



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2017031639

**Zorginstituut Nederland**

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. P. Pasman

Datum 24 juli 2017  
Betreft GVS rapport 17/05 naloxegol (Moventig®)  
bij de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie

**Onze referentie**

2017031639

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 15 mei 2017 (CIBG-17-04426) heeft u Zorginstituut Nederland (ZIN) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren over de vraag of naloxegol (Moventig®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Naloxegol is geïndiceerd voor de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxerend middel(en).

Naloxegol is beschikbaar als 12,5 mg en 25 mg filmomhulde tabletten. De aanbevolen dosis van naloxegol is eenmaal per dag 25 mg.

**Toets onderlinge vervangbaarheid**

Er is één geneesmiddel in het GVS opgenomen voor dezelfde indicatie als naloxegol, namelijk methylnaltrexon. Methylnaltrexon (injectievloeistof) is opgenomen op bijlage 1B.

Op basis van de geldende criteria is naloxegol niet onderling vervangbaar met methylnaltrexon, vanwege een verschil in toedieningsweg.

Op grond van bovenstaande kan naloxegol (Moventig®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of naloxegol in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

**Therapeutische waarde**

Zorginstituut Nederland is, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad, tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxerend middel(en) naloxegol (Moventig®) een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van methylnaltrexon s.c. (Relistor®). Dit geldt zowel voor patiënten met chronische niet-maligne pijn als een populatie met pijn t.g.v. gevorderde ernstige (maligne) ziekte in de palliatieve fase.

### **Budget impact analyse**

Rekening houdend met het potentieel aantal patiënten, aantal doseringen en de marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van naloxegol (Moventig®) bij behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeremiddel(en) gepaard gaan met maximale besparingen op het farmaciebudget van €1,4 miljoen en maximale besparingen op het zorgbudget van €2,4 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met naloxegol en ook daadwerkelijk zal worden behandeld en de behandelduur met zowel methylnaltrexon als naloxegol. De wijze van toedienen van naloxegol (orale toediening naloxegol versus subcutane toediening van methylnaltrexon) zal mogelijk leiden tot een meer optimaal gebruik binnen de gestelde indicatie. Op grond van de geschatte budget impact is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische analyse.

**Zorginstituut Nederland**

**Datum**

24 juli 2017

**Onze referentie**

2017031639

### **Advies**

Naloxegol (Moventig®) is niet onderling vervangbaar met enig middel in het GVS. Wanneer een middel niet onderling vervangbaar is en een therapeutische gelijke waarde heeft, kan het middel alleen op bijlage 1B worden geplaatst indien er geen sprake is van meerkosten. Omdat opname van naloxegol gepaard gaat met besparingen op het farmaciebudget adviseert het Zorginstituut u naloxegol (Moventig®) op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 17/05  
Naloxegol (Moventig®)

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 20 juli 2017  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2016008725
Volgnummer	2017027105
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. C. Klop
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Naloxegol (Moventig®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

#### **3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9**

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit—9
- 3.3 Beoordeling kostenconsequentieraming—9
- 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B—9

#### **4 Conclusie plaatsing in GVS—11**

#### **5 Literatuur—13**





## 1 Inleiding

In de brief van 15 mei 2017 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel naloxegol (Moventig®).

### 1.1 Naloxegol (Moventig®)

#### *Samenstelling*<sup>1</sup>

Elke filmomhulde tablet bevat naloxegoloxalaat overeenkomend met 12,5 mg of 25 mg naloxegol

#### *Geregistreerde indicatie*<sup>1</sup>

Naloxegol is geïndiceerd voor de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeremiddel(en).

#### *Dosering*<sup>1</sup>

De aanbevolen dosis van Moventig is eenmaal per dag 25 mg. Wanneer de therapie met naloxegol wordt gestart, wordt aanbevolen te stoppen met alle op dat moment gebruikte onderhoudstherapieën met laxeremiddelen totdat het klinische effect van naloxegol is bepaald.

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

De fabrikant van naloxegol (Moventig®) stelt dat naloxegol niet onderling vervangbaar is met methylnaltrexon. Om die reden is de fabrikant van mening dat naloxegol opgenomen zou moeten worden op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

*Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vastgesteld in de vergadering van 26 juni 2017*



## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Er is één geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie wanneer respons op laxantia onvoldoende was bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder', namelijk methylnaltrexon (injectievloeistof).<sup>2</sup>

Methylnaltrexon (injectievloeistof) is opgenomen op bijlage 1B.

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt methylnaltrexon in aanmerking.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied* <sup>1,2</sup>

Methylnaltrexon (injectievloeistof voor subcutane injectie) is geregistreerd voor de behandeling van door opioïden geïnduceerde obstipatie wanneer respons op laxantia onvoldoende is bij volwassen patiënten van 18 jaar en ouder. Dit komt overeen met de geregistreerde indicatie van naloxegol.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 *Gelijke toedieningsweg* <sup>1,2</sup>

Naloxegol wordt oraal toegediend. Methylnaltrexon wordt subcutaan toegediend.

Conclusie: Er is geen sprake van een gelijke toedieningsweg.

#### 2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie* <sup>1,2</sup>

Naloxegol en methylnaltrexon zijn beiden geregistreerd voor toepassing bij volwassenen.

Conclusie: Naloxegol en methylnaltrexon zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### 2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen* <sup>1,2</sup>

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van naloxegol ten opzichte van methylnaltrexon.

##### *Gunstige effecten*

Naloxegol (25mg/dag) en methylnaltrexon s.c. (8-12 mg/dag/om de dag) zijn significant effectiever in het verbeteren van het aantal defecaties/week (de proportie responders), de tijd tot een defecatie, en het verminderen van rectale/stoelgang symptomen ten opzichte van placebo bij de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij patiënten met chronische niet-maligne pijn. De effecten zijn gelijkwaardig. Er zijn voldoende aanwijzingen om de gelijkwaardige

effecten van naloxegol en methylnaltrexon te kunnen extrapoleren naar een populatie met pijn t.g.v. gevorderde (maligne) ziekte in de palliatieve fase. Concluderend komen de gunstige effecten van naloxegol (25 mg/dag) overeen met die van methylnaltrexon s.c. (8-12mg/dag/om de dag).

#### *Ongunstige effecten*

De meest frequente ongunstige effecten tijdens behandeling met zowel naloxegol als methylnaltrexon s.c. zijn abdominale pijn, misselijkheid, en diarree, wat voor methylnaltrexon s.c. zowel binnen de populatie met chronische niet-maligne ziekte als binnen de populatie met palliatieve ziekte werd geobserveerd. Tevens werd dit patroon van ongunstige effecten voor zowel naloxegol als methylnaltrexon s.c. tijdens de geblindeerde fases geobserveerd, alsook in de open-label veiligheidsstudies met een follow-up tussen de 12 en 52 weken. Het relatieve risico voor een ernstig ongunstig effect was niet significant en vergelijkbaar tussen naloxegol binnen een populatie met chronische niet-maligne ziekte, en methylnaltrexon s.c. binnen populaties met chronische niet-maligne ziekte en palliatieve ziekte (RR 0,5 – 2,7). De proportie patiënten dat de behandeling staakte t.g.v. ongunstige effecten over een periode tot 52 weken was voor naloxegol 10%. Over een periode tot 3 maanden, staakte 7% van de patiënten de behandeling met methylnaltrexon s.c. t.g.v. ongunstige effecten. Zowel methylnaltrexon als naloxegol interfereren niet met de werking van het opioïde (ze beïnvloeden de pijnintensiteit niet, en ze zijn niet geassocieerd met opioïde ontweningsverschijnselen).

De ongunstige effecten van naloxegol komen overeen met die van methylnaltrexon binnen een populatie met chronische niet-maligne pijn. Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor naloxegol binnen een populatie met ernstige gevorderde (maligne) ziekte in de palliatieve fase maar er zijn voldoende argumenten om een extrapolatie te maken naar een populatie met ernstige (maligne/palliatieve) ziekte. Er bestaat een contra-indicatie voor naloxegol binnen een populatie met een maligniteit én een verhoogd risico op gastro-intestinale perforatie.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen naloxegol en methylnaltrexon.

## **2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Naloxegol (Moventig®) is niet onderling vervangbaar met methylnaltrexon, welke is opgenomen op bijlage 1B, vanwege een verschil in toedieningsweg.

## **2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Op grond van bovenstaande kan naloxegol (Moventig®) niet worden geplaatst op bijlage 1A tezamen met methylnaltrexon in een nieuw te vormen cluster. Bekeken moet worden of naloxegol in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

### 3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

#### 3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Conclusie: Het Zorginstituut komt na weging van de gunstige en ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid, en gebruiksgemak tot de conclusie dat naloxegol een gelijke therapeutische waarde kent in vergelijking met methylnaltrexon (subcutane injectie) bij de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxermiddel(en).

Voor onderbouwing van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van naloxegol dat is bijgevoegd.

#### 3.2 Beoordeling kosteneffectiviteit

Conclusie: Het Zorginstituut heeft een FE-vrijstelling toegekend aan de aanvrager

#### 3.3 Beoordeling budget impact analyse

Conclusie: Rekening houdend met het potentieel aantal patiënten, aantal doseringen en de marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van naloxegol (Moventig®) bij behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxermiddel(en) gepaard gaan met maximale besparingen op het farmaciebudget van €1,4 miljoen en maximale besparingen op het zorgbudget van €2,4 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met naloxegol en ook daadwerkelijk zal worden behandeld en de behandelduur met zowel methylnaltrexon en naloxegol. De wijze van toedienen van naloxegol (orale toediening naloxegol versus subcutane toediening van methylnaltrexon) zal mogelijk leiden tot een meer optimaal gebruik binnen de gestelde indicatie.

#### 3.4 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Bij de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxermiddel heeft naloxegol een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van methylnaltrexon (subcutane injectie). Opname van naloxegol op bijlage 1B van het GVS zal gepaard gaan met besparingen op het farmaciebudget.



## 4 Conclusie plaatsing in GVS

Naloxegol (Moventig®) is niet onderling vervangbaar met methylnaltrexon, vanwege een verschil in toedieningsweg. Om die reden komt naloxegol (Moventig®) niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A.

Bij de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxermiddel heeft naloxegol een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van methylnaltrexon (subcutane injectie). Rekening houdend met het potentieel aantal patiënten, aantal doseringen en de marktpenetratie zal opname van naloxegol (Moventig®) op lijst 1B van het GVS bij behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxermiddel(en) gepaard gaan met besparingen op het farmaciebudget van €1,4 miljoen en maximale besparingen op het zorgbudget van €2,4 miljoen.





## 5 Literatuur

- [1] SmPC naloxegol. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR -  
\\_Product\\_Information/human/002810/WC500179075.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002810/WC500179075.pdf)
- [2] SmPC methylnaltrexon. URL:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR -  
\\_Product\\_Information/human/000870/WC500050562.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000870/WC500050562.pdf)



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport naloxegol  
(Moventig®) bij de behandeling van door  
opioïden geïnduceerde constipatie bij  
volwassenen met onvoldoende respons op  
laxeermiddel(en)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 20 juli 2017  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2016008725
Volgnummer	2017023387
Contactpersoon	mw. P. Pasman
Auteur(s)	mw. C. Klop
Afdeling	Sector Zorg



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Samenvatting—5**

<b>1</b>	<b>Inleiding—7</b>
1.1	Achtergrond—7
1.1.1	Pathofysiologie aandoening—7
1.1.2	Symptomen—7
1.1.3	Incidentie / Prevalentie—7
1.1.4	Ernst—8
1.1.5	Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling—8
1.1.6.1	Geregistreerde indicatie—9
1.1.6.2	Dosering—9
1.1.6.3	Werkingsmechanisme—9
1.1.6.4	Bijzonderheden—9
1.2	Vraagstelling literatuuronderzoek—9
1.2.3	Interventie—10
1.2.4	Behandeling waarmee wordt vergeleken—10
1.2.5	Relevante uitkomstmaten—10
1.2.6	Relevante follow-up duur—10
1.2.7	Vereiste methodologische studiekekenmerken—10
<b>2</b>	<b>Zoekstrategie &amp; selectie van geschikte studies—11</b>
2.1	Zoekstrategie—11
2.2	Databases & websites—11
2.3	Selectiecriteria—11
<b>3</b>	<b>Resultaten—13</b>
3.1	Resultaten literatuursearch—13
3.2	Gunstige effecten—13
3.3	Ongunstige effecten—26
3.4	Ervaring—32
3.5	Toepasbaarheid—32
3.6	Gebruiksgemak—33
3.7	Eindconclusie therapeutische waarde—33
<b>4</b>	<b>Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas—35</b>
4.1	Oud advies—35
4.2	Nieuw advies—35
<b>5</b>	<b>Literatuur—37</b>
	<b>Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies—39</b>
	<b>Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies—46</b>
	<b>Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden—47</b>



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van naloxegol (Moventig®) bij de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeremiddel(en). Naloxegol (Moventig®) is daarbij vergeleken met methylnaltrexon (Relistor®) op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeremiddel(en), naloxegol (Moventig®) een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van methylnaltrexon s.c. (Relistor®).

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van naloxegol (Moventig®).

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 26 juni 2017 en de gegevens zullen worden verwerkt in het Farmacotherapeutisch Kompas.*





# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

### 1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Door opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) ontstaat door stimulatie van perifere mu-opioïdereceptoren die voorkomen in het maagdarmkanaal. Stimulatie van mu-opioïdereceptoren door opioïden in de plexus myentericus in de darmwand vermindert de afgifte van acetylcholine wat leidt tot een verminderde peristaltische reflex, onsamenhangende contracties, verminderde voortstuwing van de darminhoud, een verhoogde tonus van de ileocaecale overgang en de anale sfincter, een langere passagetijd in de dunne en dikke darm en een onvolledige defecatie. De langere verblijftijd in de darmen zorgt voor harde, relatief droge ontlasting door toegenomen absorptie van water en elektrolyten.

Stimulatie van de mu-opioïdereceptoren in de plexus submucosa in de darmwand verhoogt de afgifte van noradrenaline, dat via stimulatie van  $\alpha_2$ -receptoren de afgifte van spijsverteringssappen remt.<sup>1,2</sup>

### 1.1.2 *Symptomen*

Symptomen die worden veroorzaakt door het stimulerende effect van opioïden op de mu-opioïdereceptoren in het maagdarmkanaal zijn misselijkheid, braken, gastro-oesofageale reflux, buikpijn, accumulatie van gassen, retentie van feces in het colon en incomplete defecatie. Een ernstige vorm hiervan kan leiden tot fecale impactie met paradoxale diarree en incontinentie, pseudo-obstructie met anorexie, urineretentie met overloopincontinentie, en verwardheid.

Er zijn geen universele diagnostische criteria vastgesteld voor OIC, maar de symptomen van OIC worden beschouwd als zeer vergelijkbaar met die van chronische functionele obstipatie.<sup>3</sup>

De NHG standaard Obstipatie (2010)<sup>4</sup> vermeldt de Rome III criteria voor het stellen van de diagnose functionele obstipatie:

1. twee of meer van de volgende criteria: defecatiefrequentie  $\leq 2$  per week, in 25% van de defecaties sprake van ofwel hard persen, ofwel keutelvormige ontlasting, ofwel gevoel van incomplete evacuatie, ofwel gevoel van anorectale obstructie of blokkade, ofwel noodzakelijke manuele handelingen,
2. Zachte ontlasting zelden zonder laxantia,
3. Onvoldoende criteria voor het prikkelbaredarmsyndroom,
4. Criteria zijn minstens 3 maanden aanwezig.

### 1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

Voor door opioïden geïnduceerde obstipatie (OIC) zijn geen exacte incidentie- en prevalentiecijfers beschikbaar. Het gebruik van laxantia kan daarbij niet gebruikt worden aangezien een aantal laxantia ook zonder recept te verkrijgen is. Uit de GIP databank blijkt dat er in 2015 in Nederland 912.290 mensen opioïden gebruiken.<sup>5</sup> Dit is echter een zeer diverse patiëntenpopulatie waarbij OIC met onvoldoende respons op laxantia vooral speelt bij patiënten die langdurig opioïden gebruiken. Langdurig opioïdengebruik is gerelateerd aan palliatieve zorg bij onder andere kankerpatiënten maar ook bij chronische niet-maligne pijn.

Uit gegevens van het Integraal Kankercentrum blijkt dat in 2014 43.214 patiënten zijn overleden aan kanker.<sup>6</sup> Uit de budget impact analyse voor methylalantrexon van het CVZ komt naar voren dat ongeveer 62% van de patiënten in de palliatieve fase opioïden gebruikt en hiervan gebruikt 52% laxantia. Van de patiënten die laxantia gebruiken faalt 25% op deze behandeling.<sup>7</sup> Dit betekent dat er jaarlijks ongeveer 3.500 (3.483) patiënten met kanker die in de palliatieve fase met opioïden worden

behandeld, falen op het gebruik van laxantia. Al deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met naloxegol of methylnaltrexon, maar de gemiddelde behandelduur met deze middelen zal hoogstwaarschijnlijk korter zijn dan 1 jaar. Gegevens over het aantal patiënten zonder kanker dat met opioïden behandeld wordt, laxantia gebruikt en hierop onvoldoende respons heeft ontbreken echter.

#### 1.1.4 *Ernst*

OIC heeft een impact op de kwaliteit van leven, onafhankelijk van de oorzaak van de pijn (maligne of niet-maligne pijn). De EQ-5d is significant lager gebleken binnen patiënten met OIC dan bij patiënten die opioïden innemen maar zonder OIC.<sup>8</sup> Daarnaast blijkt dat een groot deel (22,9%) van de patiënten stopt met gebruik van opioïden door (met name) gastro-intestinale bijwerkingen zoals OIC. Hierdoor is sprake van een inadequate pijnbestrijding in een groot deel van de patiëntenpopulatie.

#### 1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Bij de start van een behandeling met opioïden, dient obstipatie te worden voorkómen door het toevoegen van een laxans. Een osmotisch werkend laxans (lactulose of macrogol) is eerste keus.<sup>4,9,10</sup> Indien een osmotisch laxans niet werkzaam is ondanks maximale dosering, dan moet worden overgestapt naar een contactlaxans (ofwel een peristaltiek bevorderend laxans; bisacodyl of sennosiden). Werkt het osmotisch laxans wel, maar onvoldoende, dan kan het contactlaxans worden toegevoegd aan het osmotisch laxans.<sup>4,9,10</sup> Wanneer gebruik van bovenstaand laxans regime in een maximale en stabiele dosering na 3 dagen (bij ernstige klachten) tot 14 dagen (bij milde klachten) niet effectief is, eventueel na opioïden rotatie, is er sprake van therapie resistente obstipatie [NHG standaard Obstipatie] en kan een perifere opioïde receptor-antagonist (methylnaltrexon, Relistor®) worden ingezet. De NHG standaard Obstipatie (2010)<sup>4</sup> vermeldt dat deze indicatie buiten het bestek van de standaard valt.

Methylnaltrexon (Relistor®) is net als naloxegol (Moventig®) geregistreerd voor de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij volwassenen met onvoldoende respons op laxermiddel(en). De indicatie van het opioïde kan pijn zijn ten gevolge van ziekte in een gevorderd stadium (patiënten die palliatieve zorg krijgen, veelal vanwege maligniteit) of voor chronische pijn waarbij patiënten niet in een palliatieve fase zitten.

De landelijke richtlijn van het Integraal Kankercentrum Nederland (2009)<sup>11</sup> vermeldt de toepassing van subcutaan (s.c.) methylnaltrexon in een dosering van 8 mg (bij een gewicht van minder dan 62 kg) of 12 mg (bij een gewicht van 62 kg of meer) om de dag indien een optimaal laxans regime zoals hierboven beschreven onvoldoende effectief is. Methylnaltrexon s.c. wordt in de palliatieve fase toegevoegd aan de bestaande behandeling met laxantia.<sup>10,12</sup>

In geval van OIC ten gevolge van chronische pijn bij patiënten die niet in een palliatieve fase zitten, en waarbij een optimaal laxans regime onvoldoende effectief is, wordt methylnaltrexon gestart (subcutaan, 12 mg, minstens 4x/week, maximaal 1x/dag) en kan de bestaande behandeling met de gebruikelijke laxantia worden gestaakt.<sup>10,12</sup>

De standaardbehandeling waarmee naloxegol (Moventig®) wordt vergeleken is daarom methylnaltrexon subcutaan (Relistor®), eventueel toegevoegd aan de bestaande behandeling met laxantia.

### 1.1.6 *Naloxegol (Moventig®) 12,5 mg en 25 mg film omhulde tabletten*

#### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie<sup>13</sup>

Behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeermiddel(en).

#### 1.1.6.2 Dosering<sup>13</sup>

De aanbevolen dosis van naloxegol (Moventig®) is eenmaal per dag 25 mg. Wanneer de therapie met naloxegol wordt gestart, wordt aanbevolen te stoppen met alle op dat moment gebruikte onderhoudstherapieën met laxeermiddelen totdat het klinische effect van naloxegol is bepaald. Naloxegol dient op een lege maag te worden ingenomen, minimaal 30 minuten voor de eerste maaltijd van de dag of 2 uur na de eerste maaltijd van de dag.

#### 1.1.6.3 Werkingsmechanisme<sup>13</sup>

Naloxegol is een gePEGyleerd derivaat van de mu-opioïdereceptorantagonist naloxon. Door PEGylering wordt de passieve permeabiliteit van naloxegol gereduceerd en wordt de verbinding omgezet in een substraat voor het transporteiwit P-glycoproteïne. Vanwege de verminderde permeabiliteit en de toegenomen efflux van naloxegol over de bloed-hersenbarrière, die samenhangen met de eigenschappen van een P-gp-substraat, dringt naloxegol slechts minimaal in het centrale zenuwstelsel door.

*In-vitro*-onderzoek toont aan dat naloxegol een volledige neutrale antagonist is op de mu-opioïdereceptor. Naloxegol bindt aan mu-opioïdereceptoren in het maagdarmkanaal en pakt zo de onderliggende oorzaken van OIC aan (verminderde gastro-intestinale motiliteit, hypertoniciteit en verhoogde vloeistofabsorptie door langdurige behandeling met opioïden).<sup>13</sup>

Naloxegol functioneert als een perifeer werkende mu-opioïdereceptorantagonist in het maagdarmkanaal en vermindert zo het constiperende effect van opioïden zonder de door opioïden gemedieerde, analgetische effecten op het centraal zenuwstelsel te beïnvloeden.

#### 1.1.6.4 Bijzonderheden

Naloxegol heeft sinds 2014 marktauthorisatie voor bovengenoemde indicatie. Methylnaltrexon heeft sinds 2008 marktauthorisatie binnen een populatie met ernstige gevorderde (maligne) ziekte in de palliatieve fase, en sinds 2015 binnen een populatie met chronische niet-maligne pijn.

## 1.2 **Vraagstelling literatuuronderzoek**

### 1.2.1 *Vraagstelling*

Wat is de therapeutische waarde van naloxegol (Moventig®, oraal) bij de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeermiddel(en) vergeleken met methylnaltrexon (Relistor®, subcutane injectie)?

### 1.2.2 *Patiëntenpopulatie*

Volwassen patiënten met door opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) met onvoldoende respons op laxeermiddel(en). Onvoldoende respons op laxeermiddel(en) wordt hierbij conform de in Nederland geldende richtlijnen gedefinieerd als onvoldoende effect van een osmotisch laxans i.c.m. een contact laxans of van een contact laxans na switch vanaf een osmotisch laxans, binnen een periode van 3 dagen (bij ernstige klachten) tot 14 dagen (bij

milde klachten).

1.2.3 *Interventie*

Naloxegol (oraal, 25 mg 1x/dag)

1.2.4 *Behandeling waarmee wordt vergeleken*

Methylnaltrexon (subcutaan, 8-12 mg, max 1x/dag, minimaal 4x/week), eventueel toegevoegd aan de bestaande behandeling met laxantia

1.2.5 *Relevante uitkomstmaten*

Preventie en behandeling van obstipatie hebben primair tot doel dat ontlasting zacht is en gemakkelijk geproduceerd wordt. In de meeste gevallen wordt gestreefd naar een defecatiefrequentie van eens per 1-2 dagen.<sup>11</sup>

De EMA-richtlijn (2016)<sup>3</sup> beschrijft eindpunten voor klinisch onderzoek van geneesmiddelen ter voorkoming of behandeling van (chronische) obstipatie of obstipatie door gebruik van opioïden. In verband met het ontbreken van een volledig gevalideerde 'patient-reported outcome' wordt een uitkomstmaat gebaseerd op 'complete spontaneous bowel movements' (CSBM) ofwel complete defecatie geaccepteerd als primaire uitkomstmaat. Hiervoor wordt een responder analyse aangeraden (in het geval van chronische niet-maligne pijn): gedefinieerd als  $\geq 3$  CSBMs/week en daarnaast een toename van  $\geq 1$  CSBM/week ten opzichte van baseline

Daarnaast wordt een evaluatie van de volgende secundaire eindpunten aanbevolen:

1. de evaluatie van de frequentie van CSBMs en SBMs (numerieke evaluatie)
2. evaluatie van de consistentie van de vorm/hardheid ontlasting
3. gedeeltelijk gevalideerde schalen om obstipatie symptomen te beoordelen, zoals de Bowel Function Index (BFI), Patient Assessment of Constipation Symptoms (PAC-SYM).
4. Kwaliteit van leven: dit kan gemeten worden met generieke kwaliteit van leven vragenlijsten (e.g. SF-36 of SF-12) of ziekte-specifieke vragenlijsten (Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire (PAC-QOL)).
5. Gebruik van rescue medicatie
6. Tevredenheid met stoelgang

1.2.6 *Relevante follow-up duur*

Volgens de richtlijn van de EMA dient de behandelduur bij niet-maligne pijnpatiënten 12 weken te zijn; voor patiënten met maligne pijn dient de behandelduur minimaal 4 weken te zijn.<sup>3</sup>

1.2.7 *Vereiste methodologische studiekekenmerken*

Dubbelblinde, parallel groep, gerandomiseerde studie, met een 'run-in' fase van 2 weken waarbinnen respons op de gebruikelijke behandeling met laxantia wordt vastgelegd.<sup>3</sup>

## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: "Naloxegol OR methylnaltrexone"

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode van tot 25 mei 2017.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten en richtlijnen omtrent opioïde geïnduceerde obstipatie:

NHG, pallialine

### 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

Inclusiecriteria:

- RCTs of systematische review met meta-analyse

Exclusiecriteria:

- Abstracts waarvan de studie niet nader is omschreven in de EPAR.

Indirect vergelijkende studies in aanwezigheid van direct vergelijkende studies



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde 19 publicaties op. Elf publicaties voldeden aan de in- en exclusiecriteria. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 Evidentie

De effectiviteit van naloxegol 12,5 mg en 25 mg/dag ten opzichte van placebo is, over een periode van 12 weken, onderzocht in twee identiek opgezette dubbelblinde, gerandomiseerde, parallel-groep studies (KODIAC-4 en 5)<sup>14</sup>. De studiepopulaties (n=641 en n=696) betroffen patiënten met door opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij behandeling met een stabiele dagdosis opioïden over een periode van  $\geq 4$  weken voor aanvang van de studies, geïndiceerd voor chronische niet-maligne pijn (zie tabel S1 voor de studieopzet).

Bij randomisatie vond stratificatie plaats voor 'laxans responder status'. Een inadequate laxans responder (LIR) werd als volgt gedefinieerd: persisterende OIC bij gebruik  $\geq 1$  laxans klasse voor  $\geq 4$  dagen in de voorafgaande 2 weken +  $\geq 1$  matig-ernstig tot zeer ernstige symptomen bij studie aanvang.

De primaire uitkomstmaat bedroeg de proportie responders (3 'rescue-free bowel movements' [RFBMs]/week + toename met  $\geq 1$  RFBMs/week t.o.v. studie aanvang voor minstens 9 van de 12 weken en minstens 3 van de 4 laatste behandelweken). Een RFBM is gedefinieerd als een defecatie zonder dat er binnen 24 uur van de defecatie bisacodyl is ingenomen. Aangezien 25mg/dag de aanbevolen dagdosering is, worden alleen de resultaten uit deze behandelarmen besproken. In de naloxegol 25mg/dag armen volbrachten 82% (KODIAC-4) tot 80% (KODIAC-5) van de patiënten de studie, en respectievelijk 79% en 74% in de placebo groepen.<sup>14,15</sup>

De effectiviteit/werkzaamheid van methylnaltrexon in een subcutane injectie (12 mg of 0,15-0,30 mg/kg/lichaamsgewicht per dag of om de dag) ten opzichte van placebo, eventueel toegevoegd aan het gebruikelijke laxans regime, is onderzocht in 4 dubbelblinde, gerandomiseerde, parallel-groep studies.<sup>16-19</sup>

De studiepopulaties betroffen patiënten met door opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) op een stabiele dagdosis opioïden (over een periode  $\geq 2$  weken voor aanvang studie) geïndiceerd ofwel voor chronische niet-maligne pijn<sup>16</sup> ofwel voor pijn t.g.v. gevorderde ziekte in de palliatieve fase waarbij de levensverwachting  $\geq 1$  maand bedroeg<sup>17-19</sup>. De dubbelblinde studie duur betrof 1 dag<sup>19</sup>, 2 weken<sup>18</sup>, of 4 weken<sup>16,17</sup>, met een open-label fase van respectievelijk 16 weken<sup>19</sup>, 12 weken<sup>18</sup>, 8 weken<sup>16,20</sup>, en 10 weken<sup>17</sup>. De primaire uitkomstmaat in alle studies bedroeg de proportie patiënten met een RFBM binnen 4 uur na toediening van de 1<sup>e</sup> studiedosering (bisacodyl was niet toegestaan binnen 4 uur om een defecatie aan te merken als RFBM). Zie tabel S1 voor een uiteenzetting van de studieopzet van de verschillende studies.

Er zijn geen direct vergelijkende studies tussen naloxegol en methylnaltrexon. Derhalve is een indirecte vergelijking onderzocht.



### Vergelijking patiënt karakteristieken bij studie aanvang

De geïncludeerde studies verschillen m.b.t. de patiënt karakteristieken bij aanvang (Tabel 1), met name voor de gemiddelde/mediane dosering opioïden (mediaan 85 tot 207 mg/dag morfine equivalenten), de duur van gebruik van opioïden / duur OIC (van onbekend maar minstens 3 dagen naar 76 maanden), en inherent aan de studieopzetten de indicatie waarvoor opioïden werden voorgeschreven (chronische niet-maligne pijn, of pijn tgv ernstige ziekte in de palliatieve fase). Het gemiddelde aantal defecaties / week in de 2 weken voor studie aanvang is echter vergelijkbaar tussen de studies.

Alhoewel alle geïncludeerde studies populaties betreffen waarbinnen een zeer groot deel behandeld werd met laxantia (82% - 100%), is er alleen in de naloxegol studies een definitie van 'laxans refractaire OIC' gemaakt en is in de andere studies niet bekend welke proportie patiënten ondanks laxans gebruik last bleef houden van matig-ernstige tot zeer ernstige constipatie symptomen en welke/hoeveel klassen laxantia zij toegediend kregen.

### Proportie responders

In de naloxegol studies was de proportie responders de primaire uitkomstmaat. Een significant grotere proportie patiënten werd geclassificeerd als 'responder' in de naloxegol 25mg/dag groepen (KODIAC-4/5: 44%/40%) ten opzichte van de placebo groepen (29% in beide studies)<sup>14</sup> (Tabel 2). Dit effect komt neer op een relatief risico tussen 1,4 en 1,5 en een 'number needed to treat' van 6 tot 9 patiënten.

Dit effect bleek tevens significant en nagenoeg gelijk in de uit de KODIAC-4 en 5 gepoolde, vooraf gespecificeerde en bij randomisatie gestratificeerde, 'laxans refractaire OIC' (LIR) subgroepen.

De proportie responders in de naloxegol 25 mg LIR groep betrof 48%, ten opzichte van 30% in de LIR placebo groep (relatief risico 1,6) (Tabel 2).<sup>15,21</sup>

Ook de gepoolde subgroep (post-hoc) analyse binnen patiënten die niet reageerden op  $\geq 2$  laxans klassen binnen 2 weken waarbij zij matig-ernstige tot ernstige symptomen bleven houden (2xLIR), liet een significant en nagenoeg gelijk effect van naloxegol 25 mg zien (25 mg naloxegol: 44%, 2xLIR placebo: 30,0%, relatief risico: 1,5).<sup>15,21</sup>

Geen van de methylnaltrexon studies heeft dit eindpunt onderzocht als primaire uitkomstmaat. In de EPAR is het effect van methylnaltrexon s.c. 12 mg per dag en om de dag binnen patiënten met chronische niet-maligne pijn volgens een soortgelijke responder definitie uiteengezet (3 RFBMs/week + toename met  $\geq 1$  RFBMs/week t.o.v. studie aanvang voor minstens 3 van de 4 behandelweken). Een significant grotere proportie patiënten werd geclassificeerd als 'responder' in de methylnaltrexon 12 mg per dag en om de dag groepen (46% en 40%) ten opzichte van de placebo groepen (26% in beide studies), wat neerkomt op een relatief risico van 1,5-1,8 (Tabel 2).<sup>22</sup>

### Proportie patiënten met 'rescue-free bowel movement' (RFBM) $\leq 4$ uur na 1<sup>e</sup> dosis

Alle methylnaltrexon s.c. studies hanteren de proportie patiënten met een RFBM (defecatie zonder gebruik van bisacodyl in de 4 uren daarvoor) binnen een periode van 4 uur na inname van de 1<sup>e</sup> dosis studiemedicatie als primaire uitkomstmaat (Tabel 2). Dit varieert van 33% - 70% in de methylnaltrexon groepen, en van 10% - 18% in de placebo groepen).<sup>16-19</sup> Het relatieve effect is vergelijkbaar tussen de

studies (RR tussen 3,3 en 4,4). De naloxegol studies rapporteren deze uitkomstmaat niet.

Proportie patiënten met 'rescue-free bowel movement' (RFBM) ≤ 24 uur na 1<sup>e</sup> dosis

De proportie patiënten met een RFBM binnen 24 uur na inname van de 1<sup>e</sup> dosis varieert van 46 – 68% in de methylnaltrexon s.c. groepen en van 25 – 27% in de bijbehorende placebo groepen (relatief risico variërend van 1,8 tot 2,5) (Tabel 2). In de naloxegol studies betreft dit respectievelijk 61 – 70% in de naloxegol 25 mg groepen en 37% in de placebo groepen (relatief risico variërend van 1,6 tot 1,9) (Tabel 2).

Symptomen, middels PAC-SYM, verandering t.o.v. studie aanvang

Het verschil in afname op de Patient Assessment of Constipation Symptoms (PAC-SYM) score t.o.v. placebo is onderzocht in de naloxegol studies<sup>15,21</sup>, en in de methylnaltrexon s.c. 12 mg/dag of om de dag studie binnen patiënten met chronische niet-maligne pijn<sup>16</sup> (zie Tabel 2).

Het verschil t.o.v. placebo in de afname op de overall PAC-SYM score betreft tussen -0,15 en -0,25 punten in de methylnaltrexon studie, en is gerapporteerd voor de LIR subgroepen binnen de naloxegol studies; -0,26 punten. De EPAR van naloxegol vermeldt dat er binnen de totale studiepopulatie in de naloxegol studies verbeteringen waren in de rectale en stoelgang domeinen na 12 weken behandelen ( $p < 0,001$ ).<sup>15</sup>

In beide studies werd het grootste verschil in effect geobserveerd op de stoelgang symptomen (methylnaltrexon 12 mg s.c. om de dag -0,26; per dag -0,33, naloxegol 25mg/dag: -0,38, en in de naloxegol LIR subgroep: -0,41). Tevens was er in beide studies (nagenoeg) geen effect t.o.v. placebo op abdominale symptomen.<sup>15,21</sup>

<b>Tabel 1: Baselinekarakteristieken</b>									
	<b>Naloxegol</b>			<b>Methylnaltrexon</b>					
	KODIAC 4 Naloxegol 25mg (n=214) <sup>14,21</sup>	KODIAC 5 Naloxegol 25mg (n=232) <sup>14,21</sup>	KODIAC-4/5 <u>LIR subgroep</u> , naloxegol 25mg (n=241) <sup>15,21</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg QD (n=150) <sup>16</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg QAD (n=148) <sup>16</sup>	Bull 2015 MTNX s.c. 12 QAD (n=116) <sup>17</sup>	Thomas 2008 MTNX s.c. 0,15- 0,30 mg/kg/ gewicht (n=62) <sup>18</sup>	Slatkin 2009 MTNX s.c. 0,15 mg/kg/ gewicht (n=47) <sup>19</sup>	Slatkin 2009 MNTX s.c. 0,30 mg/kg/ Gewicht (n=55) <sup>19</sup>
Vrouw, n (%)	55	63	62	62	57	48	57	44	45
Leeftijd (gem), jaar	52,2	51,9	53,4	48,0	48,6	65,3	72 (mediaan)	66	65
Gebruik van ≥ 1 laxans klasse, <6 mnd, %	86,4	81,5	100	88	88	92	100	96	93
Gebruik van ≥ 2 laxans klassen, < 2 weken, %	23	22	37	-	-	-	50	50	50
Laxans refractaire OIC* (LIR), %	54,7	53,4	100	-	-	-	-	-	-
Laxans refractaire OIC (2xLIR), %**	23	17	37	-	-	-	-	-	-
Duur gebruik opioïden, maanden, gem (SD)	44,5 (47,8)	40,9 (41,6)	41,3	76 (60)***	76 (74)***	75 (153)***	-(minimaal 2 weken)	-(minimaal 3 dagen)	-(minimaal 3 dagen)
Opioïde dosering, mg morfine-eq/dag, gem (SD)	143 (150)	136 (134)	149 (148)	214 (156)	225 (205)	369 (657)	417 (787)	-	-
mediaan [IQR range]	90 [45 – 191]	85 [45 – 180]	- -	161 [46-831]	155 [7-1334]	180 [5 – 4427]	150 [9 –4160]	207 [10-12,256]	188 [12 –33,120]

<b>Tabel 1: Baselinekarakteristieken</b>									
	<b>Naloxegol</b>			<b>Methylnaltrexon</b>					
	KODIAC 4 Naloxegol 25mg (n=214) <sup>14,21</sup>	KODIAC 5 Naloxegol 25mg (n=232) <sup>14,21</sup>	KODIAC-4/5 <u>LIR subgroep</u> naloxegol 25mg (n=241) <sup>15,21</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg QD (n=150) <sup>16</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg QAD (n=148) <sup>16</sup>	Bull 2015 MTNX s.c. 12 QAD (n=116) <sup>17</sup>	Thomas 2008 MTNX s.c. 0,15- 0,30 mg/kg/ gewicht (n=62) <sup>18</sup>	Slatkin 2009 MTNX s.c. 0,15 mg/kg/ gewicht (n=47) <sup>19</sup>	Slatkin 2009 MNTX s.c. 0,30 mg/kg/ Gewicht (n=55) <sup>19</sup>
Indicatie opioïden , %									
Chronische niet-maligne pijn	100	100	100	100	100	31,9	41	21	18
Rugpijn	51,4	56,0	56,0	64	56	-	-	-	-
Artritis	10,3	11,6	10,8	9,3	9,5	-	-	-	-
Overig	38,3	32,4	33,2	26,7	34,4	-	41	21	18
Maligne pijn	0	0	0	0	0	68,1	59	79	82
Palliatieve fase	0	0	0	0	0	100	100	100	100
SBMs per week, gem (SD)	1,3 ± 1,1	1,3 ± 0,9	1,2 ± 0,9	1,0 ± 0,8	0,9 ± 0,7	1,7 ± 0,9	-	-	-
	<p>Afkortingen: gem; gemiddeld, SD; standaarddeviatie, n; aantal, OIC; opioïde geïnduceerde constipatie; SBM; defecatie                      *Inadequate respons gedefinieerd als onvoldoende respons op laxantia in 1 of meerdere therapeutische klassen voor minstens 4 dagen binnen 2 weken voor screening en hadden matig-ernstige, ernstige of zeer ernstige klachten op 1 of meer van de 4 domeinen uit de stoel symptoms vragenlijst                      ** Inadequate respons gedefinieerd als onvoldoende respons op laxantia in minstens 2 therapeutische klassen voor minstens 4 dagen binnen 2 weken screening fase of onvoldoende respons op toevoeging van minstens 1 laxans uit een andere klasse gedurende 6 maanden voor                      *** Duur van opioïde geïnduceerde constipatie voor run-in fase</p>								



Tabel 2: Gunstige effecten van naloxegol indirect vergeleken met methylnaltrexon s.c. bij patiënten met OIC

	Naloxegol			Methylnaltrexon s.c.					
	KODIAC 4 Naloxegol 25mg (n=214) <sup>14,15,21</sup>	KODIAC 5 Naloxegol 25mg (n=232) <sup>14,15,21</sup>	KODIAC-4/5 <u>LIR</u> <u>subgroep**</u> , naloxegol 25mg (n=241) <sup>15,21</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg/dag (n=150) <sup>16</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg/om de dag (n=148) <sup>16</sup>	Bull 2015 MTNX s.c. 12 QAD (n=116) <sup>17</sup>	Thomas 2008 MTNX s.c. 0,15- 0,30 mg/kg/ gewicht (n=63) <sup>18</sup>	Slatkin 2009 MTNX s.c. 0,15 mg/kg/ gewicht (n=47) <sup>19</sup>	Slatkin 2009 MNTX s.c. 0,30 mg/kg/ Gewicht (n=55) <sup>19</sup>
<u>Studieduur</u>	12 weken	12 weken	12 weken	4 weken	4 weken	2 weken	2 weken	1 dag	1 dag
<u>Responder, %*</u>									
Interventie	<b>44</b>	<b>40</b>	<b>48</b>	46	40	-	-	-	-
PBO	<b>29</b>	<b>29</b>	<b>30</b>	26	26	-	-	-	-
Vershil t.o.v. PBO, RR (95% BI)	<b>1,5 (1,2-2,0)</b>	<b>1,4 (1,1-1,7)</b>	<b>1,6 (1,3-2,0)</b>	1,8 (1,3-2,4)	1,5 (1,1-2,1)	-	-	-	-
<u>Patiënten met RFBM ≤ 4 uur na 1e inname, %</u>									
Interventie (SD)	-	-	-	<b>33</b>	<b>35</b>	<b>70</b>	<b>48</b>	<b>62</b>	<b>58</b>
PBO (SD)	-	-	-	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>18</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>14</b>
Vershil t.o.v. PBO, RR (95% BI)	-	-	-	<b>3,3 (2,0-5,6)</b>	<b>3,3 (2,0-5,6)</b>	<b>4,0 (2,6-6,0)</b>	<b>3,1 (1,7-5,70)</b>	<b>4,4 (2,2-9,0)</b>	<b>4,4 (2,2-9,0)</b>
<u>Patiënten met RFBM ≤ 24 uur na 1e inname, %</u>									
Interventie	70	61	67	46	46	-	-	68 (BI:55-81)	64 (BI:51-76)
PBO	37	37	36	25	25	-	-	27 (BI:15-39)	27 (BI:15-39)
Vershil t.o.v. PBO, RR (95% BI)	1,9 (1,6-2,3)	1,7 (1,4-2,0)	1,8 (n.r.)	1,8 (n.r.)	1,8 (n.r.)	-	-	2,5 (n.r.)	2,4 (n.r.)

	Naloxegol			Methylnaltrexon s.c.					
	KODIAC 4 Naloxegol 25mg (n=214) <sup>14,15,21</sup>	KODIAC 5 Naloxegol 25mg (n=232) <sup>14,15,21</sup>	KODIAC-4/5 <u>LIR</u> <u>subgroep**</u> , naloxegol 25mg (n=241) <sup>15,21</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg/dag (n=150) <sup>16</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg/om de dag (n=148) <sup>16</sup>	Bull 2015 MTNX s.c. 12 QAD (n=116) <sup>17</sup>	Thomas 2008 MTNX s.c. 0,15- 0,30 mg/kg/ gewicht (n=63) <sup>18</sup>	Slatkin 2009 MTNX s.c. 0,15 mg/kg/ gewicht (n=47) <sup>19</sup>	Slatkin 2009 MNTX s.c. 0,30 mg/kg/ Gewicht (n=55) <sup>19</sup>
<u>Studieduur</u>	12 weken	12 weken	12 weken	4 weken	4 weken	2 weken	2 weken	1 dag	1 dag
<u>PAC-SYM – global, verschil t.o.v. baseline</u>									
Interventie	n.p.	n.p.	-0,82	-0,62	-0,52 -0,37	-	-	-	-
PBO	n.p.	n.p.	-0,56	-0,37	-0,15 (-0,29; -0,01)	-	-	-	-
Vershil t.o.v. PBO	n.p.	n.p.	-0,26 (-0,39; -0,12)	-0,25 (-0,39; -0,10)		-	-	-	-
<u>Abdominale symptomen</u>									
Interventie	n.p.	n.p.	-0,69	-0,47	-0,35	-	-	-	-
PBO	n.p.	n.p.	-0,62	-0,35	-0,35	-	-	-	-
Vershil t.o.v. PBO	n.p.	n.p.	-0,07 (-0,22; 0,09)	-0,12 (-0,27; -0,04)	0,00 (-0,15; 0,15)	-	-	-	-
<u>Rectale symptomen</u>									
Interventie	n.p.	n.p.	-0,71	-0,56	-0,46	-	-	-	-
PBO	n.p.	n.p.	-0,41	-0,30	-0,30	-	-	-	-
Vershil t.o.v. PBO	n.p.	n.p.	-0,30 (-0,43; -0,16)	-0,26 (-0,42; -0,01)	-0,16 (-0,32; 0,00)	-	-	-	-

	Naloxegol			Methylnaltrexon s.c.					
	KODIAC 4 Naloxegol 25mg (n=214) <sup>14,15,21</sup>	KODIAC 5 Naloxegol 25mg (n=232) <sup>14,15,21</sup>	KODIAC-4/5 <u>LIR</u> <u>subgroep**</u> , naloxegol 25mg (n=241) <sup>15,21</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg/dag (n=150) <sup>16</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg/om de dag (n=148) <sup>16</sup>	Bull 2015 MTNX s.c. 12 QAD (n=116) <sup>17</sup>	Thomas 2008 MTNX s.c. 0,15- 0,30 mg/kg/ gewicht (n=63) <sup>18</sup>	Slatkin 2009 MTNX s.c. 0,15 mg/kg/ gewicht (n=47) <sup>19</sup>	Slatkin 2009 MNTX s.c. 0,30 mg/kg/ Gewicht (n=55) <sup>19</sup>
<u>Studieduur</u>	12 weken	12 weken	12 weken	4 weken	4 weken	2 weken	2 weken	1 dag	1 dag
<u>Stoelgang symptomen</u>									
Interventie	n.p.	n.p.	-1,03	-0,76	-0,69	-	-	-	-
PBO	n.p.	n.p.	-0,63	-0,43	-0,43	-	-	-	-
Vershil t.o.v. PBO	n.p.	-0,38 (p<0,001)	-0,41 (-0,58; -0,23)	-0,33 (-0,51; -0,14)	-0,26 (-0,45; -0,07)	-	-	-	-

Afkortingen: gem; gemiddeld, SD; standaarddeviatie, BI; betrouwbaarheidsinterval, n; aantal, n.p; niet gepubliceerd, OIC; opioïde geïnduceerde constipatie.

Vetgedrukte resultaten zijn de resultaten op de primaire uitkomstmaten.

\*Gedefinieerd als  $\geq 3$  RFSMs + toename van  $\geq 1$  RFSM t.o.v. aanvang studie, voor  $\geq 9$  van de 12 weken, en 3 van de 4 laatste weken follow-up<sup>14</sup> in de naloxegol studies, of  $\geq 3$  RFSMs + toename van  $\geq 1$  RFSM t.o.v. aanvang studie, voor  $\geq 3$  van de 4 weken follow-up (methylnaltrexon s.c. studie<sup>16,22</sup>).

\*\* Gedefinieerd als persisterende OIC bij gebruik  $\geq 1$  laxans klasse voor  $\geq 4$  dagen in de voorafgaande 2 weken +  $\geq 1$  matig-ernstig tot zeer ernstige symptomen bij studie aanvang.





### 3.2.2 *Discussie*

#### Effect op de proportie 'responders'

Over een periode van 12 weken resulteerde behandeling met naloxegol 25mg/dag in een significant hogere proportie 'responders' (40-44%) ten opzichte van placebo (29%) (RR 1,4 – 1,5), resulterend in een 'number needed to treat' tussen de 6 en 9 patiënten.

De methylnaltrexon studies rapporteren niet de proportie responders maar de proportie patiënten met een RFBM (defecatie) binnen 4 uur na inname van de 1<sup>e</sup> dosis als primaire uitkomstmaat. De uitkomstmaat 'responder' is klinisch relevanter omdat het zowel de magnitude als de duur van het effect in ogenschouw neemt, passend bij een chronische conditie. De naloxegol studies kennen een laag risico op bias.

Slechts voor één methylnaltrexon studie, tevens binnen een populatie met chronische niet-maligne pijn en waarbinnen eenzelfde definitie voor door opioïden geïnduceerde constipatie werd gebruikt en waarbij de dosering opioïden constant bleef gedurende follow-up, worden resultaten voor de uitkomstmaat 'responders' vermeld (12 mg/dag: 46%, 12 mg/om de dag: 40%, placebo: 26%; RR: 1,6).<sup>22</sup> Deze resultaten zijn overeenkomstig met de resultaten uit de naloxegol studies. Opgemerkt wordt dat er een verschil in follow-up bestaat tussen deze studie en de naloxegol studies (12 weken versus 4 weken), en tevens was de classificatie van een 'responder' strenger in de naloxegol studies dan in de methylnaltrexon studie (naloxegol studies: noodtoediening van bisacodyl niet toegestaan binnen 24 uur van een defecatie om meegenomen te worden binnen de definitie voor 'responder'; in de methylnaltrexon studie betrof dit 4 uren).

Binnen de naloxegol studies was het effect van naloxegol 25mg/dag op de proportie 'responders' echter constant over de follow-up periode, waarbij het relatieve risico tevens significant was na 4 weken in de KODIAC-4 en 5 studies en respectievelijk tussen 1,3 en 1,7 bedroeg.<sup>15</sup> Daarnaast zal een strengere definitie voor een 'responder' binnen de naloxegol studies mogelijk een onderschatting van het absolute effect van naloxegol veroorzaken t.o.v. de methylnaltrexon s.c. studie. Tot slot was er een verschil in de gemiddelde dagdosering opioïden tussen de studies ( $\pm 140$  mg/dag versus  $\pm 220$  mg/dag). Subgroep analyses suggereren echter dat de opioïde dosering geen invloed heeft op de proportie responders bij behandeling met naloxegol (proportie responders bij  $< 200$  mg morfine equivalenten/dag: 41,1%, versus  $\geq 200$  mg morfine equivalenten /dag: 44,9%).

#### Definitie laxans refractair

De naloxegol studies hanteerden een vooraf gespecificeerde definitie voor patiënten die laxans refractair waren: persisterende OIC bij gebruik  $\geq 1$  laxans klasse voor  $\geq 4$  dagen in de voorafgaande 2 weken +  $\geq 1$  matig-ernstig tot zeer ernstige symptomen bij studie aanvang (LIR). Hiervoor werd gestratificeerd bij randomisatie. Tevens is het effect van naloxegol onderzocht in een post-hoc analyse binnen een populatie die binnen deze periode niet op minstens 2 laxantia reageerden (2xLIR). Een definitie voor 'laxans refractair' ontbreekt in de methylnaltrexon studies, maar een zeer groot deel ontving minstens 1 laxans in de periode voor studie aanvang. Het effect op de proportie responders werd in de naloxegol studies echter niet beïnvloedt door de definitie van 'laxans refractair'. De proportie responders in de LIR naloxegol 25mg/dag groep en LIR placebo groep betrof respectievelijk 48% en 30% (RR 1,6).

De proportie responders in de 2xLIR naloxegol 25mg/dag groep en 2xLIR placebo groep betrof 44% en 30% (RR 1,5, 95% BI: 1,01;2,2).<sup>15</sup>

De 2xLIR en waarschijnlijk ook de LIR populatie komen volgens de Nederlandse

richtlijnen in aanmerking voor een opioïdreceptorantagonist zoals naloxegol of methylnaltrexon s.c. In de vooraf gespecificeerde LIR populatie, waarvoor werd gestratificeerd bij randomisatie en waarop de power van de studie berekend was, gebruikte 37% van de patiënten twee of meer laxantia klassen in de 2 weken voor studie aanvang waarbij de klachten matig-ernstig tot ernstig bleven. Het is onbekend of, en welke proportie patiënten > 2 weken voor studie aanvang een eerste laxans klasse kregen en vervolgens overstapten op een 2e laxans klasse in de 2 weken voor aanvang van de studie.

Voor naloxegol zijn er derhalve specifieke gegevens beschikbaar voor de (relatieve) effectiviteit binnen een populatie die gedocumenteerd niet voldoende reageerden op minstens 1 laxans klasse, verkregen uit een gerandomiseerde parallel groep studie. Deze gegevens ontbreken voor behandeling met methylnaltrexon.

#### Effect op symptomen

In zowel de naloxegol studies als in de methylnaltrexon studie (binnen patiënten met chronische niet-maligne pijn) nam de PAC-SYM score met een grotere hoeveelheid af in de interventie groepen dan in de placebo groepen.<sup>15</sup> In beide studies werd het grootste verschil in effect geobserveerd op de stoelgang symptomen en was er (nagenoeg) geen effect t.o.v. placebo op abdominale symptomen.

De absolute afname op de PAC-SYM score in zowel de interventie als de placebo groepen was numeriek groter in de naloxegol studies dan in de methylnaltrexon studie. De populaties moesten echter in alle studies symptomatisch zijn, bepaald aan de hand van het hebben van  $\geq 1$  symptomen (harde of klonterige ontlasting, inspanning tijdens defecatie, gevoel van incomplete lediging). Mogelijk bestond er wel een verschil in PAC-SYM scores bij aanvang tussen de studies, maar deze waarden zijn niet gepubliceerd voor de naloxegol studies wat een vergelijking belemmerd. Het relatieve effect t.o.v. placebo was echter vergelijkbaar tussen de studies.

#### Extrapolatie naar pijn t.g.v. ernstige gevorderde (maligne) ziekte, in palliatieve fase

Het effect van naloxegol is bestudeerd binnen een populatie patiënten met chronische niet-maligne pijn. De geregistreerde indicatie omvat echter ook patiënten met pijn t.g.v. ernstige gevorderde (maligne) ziekte, in de palliatieve fase. De fabrikant heeft een grote internationale studie opgezet om het effect van naloxegol binnen deze populatie te onderzoeken, maar heeft de studie moeten staken vanwege persisterende inclusieproblemen. De EMA heeft het effect van naloxegol wel geëxtrapolerd naar deze populatie omdat er geen aanwijzingen zijn dat de opioïde receptor farmacologie, het aantal opioïde receptoren en de locatie daarvan afwijken voor patiënten met ernstige gevorderde (maligne) ziekte, oftewel de aard van de ziekte heeft een onwaarschijnlijke invloed op de effectiviteit van opioïde receptorantagonisten, en daarnaast rapporteerde de EMA dat zij een orale toedieningsvorm van een  $\mu$ -opioïden receptorantagonist niet wilden onthouden voor deze populatie.<sup>15</sup>

De methylnaltrexon studies binnen populaties met ernstige gevorderde palliatieve ziekte verschillen, naast de aard van de ziekte waarvoor opioïden zijn geïndiceerd, op een aantal punten met de naloxegol en methylnaltrexon studie binnen patiënten met chronische niet-maligne pijn. De definitie van OIC was anders, waarbij het hebben van één of meer stoelgang symptomen geen deel uitmaakte van de inclusiecriteria in de studies binnen een populatie in de palliatieve fase (definitie: < 3 defecaties/week + geen defecatie in 24-48 uur voor start studie), daarnaast was de gemiddelde/mediane dagdosering opioïden hoger, en werd methylnaltrexon toegevoegd aan het gebruikelijke laxansschema i.p.v. dat werd gestopt met dit

laxansschema.

Onderstaande argumenten bieden echter voldoende aanwijzingen om het effect van naloxegol binnen een populatie met chronische niet-maligne ziekte te kunnen extrapoleren naar een populatie met ernstige gevorderde ziekte, eventueel in de palliatieve fase.

1. Wanneer het absolute effect in de placebo groepen van de methylnaltrexon studies voor de uitkomstmaat 'proportie patiënten met een defecatie binnen 24 uur na de 1<sup>e</sup> inname' wordt vergeleken tussen de studie met een populatie met chronische niet-maligne ziekte<sup>16</sup>, en de studie binnen een populatie met ernstige gevorderde palliatieve (maligne) ziekte<sup>19</sup>, wordt een vergelijkbare proportie gezien (25% versus 27%; met de opmerking dat er sprake is van brede betrouwbaarheidsintervallen). Het verschil in definitie van OIC tussen de studies met de verschillende populaties lijkt hier dus niet van (grote) invloed.
2. Daarnaast vallen de puntschattingen voor het eindpunt 'proportie patiënten met een defecatie binnen 4 uur na de 1<sup>e</sup> inname' binnen de betrouwbaarheidsintervallen van de relatieve risico's wanneer deze worden vergeleken tussen de methylnaltrexon s.c. studies met de verschillende populaties (minimale RR: 3,1 [95% BI: 1,7-5,7], maximale RR: 4,4 [95% BI: 2,2-9,0], Tabel 2). Een tweetal meta-analyses<sup>24,25</sup> hebben het relatieve effect van methylnaltrexon s.c. op dit eindpunt onderzocht; de gepoolde RR betrof 3,74 (95% BI: 2,9-4,9), waarbij geen sprake was van significante heterogeniteit tussen de studies met de verschillende populaties (maligne en niet-maligne ziekte). Een post-hoc analyse met gepoolde data uit 2 studies voor het effect van methylnaltrexon s.c. op het eindpunt 'RFBM < 4 uur na 1<sup>e</sup> inname', liet zien dat het effect overeenkomt tussen de populatie met een maligniteit en palliatieve niet-maligne ziekte (methylnaltrexon 15mg/kg/dag: respectievelijk 55,4% en 51,4%; placebo: respectievelijk 15,5% en 12,8%).<sup>26</sup>
3. Patiënten met een palliatieve ziekte ontvingen een hogere dosering opioïden (mediaan 150-207mg morfine-equivalenten/dag) dan de populaties behandeld met naloxegol/methylnaltrexon met chronische niet-maligne ziekte (mediaan 85-161 mg/dag). Zoals reeds vermeld werd het effect van naloxegol 25 mg/dag op de proportie responders niet beïnvloedt door de dagdosering opioïden bij aanvang van de studie (<200 versus ≥ 200 mg morfine-equivalenten/dag). Dit werd tevens geobserveerd voor behandeling met methylnaltrexon s.c. op het eindpunt defecatie binnen 4 uur na 1<sup>e</sup> inname (<150 versus ≥ 150 mg morfine-equivalenten/dag).<sup>22,26</sup>

### 3.2.3

#### *Conclusie*

Naloxegol (25mg/dag) en methylnaltrexon s.c. (8-12 mg/dag/om de dag) zijn significant effectiever in het verbeteren van het aantal defecaties/week (de proportie responders), de tijd tot een defecatie, en het verminderen van rectale/stoelgang symptomen ten opzichte van placebo bij de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij patiënten met chronische niet-maligne pijn. De effecten zijn gelijkwaardig. Er zijn voldoende aanwijzingen om de gelijkwaardige effecten van naloxegol en methylnaltrexon te kunnen extrapoleren naar een populatie met pijn t.g.v. gevorderde (maligne) ziekte in de palliatieve fase. Concluderend komen de gunstige effecten van naloxegol (25 mg/dag) overeen met die van methylnaltrexon s.c. (8-12mg/dag/om de dag).

### 3.3 Ongunstige effecten

#### 3.3.1 Evidentie

##### Meest frequente ongunstige effecten

De meest frequente (zeer vaak) ongunstige effecten die optreden bij behandeling met naloxegol en methylnaltrexon s.c. zijn abdominale pijn, diarree, en misselijkheid, welke als mild tot matig worden geclassificeerd. Daarnaast komen reacties op de injectieplaats bij gebruik van methylnaltrexon s.c. vaak voor.<sup>12,13</sup>

In de KODIAC-4 en 5 studies was, binnen de populatie met chronische niet-maligne pijn en over een periode van 12 weken, de frequentie van de meest vaak voorkomende ongunstige effecten in de naloxegol 25 mg/dag groep en placebo groep als volgt: abdominale pijn (13-16% versus 3-8%), diarree (6-10% versus 4-5%) misselijkheid (8-12% versus 4-6%) (Tabel 3).<sup>14</sup>

In de methylnaltrexon s.c. studies binnen patiënten met palliatieve ziekte en over een geblindeerde studieperiode tussen 1 dag en 2 weken, betrof de frequentie van deze, tevens meest vaak voorkomende ongunstige effecten in de methylnaltrexon s.c. en placebo groepen als volgt; abdominale pijn (17- 38% versus 4 - 17%), diarree (6 - 8% versus 4 - 13%), misselijkheid (4-11% versus 2 -16%). (Tabel 3).<sup>17-19,26</sup>

Bij stratificatie voor opioïde dosering (< 150 versus ≥ 150 mg morfine equivalenten/dag) bleek de incidentie voor abdominale pijn hoger bij een hogere dosering opioïden (<150 versus ≥150 mg/dag: methylnaltrexon 21% versus 33%; placebo: 9% versus 11%).<sup>26</sup>

In de methylnaltrexon studie binnen patiënten met chronische niet-maligne pijn, over een periode van 4 weken, betrof de frequentie van deze, tevens meest vaak voorkomende ongunstige effecten, in de methylnaltrexon en placebo groepen als volgt: abdominale pijn (12 mg/om de dag: 16%, 12mg/dag: 19%, placebo: 4%), diarree (12 mg/om de dag: 6%, 12 mg/dag: 12%, placebo: 4%), misselijkheid (12mg/om de dag: 9%, 12mg/dag: 12%, placebo: 6%). Er is geen stratificatie uitgevoerd voor opioïde dosering bij aanvang van de studie (Tabel 3) [16].

##### Ernstige ongunstige effecten

In totaal rapporteerde 3% van de patiënten in de naloxegol 25mg/dag armen een ernstig ongunstig effect, in vergelijking tot 5-6% in de placebo groepen (RR 0,6 tot 0,7; Tabel 3).

In de methylnaltrexon studies binnen patiënten met palliatieve ziekte, over een periode van maximaal 2 weken, betrof de proportie patiënten met een ernstig ongunstig effect als volgt: methylnaltrexon: 12 - 17%, placebo: 24 - 28% (RR 0,6, Tabel 3).<sup>17,26</sup>

In de methylnaltrexon studie binnen patiënten met chronische niet-maligne pijn, over een periode van 4 weken, betrof de proportie patiënten met een ernstig ongunstig effect in de methylnaltrexon en placebo armen als volgt: 1-3%, placebo: 1% (RR 0,5 tot 2,7).

De puntschattingen vallen binnen de betrouwbaarheidsintervallen van de relatieve risico's in de studies (Tabel 3).

### Staken met interventie t.g.v. ongunstige effecten

De proportie patiënten dat de behandeling met naloxegol 25 mg/dag binnen 12 weken stakten betrof 10%, en in de placebo groepen betrof dit 5-6% (RR 1,8 tot 2,0).

In de methylnaltrexon studie binnen patiënten met palliatieve ziekte, over een periode van 2 weken, betrof het percentage patiënten dat stakten met de behandeling t.g.v. ongunstige effecten als volgt: methylnaltrexon: 6-10%, placebo: 6-7% (RR 0,9 tot 1,7).

In de methylnaltrexon s.c. studie binnen patiënten met chronische niet-maligne pijn, over een periode van 4 weken, betrof het percentage patiënten dat stakten met de behandeling t.g.v. ongunstige effecten als volgt: 12mg/om de dag: 9%, 12mg/dag: 7%, placebo: 3% (RR 2,7 tot 3,6).

De puntschattingen vallen binnen de betrouwbaarheidsintervallen van de relatieve risico's in de studies (Tabel 3).

### Ongunstige effecten op de langere termijn

In een open-label gerandomiseerde parallel-groep veiligheidsstudie werden geen onverwachte ongunstige effecten geconstateerd tijdens behandeling met naloxegol 25mg/dag over een periode van 52 weken.<sup>27</sup> De meest frequente ongunstige effecten waren abdominale pijn (17,8%), diarree (12,9%), en misselijkheid (9,4%). De meeste gastro-intestinale ongunstige effecten traden op in de eerste 12 weken van de behandeling met naloxegol 25mg/dag en verdwenen gedurende behandeling, of na staken met naloxegol. Abdominale pijn trad in het merendeel van de patiënten op in de eerste behandelweek (59 van de 95 patiënten die abdominale pijn rapporteerden; 62%), waarbij de klachten < 14 dagen aanhielden (55/95: 58%). De meeste gastro-intestinale ongunstige effecten werden aangemerkt als mild of matig.<sup>27</sup>

In totaal trad bij 9,6% van de patiënten een ernstige bijwerking op, ten opzichte van 11,1% in de controle groep die werd behandeld met het gebruikelijke laxansregime. In totaal stakten, over een periode van 52 weken, 10,5% van de patiënten met de behandeling met naloxegol 25 mg/dag t.g.v. ongunstige effecten.

In de open-label extensie studies van methylnaltrexon s.c. (10 weken<sup>17</sup>, 3 maanden<sup>28</sup>) waren de meest frequente ongunstige effecten tevens abdominale pijn (27-30%)<sup>17,18,28</sup>, misselijkheid (14-21%)<sup>17,18,28</sup>, en diarree (16%)<sup>17</sup>. Eén studie rapporteerde de proportie patiënten dat stakten met de behandeling t.g.v. ongunstige effecten over een periode van 3 maanden: 7%.<sup>28</sup>

### Effect op pijn intensiteit / opioïde ontwenningverschijnselen

Het verschil in verandering in pijnscore (schaal 0-10, met 10 als meest erge pijn) is minimaal t.o.v. placebo na 12 weken behandelen met naloxegol 25mg/dag (0 tot 0,1 punt), tot 4 weken behandelen met methylnaltrexon s.c. bij chronische niet-maligne pijn (-0,1 tot -0,2), en tot 2 weken behandelen met methylnaltrexon s.c. bij ernstig gevorderde (maligne) ziekte (-0,3 tot 0,6) (Tabel 3).

In de open-label fase van de Michna 2011 studie (methylnaltrexon s.c. bij chronische niet-maligne pijn) bleef de pijnscore onveranderd t.o.v. studie aanvang (t/m 48 weken: 12mg/dag: -0,1 en 12mg/om de dag: 0,0).<sup>20</sup> Tevens waren de pijnscores stabiel gedurende een periode van 52 weken in een open-label studie met naloxegol 25 mg/dag (gemiddelde verandering van <0,4 ten opzichte van studie aanvang).<sup>27</sup>

Ook was er geen verschil tussen de behandelgroepen in de frequentie / mate van opioïde ontwenningsverschijnselen; het effect was in zowel de naloxegol als de methylnaltrexon studies verwaarloosbaar.<sup>20,27</sup>

Tabel 3: Ongunstige effecten van naloxegol indirect vergeleken met methylnaltrexon s.c. bij patiënten met door opioïden geïnduceerde constipatie									
	Naloxegol			Methylnaltrexon s.c.					
	KODIAC 4 Naloxegol 25mg (n=214) <sup>14,15</sup>	KODIAC 5 Naloxegol 25mg (n=232) <sup>14,15</sup>	KODIAC-4/5 <u>LIR</u> <u>subgroep**</u> , naloxegol 25mg (n=241) <sup>15,21</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg QD (n=150) <sup>16</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg QAD (n=148) <sup>16</sup>	Bull 2015 MTNX s.c. 12 QAD (n=116) <sup>17</sup>	Thomas 2008 MTNX s.c. 0,15- 0,30 mg/kg/ gewicht (n=63) <sup>18</sup>	Slatkin 2009 MTNX s.c. 0,15 mg/kg/ gewicht (n=47) <sup>19</sup>	Slatkin 2009 MNTX s.c. 0,30 mg/kg/ Gewicht (n=55) <sup>19</sup>
<u>Studieduur</u>	12 weken	12 weken	12 weken	4 weken	4 weken	2 weken	2 weken	1 dag	1 dag
<b><u>Meest frequent, %</u></b>									
<u>Abdominale pijn</u>									
Interventie	13	19	16	19	16	34	17	28	38
PBO	3	8	6	4	4	17	13	4	4
Vershil t.o.v. PBO, RR (95% BI)	3,8 (1,7-8,6)	2,4 (1,4-4,1)	3,0 (1,7- 5,6)	5,2 (2,2-12,2)	4,2 (1,8-10)	2,0 (1,2-3,3)	1,4 (0,6-3,1)	7,2 (1,7-30)	10 (2,4-40)
<u>Diarree</u>									
Interventie (SD)	9	9	10	6	12	8	6	- (<5)	- (<5)
PBO (SD)	4	4	5	4	4	13	4	- (<5)	- (<5)
Vershil t.o.v. PBO, RR (95% BI)	2,2 (1,0-4,7)	2,1 (1,0-4,3)	2,1 (1,1-4,0)	1,6 (0,6-4,4)	3,1 (1,3-7,7)	0,6 (0,3-1,3)	1,5 (0,3-6,5)	-	-
<u>Misselijkheid</u>									
Interventie	8	9	8	9	12	11	11	4	15
PBO	4	4	3	6	6	16	7	2	2
Vershil t.o.v. PBO, RR (95% BI)	1,6 (0,7-3,4)	1,8 (0,9-3,8)	2,8 (1,2-6,5)	1,4 (0,6-3,1)	1,9 (0,9-3,9)	0,7 (0,4-1,4)	1,6 (0,5-4,7)	2,2 (0,2-24)	7,6 (1,0-58)
<b><u>Ernstig, %</u></b>									
Interventie	3	3	3	3	1	12	17	-	-
PBO	5	5	6	1	1	24	28	-	-
Vershil t.o.v. PBO, RR (95% BI)	0,6 (0,3-1,6)	0,7 (0,3-1,6)	0,6 (0,3-1,4)	2,7 (0,5-14)	0,5 (0,1-6,0)	0,6 (0,3-1,1)	0,6 (0,3-1,2)	-	-



Tabel 3: Ongunstige effecten van naloxegol indirect vergeleken met methylnaltrexon s.c. bij patiënten met door opioïden geïnduceerde constipatie									
	Naloxegol			Methylnaltrexon s.c.					
	KODIAC 4 Naloxegol 25mg (n=214) <sup>14,15</sup>	KODIAC 5 Naloxegol 25mg (n=232) <sup>14,15</sup>	KODIAC-4/5 <u>LIR</u> <u>subgroep**</u> , naloxegol 25mg (n=241) <sup>15,21</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg QD (n=150) <sup>16</sup>	Michna 2011 MTNX s.c. 12mg QAD (n=148) <sup>16</sup>	Bull 2015 MTNX s.c. 12 QAD (n=116) <sup>17</sup>	Thomas 2008 MTNX s.c. 0,15- 0,30 mg/kg/ gewicht (n=63) <sup>18</sup>	Slatkin 2009 MTNX s.c. 0,15 mg/kg/ gewicht (n=47) <sup>19</sup>	Slatkin 2009 MNTX s.c. 0,30 mg/kg/ Gewicht (n=55) <sup>19</sup>
<u>Studieduur</u>	12 weken	12 weken	12 weken	4 weken	4 weken	2 weken	2 weken	1 dag	1 dag
<b>Staken, %</b>									
Interventie	10	10	10	7	9	10	6	-	-
PBO	6	5	5	3	3	6	7	-	-
Vershil t.o.v. PBO, RR (95% BI)	1,8 (0,9-3,6)	2,0 (1,0-3,9)	2,2 (1,1-4,3)	2,7 (0,9-8,4)	3,6 (1,2-11)	1,7 (0,7-4,1)	0,9 (0,3-3,2)	-	-
<b><u>Pijnscore (0-10), verschil t.o.v. baseline</u></b>									
Interventie	-0,2	0	-	-0,2	-0,3	-0,5	-0,1	-	-
PBO	-0,2	-0,1	-	-0,1	-0,1	-0,2	-0,7	-	-
Vershil t.o.v. PBO	0	0,1	-	-0,1	-0,2	-0,3	0,6	-	-

Afkortingen: gem; gemiddeld, SD; standaarddeviatie, BI; betrouwbaarheidsinterval n; aantal, OIC; opioïde geïnduceerde constipatie  
 \*Gedefinieerd als  $\geq 3$  RFSMs + toename van  $\geq 1$  RFSM t.o.v. aanvang studie, voor  $\geq 9$  van de 12 weken, en 3 van de 4 laatste weken follow-up (naloxegol studies), of  $\geq 3$  RFSMs + toename van  $\geq 1$  RFSM t.o.v. aanvang studie, voor  $\geq 3$  van de 4 weken follow-up (methylnaltrexon s.c. studie<sup>17,22</sup>).

### 3.3.2

#### *Discussie*

De meest frequente ongunstige effecten tijdens behandeling met zowel naloxegol als methylnaltrexon s.c. zijn abdominale pijn, misselijkheid, en diarree, wat voor methylnaltrexon s.c. zowel binnen de populatie met chronische niet-maligne ziekte als binnen de populatie met palliatieve ziekte werd geobserveerd.

Tevens werd dit patroon van ongunstige effecten voor zowel naloxegol als methylnaltrexon s.c. tijdens de geblindeerde fases geobserveerd, alsook in de open-label veiligheidsstudies met een follow-up tussen de 12 en 52 weken.

Het relatieve risico voor een ernstig ongunstig effect was niet significant en vergelijkbaar tussen naloxegol binnen een populatie met chronische niet-maligne ziekte, en methylnaltrexon s.c. binnen populaties met chronische niet-maligne ziekte en palliatieve ziekte (RR 0,5 – 2,7).

De proportie patiënten dat de behandeling staakte t.g.v. ongunstige effecten over een periode tot 52 weken was voor naloxegol 10%. Over een periode tot 3 maanden, staakte 7% van de patiënten de behandeling met methylnaltrexon s.c. t.g.v. ongunstige effecten. Zowel methylnaltrexon als naloxegol interfereren niet met de werking van het opioïde (ze beïnvloeden de pijnintensiteit niet, en ze zijn niet geassocieerd met opioïde ontweningsverschijnselen).

Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor naloxegol binnen een populatie met ernstige gevorderde (maligne) ziekte in de palliatieve fase. Deze patiëntengroep presenteert zich met meer comorbiditeiten, met soms een hoger risico op maagdarmp perforatie (door de onderliggende maligniteit van het maagdarmsstelsel), soms een verslechterde bloed hersenbarrière (in geval van een hersentumor), en gebruiken veelal een hogere dosering opioïden dan in de naloxegol KODIAC-4/5 studies. Er zijn argumenten om het gelijkwaardige effect van naloxegol en methylnaltrexon s.c. op ongunstige effecten, zoals geobserveerd bij een populatie met chronische niet-maligne ziekte, te extrapoleren naar een populatie met ernstige gevorderde (palliatieve) ziekte, in lijn met de geregistreerde indicatie van naloxegol voor de totale patiëntenpopulatie.

1. De ongunstige effecten van methylnaltrexon s.c. zijn gelijkwaardig tussen een populatie met pijn t.g.v. een chronische niet-maligne ziekte en pijn t.g.v. gevorderde palliatieve ziekte, wat een aanwijzing geeft dat er ook voor naloxegol geen grote verschillen te verwachten zijn (tevens ook gelijkwaardige ongunstige effecten tussen naloxegol en methylnaltrexon s.c. bij een populatie met chronische niet-maligne pijn).
2. Methylnaltrexon s.c. studies binnen een populatie met palliatieve ziekte, lieten een hogere frequentie van ongunstige effecten zien bij een hogere opioïde dosering. Dit effect werd ook geobserveerd bij stratificatie van het effect van naloxegol op de proportie patiënten met  $\geq 1$  ongunstig effect voor opioïde dosering bij aanvang van de studie (naloxegol 25 mg/dag bij opioïde dosering  $< 200$  mg/dag versus  $\geq 200$  mg/dag: 60% versus 75%; placebo: 49% versus 60%).<sup>15</sup>  
Farmacologische rationale hierachter is dat bij gebruik van een hogere dosering opioïden, het aantal en ook de activiteit van de opioïde receptoren omlaag gaan waardoor de patiënt gevoeliger wordt voor het effect van opioïde receptorantagonisten, wat daardoor een verhoogde incidentie van ongunstige effecten veroorzaakt.<sup>15</sup>
3. Op dit moment loopt een post-autorisatie observationele veiligheidsstudie (PASS) naar het effect van naloxegol binnen een populatie met (maligne)

pijn t.g.v. gevorderde ziekte.<sup>15</sup> In de SmPC van naloxegol wordt gewaarschuwd voor toepassing van naloxegol bij een populatie met maligne pijn vanwege de beperkte ervaring binnen deze patiëntengroep. Er bestaat op dit moment een contra-indicatie voor naloxegol binnen een populatie met kanker én met een verhoogd risico op een gastro-intestinale perforatie. Het effect van een opioïde-receptorantagonist op de darmmotiliteit kan het ontstaan van een maag/darmperforatie mogelijk faciliteren; in de 52 weken open-label studie van naloxegol is echter geen enkel geval van maag/darmperforatie opgetreden.<sup>15</sup>

### 3.3.3

#### *Conclusie*

De ongunstige effecten van naloxegol en methylnaltrexon zijn vergelijkbaar binnen een populatie met chronische niet-maligne pijn. Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor naloxegol binnen een populatie met ernstige gevorderde (maligne) ziekte in de palliatieve fase maar er zijn voldoende argumenten om een extrapolatie te maken naar een populatie met ernstige gevorderde (maligne/palliatieve) ziekte. Er bestaat een contra-indicatie voor naloxegol binnen een populatie met een maligniteit én een verhoogd risico op gastro-intestinale perforatie.

## 3.4

### **Ervaring**

De ervaring met naloxegol is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met naloxegol vergeleken met methylnaltrexon s.c.

	<i>Naloxegol</i>	<i>Methylnaltrexon s.c.</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	x
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		

### 3.4.1

#### *Conclusie*

Naloxegol heeft sinds 2014 marktauthorisatie voor de indicatie OIC bij onvoldoende respons op laxemiddel(en). Methylnaltrexon heeft sinds 2008 marktauthorisatie voor OIC bij onvoldoende respons op laxemiddel(en) binnen een populatie met ernstige gevorderde (maligne) ziekte in de palliatieve fase, en sinds 2015 binnen een populatie met chronische niet-maligne ziekte. In de periode 2011-2015 waren er tussen de 385 en 571 gebruikers van methylnaltrexon s.c. De ervaring met zowel naloxegol als met methylnaltrexon s.c. is beperkt.

## 3.5

### **Toepasbaarheid**

#### *Contra-indicaties*<sup>12,13</sup>

Verschil tussen naloxegol en methylnaltrexon:

-naloxegol heeft een interactie met krachtige CYP3A4-remmers, en gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd.

-naloxegol is gecontra-indiceerd voor patiënten met onderliggende kanker die een verhoogd risico op een gastro-intestinale perforatie hebben vanwege de gebrekkige

ervaring.

*Specifieke groepen* <sup>12,13</sup>

Verskil tussen naloxegol en methylnaltrexon:

-naloxegol kan in een aangepaste aanvangsdosis worden geadviseerd voor patiënten met matig-ernstige of ernstige nierinsufficiëntie (12,5mg/dag).  
Methylnaltrexon wordt afgeraden binnen deze patiëntengroep.

*Interacties* <sup>12,13</sup>

-naloxegol heeft een interactie met krachtige CYP3A4-remmers, en gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd.

*Waarschuwingen en voorzorgen* <sup>13</sup>

-voorzichtigheid met toepassing van naloxegol bij een populatie met maligne pijn vanwege de gebrekkige ervaring.

*Overig*

-

3.5.1 *Conclusie*

De toepasbaarheid van naloxegol is vergelijkbaar met die van methylnaltrexon s.c., maar er bestaat onzekerheid over de toepassing van naloxegol bij een populatie met maligne pijn vanwege de gebrekkige ervaring, waar methylnaltrexon wel onderzocht is.

**3.6 Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van naloxegol is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van naloxegol vergeleken met methylnaltrexon s.c.

	<i>Naloxegol</i> <sup>13</sup>	<i>Methylnaltrexon s.c.</i> <sup>12</sup>
Toedieningswijze	Oraal	subcutaan
Toedieningsfrequentie	1x/dag	1x/dag of 1x/om de dag

3.6.1 *Conclusie*

Het gebruiksgemak van naloxegol lijkt groter dan die van methylnaltrexon door het verschil in toedieningswijze (oraal versus subcutane injectie). Er is echter niet aangetoond dat dit verschil in gebruiksgemak leidt tot een klinisch relevant verschil in effect op gunstige en/of ongunstige effecten.

**3.7 Eindconclusie therapeutische waarde**

Naloxegol (25mg/dag) en methylnaltrexon s.c. (8-12 mg/dag/om de dag) zijn significant effectiever in het verbeteren van het aantal defecaties/week, de tijd tot een defecatie, en het verminderen van rectale/stoelgang symptomen ten opzichte van placebo bij de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij patiënten met chronische niet-maligne pijn. De effecten zijn gelijkwaardig. Er zijn voldoende aanwijzingen om de gelijkwaardige effecten van naloxegol en methylnaltrexon te kunnen extrapoleren naar een populatie met pijn t.g.v. gevorderde ernstige (maligne) ziekte in de palliatieve fase.  
Concluderend komen de gunstige effecten van naloxegol (25 mg/dag) overeen met die van methylnaltrexon s.c. (8-12mg/dag/om de dag).

De ongunstige effecten van naloxegol en methylnaltrexon s.c. zijn vergelijkbaar. De meest frequente ongunstige effecten tijdens behandeling met zowel naloxegol als methylnaltrexon s.c. zijn abdominale pijn, misselijkheid, en diarree, wat voor methylnaltrexon zowel binnen de populatie met chronische niet-maligne ziekte als binnen de populatie met palliatieve ziekte werd geobserveerd. Dit werd voor zowel naloxegol als methylnaltrexon tijdens de geblindeerde fases geobserveerd, alsook in de open-label veiligheidsstudies met een follow-up tussen de 12 en 52 weken. Het relatieve risico voor een ernstig ongunstig effect was niet significant voor naloxegol binnen een populatie met chronische niet-maligne ziekte, en tevens niet voor methylnaltrexon s.c. binnen populaties met chronische niet-maligne ziekte en palliatieve ziekte. De puntschattingen van de relatieve risico's vallen binnen de betrouwbaarheidsintervallen van de studies.

Derhalve heeft naloxegol een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van methylnaltrexon s.c. bij een populatie met door opioïden geïnduceerde constipatie met onvoldoende respons op laxeermiddel(en).

## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies

Om obstipatie door opioïdgebruik te voorkomen, zijn orale laxantia aangewezen vanaf de start van de behandeling met het opioïd. De voorkeur gaat uit naar macrogol (met of zonder elektrolyten) of lactulose, vanwege de osmotische werking, de klinische ervaring en het gebruiksgemak. Bij onvoldoende effect komt een contactlaxans (bisacodyl of sennosiden A+B) in aanmerking, eventueel als toevoeging.

Methylnaltrexon kan een alternatief zijn wanneer een optimaal laxansschema tot onvoldoende resultaat heeft geleid. Methylnaltrexon is niet werkzaam bij obstipatie door andere oorzaken.

### 4.2 Nieuw advies

Om obstipatie door opioïdgebruik te voorkomen, zijn orale laxantia aangewezen vanaf de start van de behandeling met het opioïd. De voorkeur gaat uit naar macrogol (met of zonder elektrolyten) of lactulose, vanwege de osmotische werking, de klinische ervaring en het gebruiksgemak. Bij onvoldoende effect komt een contactlaxans (bisacodyl of sennosiden A+B) in aanmerking, eventueel als toevoeging.

Methylnaltrexon **of naloxegol** kan een alternatief zijn wanneer een optimaal laxansschema tot onvoldoende resultaat heeft geleid. Methylnaltrexon **en naloxegol zijn** niet werkzaam bij obstipatie door andere oorzaken. **Naloxegol is niet onderzocht binnen een populatie met ernstig gevorderde (maligne/palliatieve) ziekte.**



## 5 Literatuur

- [1] Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63: 649-71.
- [2] Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management. *Gastroenterol Res Pract.* 2014; 141737.
- [3] EMA richtlijn 'Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing. 2016; URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/09/WC500193391.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/09/WC500193391.pdf)
- [4] Diemel JM, Van den Hurk APJM, Muris JWM, Pijpers MAM, Verheij AAA, Kurver MJ. NHG-Standaard Obstipatie. *Huisarts Wet.* 2010;53(9):484-98.
- [5] GIPdatabank 2015 [Available from: <https://www.gipdatabank.nl>].
- [6] Integraal kankercentrum Nederland: Cijfers over kanker. URL: [http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset\\_2/img5888bf3ec37d7](http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset_2/img5888bf3ec37d7); geraadpleegd d.d. 16-01-2017
- [7] CFH-rapport 08/23 methylnaltrexon (Relistor®). College voor Zorgverzekeringen, 2008.
- [8] Penning-van Beest FJ, van den Haak P, Klok RM, et al. Quality of life in relation to constipation among opioid users. *J Med Econ* 2010; 13:129-35.
- [9] De Jong L, Janssen PGH, Keizer D, Köke AJA, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn: NHG-Werkgroep Pijn 2015 [URL: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn>.]
- [10] Farmacotherapeutisch kompas, methylnaltrexon (Relistor®), URL: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/m/methylnaltrexon>
- [11] Landelijke richtlijn obstipatie versie 2.0. Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), 2009, URL: [www.pallialine.nl/richtlijn/doc/download.php?id=654](http://www.pallialine.nl/richtlijn/doc/download.php?id=654)
- [12] Samenvatting van de productkenmerken methylnaltrexon s.c. (Relistor®)
- [13] Samenvatting van de productkenmerken naloxegol (Moventig®)
- [14] 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.
- [15] European Public Assessment Report (EPAR) naloxegol (Moventig®), 2014. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002810/WC500179077.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002810/WC500179077.pdf)



- [16] 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.
- [17] Bull J, Wellman CV, Israel RJ, et al. Fixed-dose subcutaneous methylnaltrexone in patients with advanced illness and opioid-induced constipation: results of a randomized, placebo-controlled study and open-label extension. *J Palliat Med* 2015; 18: 593-600.
- [18] Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358:2332-43.
- [19] 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.
- [20] Webster LR, Brenner DM, Barrett AC, et al. Analysis of opioid-mediated analgesia in Phase III studies of methylnaltrexone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *J Pain Res* 2015; 8:771-80.
- [21] Tack J, Lappalainen J, Diva U, et al. Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation and laxative-inadequate response. *United European Gastroenterol J.* 2015; 3:471-80.
- [22] European Public Assessment Report (EPAR) metyhlNaltrexone (Relistor®), 2015
- [23] Iyer SS, Randazzo BP, Tzanis EL, et al. Effect of subcutaneous methylnaltrexone on patient-reported constipation symptoms. *Value Health* 2011; 14: 177-83.
- [24] Siemens W, Becker G. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and meta-analysis for objective plus subjective efficacy and safety outcomes. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12;401-12.
- [25] Mehta N. O'Connell K, Giambone GP, et al. Efficacy of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation: a meta-analysis and systematic review. *Postgrad Med* 2016; 128:282-9.
- [26] Nalamachu SR, Pergolizzi J, Taylor R, 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.
- [27] 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; 40:771-9.
- [28] Lipman AG, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a 3-month open-label treatment extension study. *J Pain Palliat Pharmacother* 2011; 25:136-45.

## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Studie	N	Kenmerken / inclusiecriteria	Comedicatie / laxans regime	Interventie	Duur (wk)	Uitkomstmaten	Opmerkingen / Risk of bias
<b>Studies bij chronische pijn, niet in palliatieve fase (niet-maligne pijn)</b>							
<b>Chey 2014<sup>14</sup></b>	KODI AC-04: 641  KODI AC-05: 696	- ≥ 18 jaar - Chronische niet-maligne pijn - <b>OIC:</b> < 3 SBMs / week + ≥ 1 van de volgende symptomen: harde ontlasting, straining, gevoel van onvolledige lediging in ≥ 25% van de SBMs in de 4 weken voor screening. - Stabiele dosering opioïden voor periode ≥ 4 weken (30-1000 mg/dag morfine equivalenten)  Gestratificeerd op laxans respons en gerandomiseerd, zodat 50% LIR (laxans inadequate responder)  <b>Definitie LIR:</b> OIC + ≥ 1 laxans klassen voor ≥ 4 dgn in voorafgaande 2 wkn +	Baseline laxans regime gestaakt voor enrollment  <u>Rescue medicatie:</u> bisacodyl 10-15 mg max 3 doses per episode, gevolgd door een enema z.n. als patiënt 3 of meer dagen geen BM kreeg	NGL 12,5 of 25mg/dag , 1x daags  Versus placebo	12 wkn	<b>Primair, 12 wkn:</b> - % patiënten met ≥ 3 RFBMs / week + toename van ≥ 1 RFBMs t.o.v. baseline voor ≥ 9 vd 12 wkn en ≥ 3 vd 4 laatste behandelweken (geen rescue-med binnen 24 uur) (=responder):  <b>Secundair:</b> - Responder in LIR: - Tijd tot 1 <sup>e</sup> RFBM na 1 <sup>e</sup> dosis (mediaan, uur); - Aantal RFBMs/week, verandering t.o.v. BL: - Gemiddeld aantal dagen met ≥ 1 RFBM - Ernst straining: - % dagen/week met RFBM; verandering t.o.v. BL: - % patiënten met ≥ 1x bisacodyl gebruik in 12 weken: - Meest frequentie AEs: - AEs leiden tot staken behandeling: - Ernstige AEs: - Gem. dagdosering opioïden (verandering t.o.v. BL): - Pijn score (0-10; 0=geen pijn, 10=ergst, verandering t.o.v. BL):	Patiënten die 4 van de 7 dagen in een week hun dagboek niet invulden werden geclassificeerd als non-responder, evenals patiënten die vroegtijdig stakten (vanaf het moment van staken).

Studie	N	Kenmerken / inclusiecriteria	Comedicatie / laxans regime	Interventie	Duur (wk)	Uitkomstmaten	Opmerkingen / Risk of bias
		matig-ernstig tot zeer ernstige symptomen op $\geq 1$ van de 4 stoel sympom domeins op baseline					
<b>Tack 2015</b> <sup>21</sup>	720	Zie Chey 2014  Echter <u>subpopulatie van LIR patiënten</u> , gepooled uit 04 en 05 studies: Definitie LIR zie Chey 2014	Zie Chey 2014	Zie Chey 2014	12 wkn	<b>Primair, 12 wkn:</b> -% patiënten met $\geq 3$ RFBMs / week + toename van $\geq 1$ RFBMs t.o.v. baseline voor $\geq 9$ vd 12 wkn en $\geq 3$ vd 4 laatste behandelweken (geen rescue-med binnen 24 uur) (=responder):  <b>Secundair, 12 wkn:</b> -% patiënten met $\geq 3$ RFBMs / week + toename van $\geq 1$ RFBMs t.o.v. baseline voor $\geq 9$ vd 12 wkn en $\geq 3$ vd 4 laatste behandelweken (geen rescue-med binnen 24 uur) (=responder) + verbetering symptomen (straining score $>0,5$ punt, Bristol Stool Scale $\geq 1$ punt, gem. aantal dagen met RFBM $\geq 1$ dag) -Tijd tot 1 <sup>e</sup> RFBM na 1 <sup>e</sup> dosis (mediaan, uur): -% patiënten met RFBM in 6 uur of 24 uur: -% patiënten met gem. $\geq 3$ RFBMs/week t.o.v. baseline over week 1-12: --Aantal RFBMs/week, verandering t.o.v. BL: -% dagen/week met RFBM; verandering t.o.v. BL: -Ernst straining, verandering t.o.v. BL: -Stool consistency, verandering t.o.v. BL: -PAC-SYM, verandering t.o.v. BL: Abdominal: Rectal Stool PAC-QOL, verandering t.o.v. BL:	LARs: gebruik $\geq 1$ laxans maar geen matig-ernstig-ernstige symptomen (=laxans adequate responder), n=1,6% populatie  LURs; namen geen laxans of $< 4$ dagen in 2 wkn voor BL (laxative-unknown responders), n=44,6% totale populatie  LIRs = 53,9% totale populatie uit gepoolde 04-05 studies.  2x LIR = $\geq 2$ laxans klassen in 2 weken voor BL gebruikt + persistente klachten zoals in LIR subgroep.
<b>Webster 2014</b> <sup>27</sup>	844	Zie Chey 2014	<b>Naloxegol 25 mg:</b>	Naloxegol 25 mg, 1x/dag	52 wkn	Ongunstige effecten Meest frequentie AEs:	Ernstige gastrointestinale AEs: NGL25: n=3 (0,6%), UC: 3

Studie	N	Kenmerken / inclusiecriteria	Comedicatie / laxans regime	Interventie	Duur (wk)	Uitkomstmaten	Opmerkingen / Risk of bias
		Patiënten konden nieuw instromen (90%), of vanuit de extensiestudie van de KODIAC-04, of direct uit de KODIAC-05 studie. Opnieuw gerandomiseerd.	Baseline laxans regime gestaakt voor enrollment  <u>Rescue medicatie:</u> bisacodyl 10-15 mg max 3 doses per episode, gevolgd door een enema z.n. als patiënt 3 of meer dagen geen BM kreeg  <u>Usual care:</u> Wijzigingen gedurende hele follow-up mogelijk, geen restricties voor rescue medicatie	Versus  Usual care (gebruikelijke laxans regime) welke gedurende follow-up mocht veranderen		AE leidend tot staken studiemedicatie: Ernstige AEs Opioid onttrekkingsverschijnselen: Pijnscore Opioid dosering/dag:	(1,1%). Geen enkele GI AEs gerelateerd aan darmperforatie.  AEs van speciaal belang: Cardiovasculaire events (MACE): NGL25: n=1, UC: n=1; beiden niet gerelateerd aan studiemedicatie
<b>Michna 2011</b> <sup>16</sup>		- ≥ 18 jaar - Chronische niet-maligne pijn voor ≥ 2 maanden voor screening - <b>OIC:</b> < 3 RF bowel movements / week + ≥ 1 symptoom: ≥ 25% van de BMs; hard or lumpy stools, straining, gevoel van incomplete lediging. - <b>stabiele dosering opioïden (≥ 50mg/dag voor ≥ 2 wkn):</b> - <b>geen criterium</b>	Baseline laxans regime gestaakt voor enrollment  <u>Rescue medicatie:</u> niet binnen 4 uur voor of na toediening methylaltrexon, max 1 dosering per dag als patiënt 3 of meer dagen geen BM kreeg	RCT: s.c. MNTX 12 mg/dag (QD) of 12 mg/ om de andere dag (QOD)  Versus placebo  OLE: Zelfde, maar MNTX as needed, maar nooit meer dan 1x/dag.	RCT: 4 wkn  OLE: 8 wkn  Daarna 14 dgn post-treatment period	<b>Primair, 4 wkn:</b> -% patiënten met RFBM ≤ 4 uur na toediening na 1 <sup>e</sup> dosering (geen rescue-med binnen 4 uur): --% injecties resulterend in RFBM ≤ 4 uur na toediening;  <b>Secundair, 4 wkn:</b> -% patiënten met ≥ 3 RFBMs / week - Tijd tot 1 <sup>e</sup> RFBM (%binnen 24 uur - Toename in aantal RFBMs/week tov baseline - Improvement in Bristol Stool Form Scale scores straining scale (0-4; 4=ernstig), sense of complete evaluation scale (0=no, 1=yes), -gebruik van rescue laxantia	Volgens EPAR waren patiënten tijdens OLE allowed om het aantal doseringen MNTX te verminderen, en deden dat ook, ze namen consistent 4-5 injecties/week. Geen grote veranderingen in eindpunten over de tijd.  Responder analyse in een post-hoc analyse door Viscusi 2016  PAC-SYM geanalyseerd in een aparte publicatie: Iyver 2011

Studie	N	Kenmerken / inclusiecriteria	Comedicatie / laxans regime	Interventie	Duur (wk)	Uitkomstmaten	Opmerkingen / Risk of bias
		<b>voor voorgaand laxans gebruik</b>				-PAC-QOL -% patiënten met $\geq 3$ RFBMs / week + $\geq 1$ RFBM toename tov baseline, weekly value (responders),(Visusi 2016] EPAR: -% patiënten met $\geq 3$ RFBMs / week + $\geq 1$ RFBM toename tov baseline voor 3 vd 4 weken: -% patiënten met $\geq 3$ RFBMs / week gedurende 4 weken	
<b>Iyver 2011</b> <sup>23</sup>		Zie Michna 2011	Zie Michna 2011	Zie Michna 2011	4 wkn	PAC-SYM	Post-hoc analyse Michna 2011  mITT (460 van de 469 patiënten), 84% completed RCT
<b>Webster 2015</b> <sup>20</sup>		Zie Michna 2011	Zie Michna 2011	Zie Michna 2011	RCT: 4 wkn  Open-label RCT: 5-12 wkn  OLE: tm 13-48 weken	Dosering opioïden gedurende follow-up: Ongunstige effecten Pijn intensiteit (verandering vanaf baseline): Pijn intensiteit gemeten op een 10-puntsschaal (score 0 = geen pijn, 10 = ergst mogelijke pijn), gemeten op dag 1, wk 2, wk 4 in RCT, en wk 6,8,12 in open-label fase.	Lagere dosering opioïden in OLE studie dan in de RCT/open-label fase  In OLE fase gemeten op wk 4,8,12,16,24,32,40,48.
<b>Studies bij patiënten in een palliatieve fase (veelal maligne pijn)</b>							
<b>Bull 2015</b> <sup>17</sup>	230	- $\geq 18$ jaar -Gevorderde ernstige ziekte; <b>palliatieve fase</b> -Levensverwachting $\geq 1$ maand <b>-OIC:</b> < 3 bowel	Baseline laxans regime gecontinueerd tijdens 2 weken (en 10 weken OLE) behandeling, indien nodig.	RCT: s.c. MNTX (8 mg < 62 kg, 12 mg), om de andere dag (QOD)  Versus placebo	RCT: 2 wkn  OLE: 10 wkn	<b>Primair, 2 wkn:</b> -% patiënten met RFBM $\leq 4$ uur na toediening (geen rescue-med binnen 4 uur), na $\geq 2$ van de 4 eerste doseringen (1 <sup>e</sup> behandelweek):  <b>Secundair, 2 wkn:</b>	

Studie	N	Kenmerken / inclusiecriteria	Comedicatie / laxans regime	Interventie	Duur (wk)	Uitkomstmaten	Opmerkingen / Risk of bias
		<p>movements / week + geen BM in 24 uur of geen BM in 48 uur</p> <p><b>-stabiele dosering laxantia en opioïden:</b></p> <p>≥ 3 dagen stabiel laxantia regime voor start studie</p> <p>≥ 2 wkn opioïden voor studie</p>	<p><u>Rescue medicatie:</u> niet binnen 4 uur voor of na toediening methylalntrexon</p>	<p>OLE: Zelfde, maar MNTX as needed, maar nooit meer dan 1x/dag.</p>		<p>-% patiënten met RFBM ≤ 4 uur na toediening na 1<sup>e</sup> dosering</p> <p>-% patiënten met RFBM ≤ 4 uur na toediening na ≥ 4 van de maximum van 7 doseringen</p> <p>- n bowel movements ≤ 24 uur na toedienen / week</p> <p>- n RFBM ≤ 24 uur na toedienen / week</p> <p>-% patiënten met rescue laxantia:</p> <p>- tijd tot 1<sup>e</sup> RFBM na toediening 1<sup>e</sup> dosering</p> <p>- tijd tot 1<sup>e</sup> RFBM ≤ 24 uur na elke dosering</p> <p>Veiligheid: concomitant medicatie, pijn gescoord op schaal van 0-10 (10=ergst mogelijke pijn) op baseline, na 1<sup>e</sup> dosering, en na 4<sup>e</sup> dosering.:</p> <p>Ongunstige effecten, pijnscore</p>	
<b>Thomas 2008</b> <sup>18</sup>	134	<p>≥ 18 jaar</p> <p>-Gevorderde ernstige ziekte; <b>palliatieve fase</b></p> <p>-Levensverwachting ≥ 1 maand</p> <p><b>-OIC:</b> &lt; 3 bowel movements / week + geen BM in 24 uur of geen BM in 48 uur</p> <p><b>-stabiele dosering laxantia en opioïden:</b></p> <p>≥ 3 dagen stabiel laxantia regime voor start studie</p> <p>≥ 2 wkn opioïden voor studie</p>	<p>Baseline laxans regime gecontinueerd tijdens 2 weken (en 10 weken OLE) behandeling, indien nodig.</p> <p><u>Rescue medicatie:</u> niet binnen 4 uur voor of na toediening methylalntrexon</p>	<p>RCT: s.c. MNTX 0,15 mg/kg lichaamsgewicht QOD</p> <p>Versus placebo</p> <p>Na dag 8 kon dosering MNTX worden verdubbeld (0,15 ◊ 0,3 mg/kg lichaamsgewicht) indien &lt; 3 RFBMs / week</p> <p>Open-label: Zelfde, maar MNTX as needed, maar nooit meer dan 1x/dag.</p>	<p>RCT: 2 wkn</p> <p>Open-label: 3 mnd</p>	<p><b>Primair, 2 wkn:</b></p> <p>-% patiënten met RFBM ≤ 4 uur na toediening (geen rescue-med binnen 4 uur), na ≥ 2 van de 4 eerste doseringen (1<sup>e</sup> behandelweek)</p> <p><b>Secundair, 2 wkn:</b></p> <p>-% patiënten met RFBM ≤ 4 uur na toediening na 1<sup>e</sup> dosering</p> <p>-% patiënten met RFBM ≤ 4 uur na toediening na ≥ 4 van de maximum van 7 doseringen</p> <p>-% patiënten met RFBM ≤ 4 uur op ≥ 1 toediening</p> <p>- % patienten met ≥ 3 RFBMs / week: MNTX</p> <p>-% patiënten met rescue laxantia:</p>	<p>41 patiënten kregen een dosisverhoging MNTX in de 2e week naar 0,3 mg/kg/lichaamsgewicht (n=20 in MNTX groep, n=21 in PBO groep)</p>

Studie	N	Kenmerken / inclusiecriteria	Comedicatie / laxans regime	Interventie	Duur (wk)	Uitkomstmaten	Opmerkingen / Risk of bias
						<p>- tijd tot 1<sup>e</sup> RFBM na toediening 1<sup>e</sup> dosering</p> <p>Post-hoc log regressie voor effect op het primaire eindpunt voor leeftijd, functionele status, kanker/geen kanker, baseline opioïde dosering.</p> <p>Pijnscore gescoord op schaal van 0-10 (10=ergst mogelijke pijn) op baseline, dag 1,7,14</p> <p>Ongunstige effecten</p> <p><u>Open-label extensie:</u> Primaire uitkomstmaat: over maand 1-3. Ongunstige effecten</p>	
<b>Lipman 2011</b> <sup>28</sup>		<p>- ≥ 18 jaar</p> <p>- hadden Thomas 2008 RCT succesvol doorlopen</p> <p>-Gevorderde ernstige ziekte; <b>palliatieve fase</b></p> <p>-Levensverwachting ≥1 maand</p> <p><b>-OIC:</b> &lt; 3 bowel movements / week + geen BM in 24 uur of geen BM in 48 uur</p> <p><b>-stabiele dosering laxantia en opioïden:</b></p> <p>≥ 3 dagen stabiel laxantia regime voor start studie</p> <p>≥2 wkn opioïden voor studie</p>	Baseline laxans regime gecontinueerd	<p>Dosering MNTX worden aangepast (verlaagd naar 0,07 mg/kg/gewicht of verhoogd naar 0,3 mg/kg gewicht)</p> <p>MNTX as needed, maar nooit meer dan 1x/dag.</p>	3 mnd	<p>-% RFBMs ≤ 4 uur na toediening (aantal doses met uitkomst / totaal aantal dosissen)</p> <p>Ongunstige effecten</p>	<p>Open-label extensie studie van Thomas et al 2008</p> <p>Baseline karakteristieken overeenkomstig tussen OLE en RCT Thomas 2008 (van de 107 patiënten die Thomas 2008 volbrachten, stroomden 82 patiënten in de OLE studie).</p>

Studie	N	Kenmerken / inclusiecriteria	Comedicatie / laxans regime	Interventie	Duur (wk)	Uitkomstmaten	Opmerkingen / Risk of bias
<b>Slatkin 2009</b> <sup>19</sup>	154	- ≥ 18 jaar - Gevorderde ernstige ziekte; <b>palliatieve fase</b> - Levensverwachting 1-6 maanden - <b>OIC</b> : geen BM in 48 uur - <b>stabiele dosering laxantia en opioïden</b> : ≥ 3 dagen stabiel laxantia regime voor start studie - <u>≥ 3 dagen</u> opioïden voor studie	Baseline laxans regime gecontinueerd tijdens 2 weken (en 10 weken OLE) behandeling, indien nodig.  <u>Rescue medicatie</u> : niet binnen 4 uur voor of na toediening methylnaltrexon	RCT: s.c. MNTX 0,15 of 0,30 mg/kg lichaamsgewicht  Versus placebo  Na dag 1 kon dosering MNTX worden aangepast (verlaagd naar 0,07 mg/kg/gewicht of verhoogd naar 0,3 mg/kg gewicht)  MNTX as needed, maar nooit meer dan 1x/dag.	RCT: 1 dag  Open-label ext: 28 dagen – 4 maanden	<b>Primair, 1 dag:</b> -% patiënten met RFBM ≤ 4 uur na 1 <sup>e</sup> toediening (geen rescue-med binnen 4 uur)  <b>Secundair, 1 dag:</b> -% patiënten met RFBM ≤ 24 uur na inname 1 <sup>e</sup> dosis: - GCIC schaal - Improvement in constipation distress - Improvement in stool consistency - Change in pain - Opioid withdrawal - AEs	Dubbelblinde fase duurde 1 dag. Wel geschikt voor primaire uitkomstmaat:  Open-label extensie (tot 4 maanden): dosering MNTX aangepast adhv oordeel behandeld arts.
<b>Nalamachu 2013</b> <sup>26</sup>		Zie Slatkin 2009	Zie Slatkin 2009	Zie Slatkin 2009	RCT: 1 dag  Open-label ext: 28 dagen – 4 maanden	-% patiënten met RFBM ≤ 4 uur na 1 <sup>e</sup> toediening (geen rescue-med binnen 4 uur) Gestratificeerd naar maligne/niet-maligne ziekte, en opioïde dosering	Gepoolde post-hoc analyse 0,15 (en 0,30) mg/kg/dag doseringen uit studies Slatkin 2009 en Thomas 2008, waarbij effect van baseline demographics op effect op het primaire eindpunt is onderzocht.



## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Rauck et al. 2016	Orale formulering van methylnaltrexon
Viscusi et al 2016	Placebo crossover analyse van de data uit de Michna 2011 studie; placebo groep uit RCT fase kruist naar MNTX tijdens open-label fase
Portenoy et al 2008	Fase II dosis-effect studie, geen placebo groep
Mori 2017	Fase II studie
Flerlage 2015	Geen gecontroleerde studie, 9 patiënten
Webster 2013	Fase II onderzoek van naloxegol
Chamberlain 2009	Additionele analyses adhv data uit de Thomas et al 2008 studie. Opsplitsing effect op basis van respons op vorige doseringen. Eindpunten verder niet relevant voor de beoordeling
Michna 2011 b	Alleen patiënten die $\geq 8$ MNTX doseringen kregen gedurende follow-up (QD groep) geïnccludeerd. Onderzocht of respons beter is indien er respons is op de 1 <sup>e</sup> 4 behandelingen. Eindpunten niet relevant voor de beoordeling.

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
CBG	2017	Samenvatting van de productkenmerken naloxegol (Moventig®)
EMA	2014	European Public Assessment Report (EPAR) naloxegol (Moventig®)
CBG	2017	Samenvatting van de productkenmerken methylnaltrexon s.c. (Relistor®)
EMA	2015	European Public Assessment Report (EPAR) methylnaltrexon s.c. (Relistor®)
IKNL	2009	Landelijke richtlijn obstipatie versie 2.0. Integraal kankercentrum Nederland (IKNL)
NHG	2015	Standaard Pijn De Jong L, Janssen PGH, Keizer D, Köke AJA, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn: NHG-Werkgroep Pijn [Available from: <a href="https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn">https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn</a> .]
NHG	2010	Standaard Obstipatie Diemel JM, Van den Hurk APJM, Muris JWM, Pijpers MAM, Verheij AAA, Kurver MJ. NHG-Standaard Obstipatie. Huisarts Wet. 2010;53(9):484-98.



Budget impact analyse van naloxegol  
(Moventig®) voor de behandeling van door  
opioïden geïnduceerde constipatie bij  
volwassen patiënten met onvoldoende  
respons op laxeermiddel(en)

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum        20 juli 2017  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2016008725
Volgnummer	2017006375
Contactpersoon	mevr. J. de Boer, arts, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	S. Knies
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Kyowa Kirin Pharma BV



## Inhoud

### **Colofon—1**

<b>1</b>	<b>Inleiding—5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—10
<b>3</b>	<b>Budget impact analyse—11</b>
3.1	Budget impact: alleen geneesmiddelkosten—11
3.2	Budget impact: breder perspectief—11
<b>4</b>	<b>Conclusie—13</b>
<b>5</b>	<b>Referenties—15</b>





## 1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als naloxegol (Moventig®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apothekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor de aanvrager een vergoedingsdossier heeft ingediend na registratie van het geneesmiddel. In deze budget impact analyse wordt er vergeleken met de huidige behandeling.

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

Naloxegol (Moventig®) is geregistreerd voor 'behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeremiddel(en)'.<sup>1</sup>

### 1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met methylnaltrexon. Methylnaltrexon is een subcutaan toegediende selectieve mu-opioïdreceptorantagonist en is momenteel de enige in het GVS opgenomen behandeling voor deze indicatie.

Er is geen specifieke nationale richtlijn voor de behandeling van opioïden geïnduceerde constipatie, maar in de IKNL-richtlijn voor obstipatie, de NHG-standaard voor obstipatie en de NHG-standaard voor pijn is er wel aandacht voor.<sup>1-3</sup> In deze richtlijnen wordt aangeraden om bij gebruik van opioïden obstipatie te voorkomen door preventief gebruik van een of meer laxantia zolang de behandeling met opioïden duurt. Daarnaast wordt in de IKNL-richtlijn aangegeven dat bij onvoldoende respons op laxeremiddel(en) methylnaltrexon kan worden toegepast. Een andere optie is om bij obstipatie gebruik te maken van opioïdrotatie door over te stappen naar een fentanyl pleister vanwege de kleinere kans op obstipatie.<sup>1</sup>



## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

Voor door opioïden geïnduceerde obstipatie (OIC) zijn geen exacte incidentie- en prevalentiecijfers beschikbaar. Het gebruik van laxantia kan daarbij niet gebruikt worden aangezien een aantal laxantia ook zonder recept te verkrijgen is. Uit de GIP databank blijkt dat er in 2015 in Nederland 912.290 mensen opioïden gebruiken.<sup>4</sup> Dit is echter een zeer diverse patiëntenpopulatie waarbij OIC met onvoldoende respons op laxantia vooral speelt bij patiënten die langdurig opioïden gebruiken. Langdurig opioïdengebruik is ondermeer gerelateerd aan palliatieve zorg bij onder andere kankerpatiënten.

Uit gegevens van het Integraal Kankercentrum blijkt dat in 2014 43.214 patiënten zijn overleden aan kanker.<sup>5</sup> Uit de budget impact analyse voor methylnaltrexon van het CVZ komt naar voren dat ongeveer 62% van de patiënten in de palliatieve fase opioïden gebruikt en hiervan gebruikt 52% laxantia. Van de patiënten die laxantia gebruiken faalt 25% op deze behandeling.<sup>6</sup> Dit betekent dat er jaarlijks ongeveer 3.500 (3.483) patiënten met kanker die in de palliatieve fase met opioïden worden behandeld, falen op het gebruik van laxantia. Dit komt neer op ongeveer 8% van alle patiënten die overleden zijn aan kanker. Al deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met naloxegol of methylnaltrexon, maar de gemiddelde behandelduur met deze middelen zal hoogstwaarschijnlijk korter zijn dan 1 jaar. Gegevens over het aantal patiënten zonder kanker dat met opioïden behandeld wordt, laxantia gebruikt en hierop onvoldoende respons heeft ontbreken echter. De aanvrager gebruikt hiervoor een schatting dat het aantal patiënten zonder kanker die aan deze voorwaarden voldoet driemaal het aantal patiënten met OIC bij kanker gerelateerde pijn omvat. Daarmee komt het totale aantal patiënten (zowel kanker als niet-kanker gerelateerd) op ongeveer 14.000 patiënten. Als er uit wordt gegaan van hetzelfde percentage als bij kanker gerelateerde pijn dan zal het gaan om 72.983 patiënten ( $52\% * 25\% * 912.290$  patiënten die opioïden gebruiken). Deze schatting gaat gepaard met grote onzekerheid. Daarom is er ook gekeken naar het aantal gebruikers van methylnaltrexon in de GIP databank in de jaren 2011-2015. Vanwege dezelfde indicatie geeft dit ook een schatting van het aantal patiënten in Nederland dat in aanmerking komt voor naloxegol. Het aantal gebruikers van methylnaltrexon varieert tussen de 385 (2014) en 571 (2011) per jaar, maar tot 2015 was de indicatie beperkt tot OIC bij kanker-gerelateerde pijn.<sup>4</sup> Het aantal methylnaltrexon gebruikers is, uitgaande van 3500 patiënten, daarmee ongeveer 10% van de kanker patiënten die ervoor in aanmerking komt. Door de bredere indicatie sinds 2015 gaat de aanvrager er wel vanuit dat het aantal gebruikers zal stijgen.

Vanwege de onzekerheid over het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met naloxegol heeft de aanvrager twee scenario's gebruikt voor het aantal patiënten. In scenario 1 wordt er uitgegaan van het maximaal aantal patiënten dat in het afgelopen jaren methylnaltrexon heeft gebruikt, zijnde 571. In scenario 2 wordt ervan uitgegaan dat het aantal potentiële gebruikers van beide middelen 3 maal hoger ligt wat neer komt op 2.284 gebruikers. Dit is lager dan andere schattingen van het mogelijk aantal patiënten dat in aanmerking komt. Er is gekozen om uit te gaan van deze twee scenario's, omdat deze twee gebaseerd zijn op het daadwerkelijk gebruik van de huidige behandeling.

De claim van de fabrikant is dat naloxegol therapeutisch gelijkwaardig is aan methylnaltrexon, maar vanwege de orale toediening in plaats van subcutaan een mogelijk voordeel in gebruiksgemak heeft. De aanvrager verwacht vanwege dit

gebruiksgemak dat daarom in de meeste gevallen de voorkeur wordt gegeven aan behandeling met naloxegol boven die met methylnaltrexon. De aanvrager gaat er daarom vanuit dat drie jaar na opname in het GVS 90% van alle potentiële gebruikers naloxegol zal gebruiken. In jaar 1 is de verwachte marktpenetratie 40% en in het tweede jaar 70% waarbij de overige patiënten methylnaltrexon zullen gebruiken. De marktpenetratie is geen 100% aangezien een deel van de patiënten waarschijnlijk slikklachten heeft en daarom niet oraal behandeld kan worden.

**Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxerend middel(en) dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met naloxegol**

<b>Scenario 1</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
Totaal aantal patiënten	571	571	571
Marktpenetratie	40%	70%	90%
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor naloxegol in aanmerking komt – scenario 1</b>	<b>228</b>	<b>400</b>	<b>514</b>
<b>Scenario 2</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>
Totaal aantal patiënten	2.284	2.284	2.284
Marktpenetratie	40%	70%	90%
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor naloxegol in aanmerking komt – scenario 2</b>	<b>914</b>	<b>1.599</b>	<b>2.056</b>

Gezien de specifieke werking is het volgens de aanvrager niet waarschijnlijk dat naloxegol off-label zal worden toegepast. Het is mogelijk dat artsen naloxegol preventief geven, maar dat is volgens de aanvrager niet te verwachten. Dit omdat er voldoende alternatieven in de vorm van standaard laxantia beschikbaar zijn.

## 2.2 Substitutie

In de richtlijnen wordt aanbevolen om te starten met een laxans bij de start van de behandeling met een opioïde, wat in de praktijk niet standaard gebeurt. Daarnaast is niet alle laxansgebruik te zien omdat er ook laxantia zonder recept te verkrijgen zijn. Hierdoor wordt niet elk laxansgebruik geregistreerd. In het geval dat de door opioïden geïnduceerde obstipatie ondanks het gebruik van laxantia blijft bestaan dan kan er worden overgegaan op een andere opioïd zoals fentanyl transdermaal in het geval van obstipatie.<sup>1</sup> Indien dan toch nog obstipatie komt methylnaltrexon in aanmerking. De aanvrager verwacht dat vanwege het grotere gebruiksgemak naloxegol de bestaande behandeling met methylnaltrexon grotendeels zal vervangen.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs van naloxegol bedraagt €4,95 per tablet van 25 mg. De apotheekinkoopprijs van methylnaltrexon bedraagt €42,00 per flacon van 0,6 ml oplossing voor injectie van 20 mg methylnaltrexon per ml (12 mg). De dagelijkse dosering van naloxegol bedraagt eenmaal daags 25 mg. De aanbevolen dosering van methylnaltrexon bij patiënten met niet-kanker gerelateerde pijn bedraagt 12 mg (0,6 ml oplossing) subcutaan indien nodig. Daarbij is de dosering tenminste 4 doses per week met een maximum van eenmaal daags. Indien methylnaltrexon gebruikt wordt bij patiënten met kanker gerelateerde pijn is het toedieningschema om de andere dag een enkele dosis, hetgeen dus lager is dan bij patiënten met niet-kanker gerelateerde pijn. De aanvrager geeft zelf aan geen goed inzicht te hebben in de verdeling van het aantal patiënten dat behandeld wordt met methylnaltrexon bij wel en niet-kanker gerelateerde pijn. Uit gegevens van de GIP databank (2011-2015) komt naar voren dat het

gemiddelde aantal DDD's per gebruiker (6 mg) per jaar tussen de 35 en 44 DDD's per gebruiker ligt.<sup>4</sup> In 2015 is de geregistreerde indicatie uitgebreid naar niet-kanker gerelateerde pijn waardoor de beschikbare GIP data vooral betrekking hebben op het gebruik van methylnaltrexon bij OIC bij kanker gerelateerde pijn. Hierdoor zullen ook de GIP data waarschijnlijk grotendeels betrekking hebben op de patiënten met kanker gerelateerde pijn en het daarbij horende behandelingschema. Uit de GIP data is op te maken dat het gemiddeld aantal DDD's in deze periode 42,25 bedraagt, wat neer komt op een behandeling van 5 weken. De aanvrager geeft aan dat de DDD van methylnaltrexon 6 mg bedraagt wat overeenkomt met de dosering van 12 mg om de dag. Daarom wordt door de aanvrager de aanname gedaan dat een gemiddelde patiënt met OIC ten gevolge van kanker gerelateerde pijn gemiddeld 21,1 (=42,25 DDD/2) flacons met 12 mg methylnaltrexon per jaar gebruikt. Dit is iets hoger dan wanneer er wordt gekeken naar de combinatie van het aantal DDD per uitgifte en het aantal uitgiftes per patiënt. Waarschijnlijk zal het aantal flacons bij patiënten met OIC bij niet-kanker gerelateerde pijn hoger liggen, maar aangezien onduidelijk is wat het aantal flacons is dat dan wordt gebruikt wordt hetzelfde aantal flacons aangehouden. Dit is een conservatieve aanname. Aangezien onduidelijk is of de behandeling met naloxegol even lang zal duren als de behandeling met methylnaltrexon wordt er aangenomen dat de behandelduur met naloxegol even lang zal zijn zal zijn.

Het is echter niet duidelijk wat het aantal doseringen per week van methylnaltrexon en de behandelduur van zowel naloxegol als methylnaltrexon bij niet palliatieve pijn zal zijn. Als er wordt uitgegaan van een behandelduur van een jaar zullen de kosten van behandeling met naloxegol €1806,75 zijn (365 doses \* €4,95) en voor methylnaltrexon tussen de €7644 (182 doses \* €42) en €15.300 (365 \*€42) zijn.

Naast de geneesmiddelkosten zijn er nog andere zorgkosten bij de behandeling met methylnaltrexon, zijnde de toediening door een arts of verpleegkundige. Per subcutane toediening zijn deze kosten €24. Dit getal is berekend met behulp van data in de beoordeling van methylnaltrexon uit 2008 en is niet geïndexeerd naar 2016. Echter deze kosten zullen nu hoger zijn en daarom wordt dit gebruikt als een conservatieve aanname.<sup>6</sup>

**Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van naloxegol en methylnaltrexon bij behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeremiddel(en)**

	<i><b>naloxegol</b></i>	<i><b>methylnaltrexon</b></i>
Dosering*	25 mg per dag	4 tot 7 doses per week <sup>a</sup> 3,5 doses (om de dag) <sup>b</sup>
Aantal eenheden /week	7	4 tot 7
Inkoopkosten per tablet of flacon (A.I.P.)	€4,95	€42,00
Gemiddeld aantal doses per patiënt per jaar	42	21,1
Kosten toediening door verpleegkundige of arts (kosten in 2008)		€24
<b>Totale kosten per jaar farmaciebudget</b>	<b>€207,90</b>	<b>€886,20</b>
<b>Totale kosten per jaar zorgbudget</b>	<b>€207,90</b>	<b>€1392,60</b>

\* gebaseerd op de DDD van de WHO

<sup>a</sup> bij niet kanker-gerelateerde pijn tussen de 4 en 7 doses per week

<sup>b</sup> bij kanker-gerelateerde pijn om de dag, dus 3,5 doses per week

## 2.4

### Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Per jaar komen 571 (scenario 1) tot 2.287 (scenario 2) in aanmerking voor behandeling met naloxegol.
- De marktpenetratie van naloxegol zal na jaar 3 90% bedragen. In jaar 1 zal deze 40% zijn en in jaar 2 70%.
- De therapietrouw is 100% bij beide behandelingen.
- De behandelduur met naloxegol komt overeen met de behandelduur met methylnaltrexon.
- Voor de behandeling met methylnaltrexon zijn er ook kosten gerelateerd aan de toediening van methylnaltrexon door een arts of verpleegkundige. Deze kosten bedragen €24 per toediening (conservatieve aanname).

### 3 Budget impact analyse

#### 3.1 Budget impact: alleen geneesmiddelkosten

In tabel 3 staat een overzicht van de totale budget impact op het farmaciebudget wanneer naloxegol aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeermiddel(en).

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

**Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van naloxegol aan het behandelarsenaal voor behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeermiddel(en)**

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar naloxegol	Besparingen door substitutie methylnaltrexon	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
2018	40%	228	€47.041	€202.054	-€154.652
	40%	914	€190.021	€809.987	-€619.966
2019	70%	400	€83.160	€354.480	-€271.320
	70%	1.599	€332.432	€1.417.034	-€1.084.602
2020	90%	514	€106.861	€455.507	-€348.646
	90%	2.056	€427.442	€1.822.027	-€1.394.585

#### 3.2 Budget impact: breder perspectief

In tabel 4 staat een overzicht van de totale budget impact op het zorgbudget wanneer naloxegol aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeermiddel(en). In deze berekening zijn de kosten van toediening van methylnaltrexon door een verpleegkundige of arts meegenomen in de berekening.

**Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van naloxegol aan het behandelarsenaal voor behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeermiddel(en)**

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar naloxegol	Totale kosten/jaar methylnaltrexon	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
2018	40%	228	€47.041	€317.513	-€270.112
	40%	914	€190.021	€809.987	-€1.082.816
2019	70%	400	€83.160	€557.040	-€473.880
	70%	1.599	€332.432	€1.417.034	-€1.894.335
2020	90%	514	€106.861	€715.796	-€608.936
	90%	2.056	€427.442	€1.822.027	-€2.435.743





## 4 Conclusie

Rekening houdend met het potentieel aantal patiënten, aantal doseringen en de marktpenetratie zal opname op lijst 1B van het GVS van naloxegol (Moventig®) bij behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxeermiddel(en) gepaard gaan met maximale besparingen op het farmaciebudget van €1,4 miljoen en maximale besparingen op het zorgbudget van €2,4 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met naloxegol en ook daadwerkelijk zal worden behandeld en de behandelduur met zowel methylnaltrexon en naloxegol. De wijze van toedienen van naloxegol (orale toediening naloxegol versus subcutane toediening van methylnaltrexon) zal mogelijk leiden tot een meer optimaal gebruik binnen de gestelde indicatie.



## 5 Referenties

1. Landelijke richtlijn obstipatie versie 2.0. Integraal kankercentrum Nederland (IKNL), 2009.
2. Diemel JM, Van den Hurk APJM, Muris JWM, Pijpers MAM, Verheij AAA, Kurver MJ. NHG-Standaard Obstipatie. Huisarts Wet. 2010;53(9):484-98.
3. De Jong L, Janssen PGH, Keizer D, Köke AJA, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn: NHG-Werkgroep Pijn; 2015 [Available from: [https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn.](https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn)]
4. GIPdatabank 2015 [Available from: <https://www.gipdatabank.nl>].
5. Integraal kankercentrum Nederland: Cijfers over kanker: [http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset\\_2/img5888bf3ec37d7](http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset_2/img5888bf3ec37d7); geraadpleegd d.d. 16-01-2017
6. CFH-rapport 08/23 methylnaltrexon (Relistor®). College voor Zorgverzekeringen, 2008.