

Tetto di spesa: alla specialità medicinale «Moventig» (naloxegol ossalato) viene applicato un tetto di spesa complessivo sull'*ex factory* (EXF) pari a euro 2Mln al primo anno e di euro 2,7Mln al secondo anno, decorrente dalla data di entrata in vigore della presente determina. In caso di superamento delle soglie EXF di fatturato sopra indicate la società è chiamata al ripiano dello sfondamento attraverso *payback*. Ai fini della determina dell'importo dell'eventuale sfondamento, il calcolo dello stesso verrà determinato sulla base dei consumi ed in base al fatturato (al netto degli eventuali *payback* del 5% e dell'1,83%, e dei *payback* effettivamente versati, al momento della verifica dello sfondamento, derivanti dall'applicazione dei MEAs previsti) trasmessi attraverso il flusso della tracciabilità, di cui al decreto del Ministro della salute del 15 luglio 2004, per i canali ospedaliero e diretta e DPC, ed il flusso OSMED, istituito ai sensi della legge n. 448/1998, successivamente modificata dal decreto ministeriale n. 245/2004, per la convenzionata. È fatto, comunque, obbligo alla Parte di fornire semestralmente i dati di vendita relativi ai prodotti soggetti al vincolo del tetto e il relativo trend dei consumi nel periodo di vigenza dell'accordo, segnalando, nel caso, eventuali sfondamenti anche prima della scadenza contrattuale. Ai fini del monitoraggio annuale del tetto di spesa, il periodo di riferimento, per i prodotti già commercializzati, avrà inizio dal mese della pubblicazione del provvedimento nella *Gazzetta Ufficiale*, mentre, per i prodotti di nuova autorizzazione, dal mese di inizio dell'effettiva commercializzazione. In caso di richiesta di rinegoziazione del tetto di spesa che comporti un incremento dell'importo complessivo attribuito alla specialità medicinale e/o molecola, il prezzo di rimborso della stessa (comprensivo dell'eventuale sconto obbligatorio al SSN) dovrà essere rinegoziato in riduzione rispetto ai precedenti valori. I tetti di spesa, ovvero le soglie di fatturato eventualmente fissati, si riferiscono a tutti gli importi comunque a carico del SSN, ivi compresi, ad esempio, quelli derivanti dall'applicazione della legge n. 648/1996 e dall'estensione delle indicazioni conseguenti a modifiche. Le condizioni vigenti saranno valide fino all'entrata in vigore delle nuove condizioni e l'eventuale sfondamento sarà calcolato riparametrando mensilmente il tetto vigente al secondo anno di 2,7 Mln di euro.

Le presenti condizioni negoziali sono da intendersi novative di quelle recepite con determina AIFA n. 1383 del 4 ottobre 2016, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 252 del 27 ottobre 2016, che pertanto si estingue.

Validità del contratto: ventiquattro mesi.

Art. 2.

#### *Classificazione ai fini della fornitura*

La classificazione ai fini della fornitura del medicinale «Moventig» (naloxegol ossalato) è la seguente: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR).

Art. 3.

#### *Disposizioni finali*

La presente determina ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale.

Roma, 16 aprile 2020

*Il delegato del direttore generale:* DI GIORGIO

20A02371

DETERMINA 16 aprile 2020.

**Modifica della Nota AIFA 90 di cui alla determina AIFA n. 493/2017.** (Determina n. 459/2020).

IL DELEGATO

DEL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, avente ad oggetto «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, recante «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12 e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubbli-



cazione nel proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - del 17 giugno 2016, n. 140;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, rubricato «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, intitolata «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco ed il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la comunicazione del 9 aprile 2020, con cui, in sostituzione della precedente delega di cui alla comunicazione del 6 aprile 2020, il direttore generale, perfettamente consapevole degli atti posti in essere dall'Agenzia italiana del farmaco, ha delegato il dott. Domenico Di Giorgio a firmare, in suo nome e conto, gli atti relativi a tutti i provvedimenti in corso fino alla durata della assenza/indisponibilità del direttore stesso, ai sensi dell'art. 10, comma 4 del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 («Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)»), pubblicata nel Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 4 novembre 2004, n. 259;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 («Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci»), pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Vista la determina AIFA del 10 giugno 2009, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 141 del 20 giugno 2009, recante «Modifiche, relativamente all'inserimento della nota 90, alla determina 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci»»;

Vista la determina AIFA n. 493/2017 del 14 marzo 2017 («Aggiornamento della Nota 90 di cui alla determina 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci»»), pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 74 del 29 marzo 2017;

Considerato il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'AIFA nella sua seduta del 14-16 ottobre 2019;

Vista la deliberazione n. 9 del 26 marzo 2020 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, adottata su proposta del direttore generale, concernente l'approvazione delle specialità medicinali ai fini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e rimborsabilità da parte del Servizio sanitario nazionale;

Visti gli atti d'ufficio;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali conoscenze tecnico-scientifiche, per le motivazioni e secondo la metodologia descritta nell'allegato 1 alla presente determina, che costituisce parte integrante del provvedimento, alla ulteriore modifica della determina AIFA n. 493/2017, che sostituisce, aggiornandola, la precedente Nota AIFA 90;

Determina:

Art. 1.

L'allegato 1, che costituisce parte integrante e sostanziale della presente determina, sostituisce il testo della Nota AIFA 90, annesso *sub voce* «Allegato 1» alla determina AIFA n. 493/2017 del 14 marzo 2017, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 74 del 29 marzo 2017.

Art. 2.

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 16 aprile 2020

*Il delegato del direttore generale:* DI GIORGIO



## NOTA 90

|   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metilnaltrexone</li> <li>- Naldemedina</li> <li>- Naloxegol</li> </ul> | <p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• soggetti in terapia cronica con oppiacei e diagnosi di costipazione indotta da oppiacei secondo i criteri di ROMA-IV che rispondano contemporaneamente alle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>terapia cronica e continuativa con oppiacei</i></li> <li>○ <i>resistenza al trattamento con almeno due lassativi di cui uno ad azione osmotica (la resistenza è definita come la mancata risposta dopo 3 giorni)</i></li> </ul> </li> </ul> |
|---|--|

**Background**

Gli oppiacei, come indicato dalle linee guida Nazionali ed Internazionali per la terapia del dolore, nonché dalle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), rappresentano uno standard di cura per la gestione del dolore cronico da moderato a grave in pazienti con e senza diagnosi oncologica (O'Brein 2017). In Italia il riferimento normativo vigente per l'impiego degli oppiacei nella terapia del dolore è rappresentato dalla Legge 15 Marzo 2010 n° 38 concernente "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore" che tutela il diritto del cittadino ad accedere alle suddette cure promuovendo l'attivazione e l'integrazione di due reti della terapia del dolore e delle cure palliative che garantiscano al paziente risposte assistenziali su base regionale ed in modo uniforme su tutto il territorio nazionale, nel rispetto dei principi fondamentali della tutela della dignità e dell'autonomia del malato, senza alcuna discriminazione.

Sebbene gli oppiacei rappresentino la terapia più efficace per il trattamento del dolore cronico, l'utilizzo prolungato di tali farmaci può dar luogo a effetti indesiderati anche seri, che ne limitano la tollerabilità, compromettendo l'aderenza del paziente alla terapia antalgica. Il più comune e persistente effetto collaterale dei farmaci oppiacei è rappresentato dalla costipazione indotta da oppiacei (CIO), dovuta ad una riduzione della motilità intestinale e delle attività secretorie associate, con conseguente formazione di feci dure e secche. Il meccanismo fisiopatologico alla base dell'OIC la differenzia dalla stipsi funzionale, rispetto alla quale i criteri di Roma IV (definiti attraverso una *consensus* multi-disciplinare) hanno garantito la sua caratterizzazione come entità nosologica distinta. Secondo i criteri di Roma IV (Mearin, 2016) per OIC si intende la comparsa o il peggioramento dei sintomi da costipazione, associati all'inizio o conseguenti alle modifiche della terapia con oppiacei (incremento del dosaggio o variazioni del regime). In particolare, la diagnosi di OIC contempla la presenza di sintomi nuovi o peggioramento della costipazione quando si inizia, si modifica o aumenta la terapia oppioide che deve includere 2 o più dei seguenti segni:

- (1) sforzo durante più di un quarto (25%) delle evacuazioni;
- (2) feci grumose o dure in più di un quarto (25%) delle defecazioni;
- (3) sensazione di evacuazione incompleta in oltre un quarto (25%) delle defecazioni;
- (4) sensazione di ostruzione / blocco anorettale in oltre un quarto (25%) delle defecazioni;



- (5) manovre manuali per facilitare più di un quarto (25%) delle defecazioni; o  
(6) meno di 3 movimenti intestinali spontanei a settimana.

A lungo termine la CIO può causare dolore addominale, dolore e bruciore rettale, stitichezza e diarrea alternata, emorroidi, formazione di fecalomi. La costipazione indotta da oppiacei può essere causa di interruzione del trattamento analgesico con oppiacei, o della sua riduzione del dosaggio, in particolare si stima che circa il 30% dei pazienti riduca o interrompa il trattamento con oppiacei proprio a causa di CIO (*Olesen 2011; Andresen 2018*). In aggiunta a ciò la CIO rappresenta un problema invalidante per i pazienti, essendo associato a stress psicologico, sofferenza fisica e isolamento sociale (*Bell 2009a; Erichsén 2015, Andresen 2018*).

Sebbene i dati epidemiologici siano estremamente variabili, si stima che la CIO interessi una percentuale compresa tra il 40% ed il 90% dei pazienti in trattamento con oppioidi (*Wald 2016*), con una prevalenza oscillante tra il 60% ed il 90% nei soggetti con patologie neoplastiche e tra il 40% ed il 60% nei soggetti con dolore non oncologico (*Bruner 2015; Tack 2014*). I dati di una survey condotta, a livello internazionale (includendo anche centri clinici italiani), su pazienti sia con dolore cronico oncologico che non oncologico in trattamento con oppiacei e lassativi, indicano che una percentuale di pazienti superiore a 80% continuava a soffrire di costipazione malgrado il trattamento con lassativi convenzionali (*Bell 2009b*).

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

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

### Evidenze disponibili

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

Metilnaltrexone bromuro è un antagonista selettivo degli oppiacei legantisi al recettore  $\mu$ -oppioidi, con una potenza 8 volte minore per i recettori degli oppiacei di tipo  $\kappa$  e affinità molto ridotta per i recettori degli oppiacei di tipo  $\delta$ . Essendo un'ammina quaternaria, l'abilità di metilnaltrexone di attraversare la barriera ematoencefalica è limitata. Ciò consente al metilnaltrexone di agire come antagonista  $\mu$ -oppioidi a livello periferico in tessuti quali il tratto gastrointestinale, senza interferire con gli effetti analgesici oppioido-mediati sul sistema nervoso centrale. La dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro nei pazienti adulti con dolore cronico (tranne pazienti sottoposti a cure palliative con malattia avanzata) è di 12 mg (0,6 mL di soluzione) per via sottocutanea, secondo necessità, somministrata ad almeno 4 dosi settimanali, fino a una volta al giorno (7 dosi a settimana). Nei pazienti adulti con malattia avanzata (pazienti sottoposti a cure palliative) la dose raccomandata di metilnaltrexone bromuro è di 8 mg (0,4 mL di soluzione)



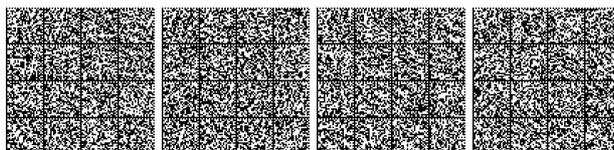
(pazienti il cui peso sia compreso tra 38-61 kg) o 12 mg (0,6 mL di soluzione) (pazienti il cui peso sia compreso tra 62-114 kg).

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

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

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

L'efficacia e la sicurezza di naloxegol sono state valutate in due studi clinici di fase 3, randomizzati, controllati verso placebo e in doppio cieco, condotti in pazienti affetti da CIO e con dolore non correlato al cancro (*Chey 2014; Webster 2013*). I due studi di Fase III analizzati hanno avuto la durata di 12 settimane; sono stati considerati eleggibili i pazienti ambulatoriali affetti da dolore non neoplastico e in trattamento stabile con oppiacei (almeno 30 unità di oppiacei equivalenti alla morfina al giorno per almeno 4 settimane prima del reclutamento e affetti da CIO riferita dagli stessi soggetti). La CIO è stata confermata durante un periodo di pre-trattamento di due settimane ed è stata definita come <3 evacuazioni spontanee in media alla settimana, con sintomi da



costipazione associati almeno al 25% delle evacuazioni. Entrambi gli studi avevano la potenza sufficiente ed erano stratificati in modo che almeno il 50% dei pazienti randomizzati ad ogni braccio di trattamento fosse conforme ai criteri basali per essere classificati come soggetti con risposta inadeguata ai lassativi (per essere definiti tali, nel corso delle due settimane antecedenti alla prima visita dello studio, i pazienti dovevano aver riferito sintomi concomitanti di CIO di entità almeno moderata durante la terapia con almeno una classe di lassativi per un minimo di quattro giorni nel periodo antecedente lo studio). I pazienti trattati con Naloxegol 25mg hanno avuto la prima evacuazione post-dose dopo 7,6 ore dalla somministrazione rispetto alle 41,4 ore dei pazienti trattati con placebo ( $p < 0,001$ ). Inoltre Naloxegol 25 mg ha comportato una migliore risposta in termini di aumento del numero di evacuazioni dopo 12 settimane di trattamento, rispetto al placebo. Naloxegol ha dimostrato di essere maggiormente efficace nel sottogruppo di pazienti con risposta non adeguata ai lassativi convenzionali: la percentuale di pazienti responder era significativamente superiore nei pazienti trattati con naloxegol 25mg rispetto a placebo (47,7% vs 30,1%;  $p < 0,001$ ) (Tack 2015; Garnock-Jones 2015).

La naldemedina è un derivato di naltrexone, a cui è stata aggiunta una catena laterale che aumenta il peso molecolare e l'area di superficie polare, riducendone così la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica. La dose raccomandata di naldemedina è 200 microgrammi (una compressa) al giorno da assumersi per via orale, e non è richiesto alcun aggiustamento di dose nei pazienti con compromissione renale.

I principali studi registrativi della naldemedina sono rappresentati da quattro studi principali randomizzati, in doppio cieco, controllati vs placebo per valutare efficacia e sicurezza di naldemedina 0,2 mg/die nel trattamento dell'OIC, di cui tre su pazienti non oncologici (COMPOSE 1, COMPOSE 2 e COMPOSE 3) ed uno su pazienti oncologici (COMPOSE 4). Gli studi COMPOSE-1 e -2 sono due studi identici di fase III, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati vs placebo a gruppi paralleli che hanno confrontato l'efficacia e sicurezza di naldemedina con quella del placebo su un periodo di trattamento di 12 settimane, seguito da un periodo di osservazione di 4 settimane. In questi due studi i lassativi erano sospesi all'arruolamento e naldemedina veniva quindi somministrata come monoterapia (Hale, 2017). In entrambi gli studi è stata osservata una percentuale di pazienti rispondenti significativamente più elevata nel braccio naldemedina rispetto al braccio placebo: 47.6% vs 34.6% (differenza: 13.0%; 95%CI 4.8-21.3) nel COMPOSE-1 e 52.5% vs 33.6% (differenza: 18.9%; 95%CI 10.8-27.0) nel COMPOSE-2. Miglioramenti significativi rispetto al baseline si osservano anche relativamente alla frequenza di SBM e dei sintomi di stipsi: aumento, maggiore dal basale alle ultime 2 settimane di trattamento, della frequenza di SBMs, evacuazioni spontanee complete (CSBMs) ed SBMs senza sforzo, rispetto a placebo. Lo studio COMPOSE-3 è uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, a gruppi paralleli che ha esaminato la sicurezza a lungo termine e la tollerabilità della somministrazione orale di naldemedina 0.2 mg una volta al giorno per 52 settimane, in pazienti con dolore cronico non oncologico, sotto terapia stabile con oppiacei e che potevano essere sotto trattamento con lassativi ma manifestare comunque l'OIC (Webster, 2018). Il trattamento a lungo termine con naldemedina è risultato associato a miglioramenti significativi e duraturi dei movimenti intestinali, dei sintomi associati alla costipazione e della QoL. L'efficacia e la sicurezza di naldemedina nel



trattamento dell'OIC in pazienti neoplastici con dolore cronico sono state verificate nell'ambito di uno studio di fase III, della durata di 2 settimane (COMPOSE-4) e della sua estensione in aperto di 12 settimane (COMPOSE-5) (Katakami, 2017). Anche in questo caso i pazienti in regime di trattamento stabile con lassativi proseguivano la loro somministrazione durante il trial e assumevano il farmaco sperimentale come add-on. La percentuale di pazienti rispondenti nelle 2 settimane di trattamento (endpoint primario) è stata significativamente più alta nel braccio naldemedina (71.1% [69 pazienti su 97]; IC 95%, 61.0% - 79.9%) rispetto al braccio placebo (34.4% [33 pazienti su 96]; IC 95%, 25.0% - 44.8%) con una differenza del 36.8% (IC 95%, 23.7% - 49.9%;  $P < 0.0001$ ).

### Raccomandazioni delle principali Linee guida

Tutte le linee guida nazionali ed internazionali sottolineano, anzitutto, l'esigenza di riproporre al paziente indicazioni di carattere generale, suggerendo modifiche dello stile di vita (laddove possibile) in grado di ridurre o prevenire la stipsi: incrementare l'apporto di fibre e liquidi, stimolare la mobilizzazione; favorire il comfort e la privacy, ad esempio aiutando il paziente a recarsi in bagno per evacuare; trattare le cause di dolore alla defecazione; agire sui disordini metabolici ed elettrolitici o su trattamenti farmacologici concomitanti in grado di determinare stipsi.

In assenza di controindicazioni (ad esempio diarrea, occlusione intestinale), ogni paziente che intraprenda un trattamento con oppiacei dovrebbe contestualmente avviare una profilassi con lassativi, da proseguirsi per tutto il periodo di assunzione di oppiacei, oltre ad essere istruito sulle misure generali di cui sopra. Su questa indicazione di massima concordano tutte le società scientifiche che si siano confrontate sul tema della stipsi indotta da oppioidi.

Di fatto tutte le linee-guida internazionali, incluse le linee di indirizzo di un European expert consensus statement (Farmer, 2019), le linee-guida ESMO (Larkin, 2018), e una recente *expert opinion* redatta da un gruppo multidisciplinare di esperti italiani coinvolti nella gestione dei pazienti con dolore (Rossi, 2019), concordano nell'utilizzo dei PAMORA dopo una prima linea di trattamento rappresentata da 1 o più lassativi.

Le linee-guida più aggiornate, supportate da una importante appendice metodologica (Hanson, 2019), sono quelle dell'*American Gastroenterology Association* (AGA. Crockett, 2019) le quali individuano come terapia di prima linea per il trattamento della OIC l'utilizzo di lassativi, raccomandando l'utilizzo di una combinazione di almeno due classi di lassativi prima di ricorrere a una *escalating therapy*. Nei soggetti con OIC refrattaria al trattamento viene raccomandato il ricorso ai PAMORA (*Peripherally Acting  $\mu$ -Opioid Receptor Antagonists*), tra i quali naldemedina e naloxegol hanno un grado di raccomandazione forte, con un livello delle evidenze rispettivamente alto e moderato secondo il metodo GRADE.

Per quanto riguarda i singoli trattamenti farmacologici, tutti questi farmaci hanno dimostrato la loro efficacia in studi di confronto vs placebo e non sono disponibili dati di confronti diretti tra essi. Sono tuttavia disponibili i risultati di confronti indiretti derivanti da metanalisi (Nee, 2018; Nishie, 2019) e *network metanalysis* (Sridharan, 2019; Luthra, 2019), che, nel complesso confermano la maggiore efficacia di tutti i PAMORA vs placebo, ma i cui risultati, in termini di



individuazione del valore terapeutico relativo dei singoli farmaci, devono essere considerati con cautela in considerazione di importanti limitazioni rappresentate soprattutto da una importante eterogeneità sia in relazione ai disegni dei differenti studi sia in relazione alla popolazione studiata e agli endpoint considerati. Tali limitazioni rendono nel complesso poco informativi i risultati derivati dalle meta-analisi, lasciando di fatto alla valutazione dei singoli casi, la scelta del miglior trattamento in relazione alle caratteristiche dei singoli pazienti.

### Particolari avvertenze

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

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

Per quanto riguarda i medicinali naloxegol e naldemedina, al momento non sono segnalati casi di perforazione intestinale in corso di trattamento, tuttavia deve essere considerato che i soggetti con patologie a rischio per perforazione intestinale erano stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche e il farmaco è esplicitamente controindicato nei soggetti con accertata o sospetta occlusione gastrointestinale.

Deve inoltre essere considerato che i trial registrativi di naloxegol escludevano soggetti con dolore correlato al cancro, per cui, a causa della limitata esperienza clinica in questa popolazione, è raccomandata cautela quando si prescrive naloxegol in questo *setting* di pazienti.

Si rappresenta, infine, l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modalit%C3%A0-di-segnalazione-delle-sospette-reazioni-avverse-ai-medicinali>.



**BIBLIOGRAFIA PRINCIPALE**

- Andresen V, Banerji V, Hall G, Lass A, Emmanuel AV. The patient burden of opioid-induced constipation: New insights from a large, multinational survey in five European countries. *United European Gastroenterology Journal* 2018, Vol. 6(8) 1254–1266
- Anissian L , Schwartz HW , Vincent K *et al.* Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of acute opioid-induced constipation: phase 2 study in rehabilitation after orthopedic surgery. *J Hosp Med* 2012;7:67–72.
- Bader S, Dürk T, Becker G. Methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7:13-26.
- Bell T, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag.* 2009;5:137–144.
- Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med.* 2009;10:35-42.
- Brenner DM, Chey WD. An evidence-based review of novel and emerging therapies for constipation in patients taking opioid analgesics. *Am J Gastroenterol Suppl* 2014;2:38-46.
- Bruner HC, Atayee RS, Edmonds KP, et al. Clinical utility of naloxegol in the treatment of opioid-induced constipation. *J Pain Res.* 2015;8:289-94.
- Candy B, Jones L, Goodman ML, et al. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1, CD003448.
- Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med.* 2014;370:2387-96.
- Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, Falck-Ytter Y, Hanson BJ, Sultan S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology.* 2019 Jan;156(1):218-226.
- Drewes AM, Munkholm P, Simrén M, et al. Definition, diagnosis and treatment strategies for opioid-induced bowel dysfunction-Recommendations of the Nordic Working Group. *Scand J Pain* 2016;11:111–122.
- Erichsén E, Milberg A, Jaarsma T, et al. Constipation in Specialized Palliative Care: Prevalence, Definition, and Patient-Perceived Symptom Distress. *J Palliat Med.* 2015;18:585-92.
- Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, De Giorgio R, O'Brien T, Morlion B, Tack J. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterol J.* 2019 Feb;7(1):7-20.
- Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis . *Am J Gastroenterol* 2013;108:1566-74.
- Garnock-Jones K. Naloxegol: A review of its use in patients with opioid-induced constipation. *Drugs* 2015;75: 419–425.



- Hale M, Wild J, Reddy J, Yamada T, Arjona Ferreira JC. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Aug;2(8):555-564.
- Hanson B, Siddique SM, Scarlett Y, Sultan S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(1):229-253
- Iyer SS , Randazzo BP , Tzanis EL et al. Effect of subcutaneous methylnaltrexone on patient-reported constipation symptoms . *Value Health* 2011;14:177-83.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372-380.
- Katakami N, Harada T, Murata T, Shinozaki K, Tsutsumi M, Yokota T, Arai M, Tada Y, Narabayashi M, Boku N. Randomized phase 3 and extension studies: Efficacy and impacts on quality of life of naldemedine in subjects with opioid-induced constipation and cancer. *Ann Oncol*. 2018 Apr 18. doi: 10.1093/annonc/mdy118. [Epub ahead of print]
- Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:141737. doi: 10.1155/2014/141737.
- Larkin PJ, Cherny NI, La Carpio D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Supplement\_4):iv111-iv125.
- Leppert W, Woron J. The role of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016 Sep;9(5):736-46.
- Luthra P, Burr NE, Brenner DM, Ford AC. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2018 May 5. pii: gutjnl-2018-316001. doi:10.1136/gutjnl-2018-316001. [Epub ahead of print]
- Mackey A, Green L, Greene P, et al. Methylnaltrexone and gastrointestinal perforation. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: e1–e3.
- Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 18. pii: S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27144627.
- Michna E , Blonsky ER , Schulman S et al. Subcutaneous methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic, nonmalignant pain: a randomized controlled study . *J Pain* 2011;12:554-62.
- Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, et al. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. *Pain Med*. 2016 Dec 29. pii: pnw255. doi:10.1093/pm/pnw255. [Epub ahead of print]
- Nalamachu SR, Pergolizzi J, Taylor R Jr, et al. Efficacy and Tolerability of Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: A Responder Analysis of 2 Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Pain Pract*. 2015;15:564-71.



- Nee J, Zakari M, Sugarman MA, Whelan J, Hirsch W, Sultan S, Ballou S, Iturrino J, Lembo A. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct;16(10):1569-1584.
- Nishie K, Yamamoto S, Yamaga T, Horigome N, Hanaoka M. Peripherally acting  $\mu$ -opioid antagonist for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;34(5):818-829.
- O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017 Jan;21(1):3-19.
- Olesen AE, Drewes AM. Validated tools for evaluating opioid-induced bowel dysfunction. *Adv Ther*. 2011;28(4):279–294.
- Poulsen JL, Brock C, Olesen AE, et al. Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8:360-72.
- Rauck RL, Peppin JF, Israel RJ et al. Oral methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *Gastroenterol* 2012;142 (Suppl 1) : S160.
- Rauck RL. Treatment of opioid-induced constipation: focus on the peripheral  $\mu$ -opioid receptor antagonist methylnaltrexone. *Drugs*. 2013;73:1297-306.
- Rauck R, Slatkin NE, Stambler N, et al. Randomized, Double-Blind Trial of Oral Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pain Pract*. 2016 Nov 17. doi: 10.1111/papr.12535.
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Relistor® (metilnaltrexone bromuro).
- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - Moventig® (naloxegol ossalato).
- Rossi M, Casale G, Badiali D, Aielli F, Aloe Spiriti MA, Arcioni R, Bordin F, Ferrara M, Morelli Sbarra G, Corcione A, Marinangeli F, Marchetti P. Opioid-induced bowel dysfunction: suggestions from a multidisciplinary expert Board. *Support Care Cancer*. 2019 Feb 18. doi: 10.1007/s00520-019-04688-2.
- Siemens W, Becker G. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and meta-analyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:401-12.
- Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol*. 2009;7:39-46.
- Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Comparison of efficacy of remifentanyl, sufentanyl and alfentanyl with fentanyl when combined with propofol for general anesthesia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Clin Pharmacol*. 2019 Mar 13. doi: 10.2174/1567201816666190313160438. [Epub ahead of print]
- Swarm R, Abernethy AP, Angheliescu DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology on Adult Cancer Pain. *JNCCN* 2010;8:1046–1086.
- Tack J, Corsetti M. Naloxegol for the treatment of opioid-induced constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8:855–861.
- Tack J, Lappalainen J, Diva U, et al. Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation and laxative inadequate response. *Unit Eur Gastroenterol J* 2015;3:471–480.



- Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylalntrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med.* 2008;358:2332-43.
- Wald A. Constipation. *Advances in diagnosis and Treatment.* *JAMA* 2016;315:185-191.
- Webster L, Chey WD, Tack J, et al. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:771-779.
- Webster LR, Nalamachu S, Morlion B, et al. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Pain.* 2018 May;159(5):987-994.
- Yuan CS, Foss JF, O' Connor M et al. Methylalntrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:367-72.

20A02372

DETERMINA 16 aprile 2020.

**Rinegoziazione del medicinale per uso umano «Rizmoic», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537.** (Determina n. 463/2020).

IL DELEGATO  
DEL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze recante «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze recante «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute

di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, recante «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la comunicazione del 9 aprile 2020, con cui, in sostituzione della precedente delega di cui alla comunicazione del 6 aprile 2020, il direttore generale, perfettamente consapevole degli atti posti in essere dall'Agenzia italiana del farmaco, ha delegato il dott. Domenico Di Giorgio a firmare, in suo nome e conto, gli atti relativi a tutti i provvedimenti in corso fino alla durata della assenza/indisponibilità del direttore stesso, ai sensi dell'art. 10, comma 4 del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8, comma 10 che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 48, comma 33, legge 24 novembre 2003, n. 326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal S.S.N. tra agenzia e titolari di autorizzazioni;

