventi avversi rilevati nelle fasi in doppio cieco dei due studi.

Reazione Avversa	Metilnaltrexone (n=165)	Placebo (n=123)
Dolore Addominale	47 (28.5%)	12 (9.8%)
Flatulenza	22 (13.3%)	7 (5.7%)
Nausea	19 (11.5%)	6 (4.9%)
Vertigini	12 (7.3%)	3 (2.4%)
Diarrea	9 (5.5%)	3 (2.4%)

In particolare nello studio di Thomas l'interruzione dovuta a reazioni avverse ha interessato il 6% dei pazienti nel braccio con MNTX e il 7% in quello con placebo e nella fase di estensione, gli eventi avversi più comunemente registrati sono stati: dolori addominali (30%), progressione neoplastica (24%), nausea (21%) e vomito (20%). Gli eventi avversi gravi sono occorsi nel 44% dei pazienti; la maggior parte dei quali è stata attribuita a progressione della malattia.

Trasferibilità nella pratica clinica

Le evidenze sull'uso del MNTX per via sottocutanea si riferiscono a due soli studi di fase III[8,9], in cui il farmaco si è mostrato significativamente più attivo del placebo nel trattamento della costipazione indotta da oppioidi in pazienti adulti, con malattia avanzata, che richiedevano alte dosi di oppioidi maggiori (dose orale mediana giornaliera equivalente di morfina ≥ 150 mg).

Vanno sottolineati alcuni aspetti:

- la scarsa numerosità del campione (287 pazienti arruolati);
- breve periodo di osservazione della fase in cieco dello studio (1 giorno nello studio di Slatkin -14 giorni nello studio di Thomas);
- non chiara definizione della casistica studiata (non sono dichiarate né l'entità, né la durata della stipsi); l'unico dato dichiarato è il numero mediano di lassativi impiegati;
- non evidenziate/indagate le interazioni farmacologiche.

Come sottolineato anche da recenti pubblicazioni secondarie sul MNTX[10,11] sono necessari ulteriori studi su un più ampio campione per meglio chiarire:

- il profilo di sicurezza del farmaco, comprese le interazioni farmacologiche con i numerosi farmaci che i pazienti oncologici abitualmente assumono;
- approfondire e confermare il dato circa l'assenza di interferenza sul controllo del dolore;
- definire i fattori predittivi per il successo/fallimento del farmaco in specifici sottogruppi di pazienti.

Costo

Vengono di seguito presentati i costi (ricavati dal prezzo al pubblico):

ATC V	principio attivo e via di somm.	prodotto	prezzo al pubblico/conf. (fascia rimborsabilità)	prezzo ex-factory
A06AH01	metilnaltrexone bromuro sc	Relistor® 7 fl da 12 mg/0,6 ml	318,28 € (A)	192,85 €

Conclusioni

Il metilnaltrexone ha dimostrato, nella fase randomizzata degli studi clinici vs placebo, di indurre un'evacuazione in circa 1 paziente su 3 entro 4 ore (limite temporale degli studi). L'effetto è riottenibile in somministrazioni successive e la tollerabilità è buona.

Le evidenze sull'efficacia del metilnaltrexone si riferiscono ad una popolazione di cui non è definibile con chiarezza gravità e durata della stipsi (e quindi la sua reale refrattarietà) e ciò non consente una chiara trasferibilità dei risultati e una definitiva individuazione del suo ruolo in terapia nonostante i dati di superiorità rispetto al placebo.

La Commissione Regionale del Farmaco, nel ribadire l'importanza dell'uso preventivo dei lassativi, utilizzati in modo adeguato, sin dall'inizio della terapia con oppioidi, ritiene che l'uso del metilnaltrexone sia da limitare ai pazienti in trattamento con alte dosi di oppioidi maggiori (equivalente a ≥ 150 mg di morfina orale) dopo il fallimento sia di un trattamento lassativo ben condotto (con uno o più farmaci), sia delle manovre rettali quando clinicamente praticabili.

La frequenza delle somministrazioni dovrà essere stabilita caso per caso in rapporto alle caratteristiche dell'alvo del singolo paziente e alle sue condizioni cliniche.

Si ribadisce, inoltre, che il metilnaltrexone è controindicato nei pazienti con occlusione intestinale meccanica o altre condizioni che richiedano un intervento chirurgico all'intestino.

Bibliografia

1. 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(7): 796-807
2. Meuser T et al. Symptoms during cancer pain treatment following WHO guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001; 93:247-57.
3. Cherny N et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19:252-4.
4. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British journal of cancer*. 2001; 84:587-93
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of Pain in Patients with Cancer. A National Clinical Guideline, novembre 2008
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology. Adult Cancer Pain, 2008
7. European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology*. 2008; 19:ii119-ii121
8. Thomas J et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *New Engl J Med* 2008; 358:2332-43.
9. Slatkin N et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncology* 2009; 7:39-46.
10. Bharucha AE. Methylnaltrexone reduced opioid-induced constipation in patients with terminal illness. *Evid Based Med*. 2008 Dec;13(6):184.
11. Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet* 2009 4;373(9670):1198-206

Documento approvato nella seduta della CRF del 18 marzo 2010