

# Naldemedina

## en estreñimiento inducido por opioides

▼RIZMOIC® (Shionogi BV)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

## Resumen

**Fernández Moriano C.** Naldemedina (Rizmoic®) en estreñimiento inducido por opioides. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(446): 912-919

Naldemedina es un nuevo antagonista –derivado de naltrexona– de los receptores opioides *mu*, *delta* y *kappa* presentes en los tejidos periféricos, que produce un efecto laxante por su antagonismo en los receptores *mu* del sistema nervioso entérico del tubo digestivo. Dada su escasa capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, reduce los efectos astringentes de los opioides sin revertir su efecto analgésico mediado por el sistema nervioso central. Por tanto, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento –por vía oral– del estreñimiento inducido por opioides (EIO) en pacientes adultos que han recibido previamente tratamiento con un laxante.

En dos estudios con pacientes no oncológicos con EIO (COMPOSE-1 y -2) y sin uso concomitante de otros laxantes, un tratamiento diario con naldemedina durante 12 semanas aumentó en un 13-19% la tasa de respondedores en comparación con placebo; las variables secundarias confirmaron que, además de una mejora en la frecuencia semanal de deposiciones espontáneas en general, induce un incremento en las deposiciones completas y en aquellas sin esfuerzo defecatorio. El beneficio es significativo ya desde la primera semana y se mantiene posteriormente. Un tercer estudio (COMPOSE-3) corroboró la superioridad de naldemedina en tratamientos de hasta 1 año de duración, con uso concurrente o no de laxantes, pues permite casi duplicar el promedio de deposiciones semanales, con una diferencia reseñable frente a placebo. Adicionalmente, en pacientes con dolor crónico por cáncer y EIO, los datos agrupados de dos estudios (el pivotal COMPOSE-4 y otro de búsqueda de dosis) evidenciaron una mejora sustancial en la tasa de respondedores con tratamientos de 2 semanas con naldemedina (71-78%): el incremento se situó entre el 37-40% en comparación con el placebo. La eficacia del nuevo fármaco fue consistente en todos los subgrupos de pacientes, con independencia de su respuesta –inadecuada o no– a otros laxantes.

En términos de seguridad, naldemedina parece bien tolerado en todas las poblaciones de pacientes, quizás en mayor medida que otros antagonistas opioides disponibles en la misma indicación (metilnaltrexona, naloxegol), pues no ha provocado perforaciones intestinales. Su perfil toxicológico se caracteriza por efectos adversos gastrointestinales posiblemente debidos a su mecanismo de acción, siendo los más frecuentes el dolor abdominal, la diarrea (más incidente en pacientes oncológicos), las náuseas y los vómitos. La mayoría son de gravedad leve a moderada, y la tasa de interrupción del tratamiento es baja (3-4,5%). Con una frecuencia muy baja (< 1%), naldemedina podría producir algún caso de síndrome de abstinencia a opioides con manifestaciones extradigestivas, independiente de la terapia opioide de mantenimiento.

En definitiva, naldemedina ha demostrado ser clínicamente superior a placebo –en base a variables referentes a la frecuencia de defecaciones– en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con dolor crónico de origen oncológico y no oncológico, con independencia de la respuesta previa a otros laxantes. Parece que su eficacia es mayor en pacientes con cáncer. A falta de estudios comparativos, el IPT establece que naldemedina podría considerarse una opción de tratamiento laxante comparable a naloxegol y metilnaltrexona, con los que comparte mecanismo de acción, por lo que no parece incorporar un grado sustancial de innovación terapéutica. No obstante, frente a naloxegol, naldemedina aporta la ventaja potencial de que puede usarse con otros laxantes, y frente a metilnaltrexona, sobresale su vía de administración oral (más sencilla que la vía subcutánea) y el menor coste del nuevo medicamento.

## Aspectos fisiopatológicos

Los opioides son considerados unánimemente como analgésicos de gran utilidad en cuadros dolorosos de moderados a graves, tanto en patologías oncológicas como en otros procesos como no malignos, especialmente en pacientes en quienes otros abordajes terapéuticos no han sido eficaces. Sin embargo, adicionalmente a la acción analgésica ejercen otras acciones farmacológicas, tales como: depresión respiratoria, sedación, emesis y estreñimiento; es decir, su uso prolongado se asocia a un número importante de eventos adversos, la mayoría de los cuales afectan al tracto gastrointestinal.

Los receptores de opioides se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo en distintos órganos con musculatura lisa. El principal efecto de estos fármacos en el sistema digestivo es la inhibición de la motilidad intestinal como resultado de la estimulación del receptor opioide  $\mu$  en el músculo liso de la submucosa intestinal. Ello conduce a un retraso en el vaciamiento gástrico, un aumento del tono del esfínter pilórico y un tránsito intestinal prolongado. La disminución resultante de la motilidad prolonga el contacto entre el contenido intestinal y la mucosa, lo que aumenta la absorción de líquidos. Además, la estimulación de dichos receptores en la mucosa activa un arco reflejo que conduce a una mayor reabsorción de líquidos y a una reducción de las secreciones intestinales. Todos estos efectos dan como resultado la formación de heces secas y duras<sup>1</sup>, difíciles de eliminar.

Por tanto, de todos los eventos adversos relacionados con el tratamiento, es sin duda el **estreñimiento inducido por opioides (EIO)** la reacción adversa más común a estos fármacos, sobre todo con su uso crónico, que resulta de prolongada duración y muy difícil tratamiento. A este estado también

se le denomina más genéricamente como *disfunción intestinal inducida por opioides* (DIO), si bien este término no solo refleja el estreñimiento, sino un amplio conjunto de síntomas que abarcaría también el dolor abdominal, los calambres abdominales, la evacuación incompleta, la hinchazón o distensión abdominal y el reflujo gástrico. Otros síntomas frecuentemente asociados son las náuseas y los vómitos, la retención urinaria y el prurito.

El EIO puede afectar a hasta el 40-70% de los pacientes tratados habitualmente con analgésicos opioides; se estima que lo padecen en torno el 40-50% de los pacientes con dolor crónico no oncológico y hasta el 70-85% de los pacientes tratados por un dolor crónico derivado de un cáncer. Un problema que lo complica especialmente es que se trata, quizás, del único efecto farmacológico de los opioides para el cual el organismo humano no desarrolla tolerancia, o ésta es extremadamente lenta. Todo lo anterior sería aplicable para fármacos como **codeína, dihidrocodeína, morfina, fentanilo, oxycodona e hidromorfina**.

Su origen parece estar, como se ha sugerido, en la activación del tono de la musculatura lisa intestinal, la supresión de los movimientos peristálticos progresivos, el aumento del tono del esfínter de la válvula ileocecal y del esfínter anal, así como en la reducción de la sensibilidad a la distensión anal. Los opioides también pueden retrasar la evacuación gástrica y ralentizar la motilidad intestinal.

Las manifestaciones del EIO pueden variar entre pacientes, pero en muchos casos llegan a interferir significativamente con las actividades de la vida diaria –incluyendo las laborales– y afectar negativamente a la calidad de vida. Si no se abordan las complicaciones del estreñimiento, que incluso puede

ser más angustioso para los pacientes que el propio dolor patológico en sí mismo, sus consecuencias se adicionan a la carga de la enfermedad y el dolor, y podría provocar que los pacientes dejen de tomar las dosis de opioides necesarias para alcanzar una analgesia efectiva. A largo plazo, el EIO puede resultar en una morbilidad sustancial (por ejemplo, dolor rectal, obstrucción o ruptura intestinal) y, en casos raros, en la muerte del paciente.

A las propias particularidades farmacológicas de los opioides, habría que añadir ciertas circunstancias patológicas que habitualmente acompañan a los pacientes en los que se utilizan estos fármacos. Concretamente, pueden actuar como factores exacerbadores del EIO ciertas patologías metabólicas (diabetes, hipercalcemia, hipocalemia, uremia, hipotiroidismo, etc.), la deshidratación, ciertas alteraciones neurológicas, la obstrucción mecánica o el empleo de determinados medicamentos (antieméticos, diuréticos, anticonvulsivantes, etc.). Asimismo, ciertas condiciones generales, como la edad avanzada, el sedentarismo, el bajo consumo de líquidos y de fibra con la dieta pueden agravar aún más la situación.

En cuanto al **tratamiento** de EIO, hay variedad de productos medicinales y estrategias disponibles. Al margen de las medidas higiénico-dietéticas relativas al incremento del consumo de fibra y de líquido, no parece existir un consenso sobre cómo afrontar el estreñimiento inducido por opioides.

Entre los fármacos **laxantes**, suelen emplearse, sobre todo, estimulantes gastrointestinales, que actúan directamente sobre la mucosa intestinal e incrementan la secreción hidroelectrolítica y la acción peristáltica, o laxantes osmóticos, que llevan agua al colon e hidratan las heces; o incluso la combi-

1 Históricamente el estreñimiento se definía como una frecuencia de defecación baja, pero actualmente, de acuerdo con los criterios de Roma IV, también incluye estos otros síntomas: consistencia de las heces, esfuerzo defecatorio y sensación de evacuación incompleta.

nación de ambos tipos. Si el estreñimiento persistiera, puede recurrirse a laxantes emolientes, surfactantes o tensioactivos aniónicos (inducen cambios en las membranas de absorción celulares resultantes en una secreción intestinal) y laxantes formadores de bolo (aumentan la frecuencia de las deposiciones y el contenido fecal de agua y sólidos); e incluso a laxantes de rescate (bisacodilo o enemas). Los resultados obtenidos con los laxantes tradicionales distan mucho de ser los requeridos, y una proporción sustancial de pacientes con EIO no alcanza un control adecuado. En los peores casos, pueden complicar aún más la condición del paciente, obligando a la utilización de enemas y a la extracción digital de las heces.

Atendiendo al origen del problema, se sugirió el empleo de antagonistas opioides para contrarrestar el estreñimiento. El problema obvio es que la administración sistémica de antagonistas de receptores  $\mu$  (opioides conduce inevitablemente a

la reducción del efecto analgésico, dado que ambos efectos, analgesia y estreñimiento, están igualmente mediados por la acción agonista sobre los mismos receptores. No obstante, la acción analgésica se relaciona fundamentalmente con la activación de receptores  $\mu$  del sistema nervioso central (encefálicos y medulares), mientras que el estreñimiento se media por la activación de receptores solamente a nivel intestinal. Por ello, se ha planteado el empleo de formulaciones de acción local con estos antagonistas opioides y el desarrollo de nuevos fármacos antagonistas opioides  $\mu$  de acción local exclusiva. Entre esos antagonistas de opioides  $\mu$  de acción periférica (PAMORAs, por sus siglas en inglés), actualmente se dispone en la UE de dos fármacos, bromuro de **metilnaltrexona** (Relistor®, comercializado por primera vez en 2009) y **naloxegol** (Moventig®, comercializado por primera vez en 2016), pero ninguno de ellos está autorizado para su uso en primera línea del EIO,

sino solo tras respuesta inadecuada a laxantes en pacientes adultos.

La guía clínica de la OMS para el tratamiento del dolor oncológico recomienda el uso de laxantes profilácticos como tratamiento preventivo de primera línea para el EIO, que debería ser iniciado al mismo tiempo que el tratamiento con opioides. En caso de que esta medida fracasara, las estrategias para las siguientes líneas de tratamiento variarían considerablemente, desde la monitorización clínica sin ninguna intervención adicional hasta la recomendación de otras opciones farmacológicas. Así, por ejemplo, se valorará el aumento de la dosis de laxante, la combinación de laxantes, la revisión de la terapia analgésica (rotación de opioides o uso de analgésicos no opioides) y la desimpactación manual. Es frecuente que los pacientes recorran varios regímenes terapéuticos para encontrar uno que sea eficaz, por lo que parece evidente que se requieren nuevas alternativas de tratamiento (EPAR, 2018; AEMPS, 2021).

## Acción y mecanismo

Naldemedina es un nuevo antagonista de los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  presentes en los tejidos periféricos que produce un efecto laxante, en base a lo cual el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento – diario por vía oral – del estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos que han recibido previamente tratamiento con un laxante.

Dadas las características moleculares del fármaco (véase apartado siguiente), que determinan una escasa capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, se espera que su penetración hasta el sistema nervioso central (SNC) sea insignificante a la

dosis recomendada. Adicionalmente, se ha descrito que es un sustrato del transportador de eflujo de la glicoproteína P, lo cual también podría contribuir a una mayor reducción de su penetración en el SNC. Según lo expuesto en el apartado anterior, se comprende que, al actuar como antagonista de los receptores opioides  $\mu$  ( $\mu$ ) en tejidos periféricos –en particular en el sistema nervioso entérico del tubo digestivo–, el fármaco reduce los efectos astringentes de los opioides sin revertir sus efectos mediados por el SNC, sobre todo la analgesia.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* han probado que naldemedina carece de

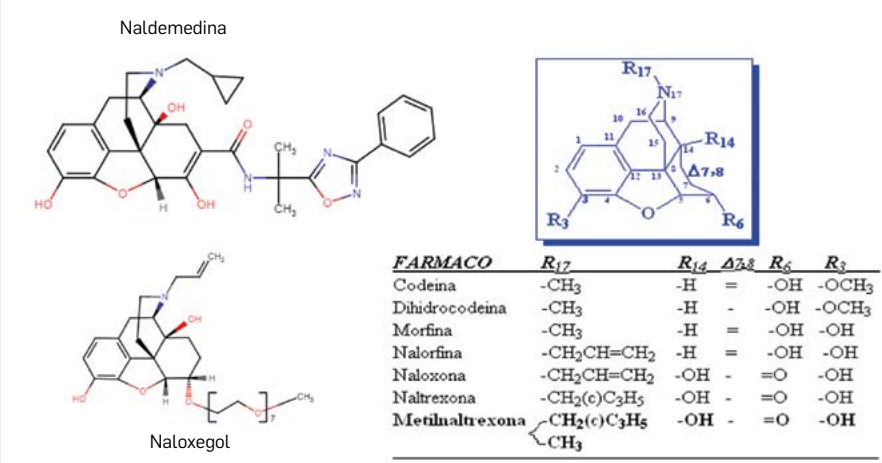
actividad agonista sobre cualquier tipo de receptor opioide, sino que ejerce un antagonismo de carácter probablemente competitivo, impidiendo el acceso de los ligandos endógenos naturales (endorfinas). En estudios en ratas, se ha demostrado que el fármaco antagoniza la reducción del tránsito intestinal inducido por opioides administrados tanto por vía subcutánea como por vía oral; parece que la potencia de su efecto es mayor frente al estreñimiento inducido por oxicodona (DE50: 0,02 mg/kg) que frente al inducido por morfina (DE50: 0,23 mg/kg por vía oral y DE50: 0,03 mg/kg por vía subcutánea) (AEMPS, 2019; EMA, 2018).

## Aspectos moleculares

Naldemedina (**Figura 1**) es un derivado de naltrexona (y de metilnaltrexona<sup>2</sup>) al que se ha añadido una cadena lateral para aumentar el peso molecular (que asciende a 742,84 g/mol) y la superficie polar, reduciendo así su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. En su forma de tosilato, la molécula presenta polimorfismos y su nombre químico es el de ácido 17-(ciclopropilmetil)-6,7-dihidro-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,6,14-trihidroxi-N-[2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)propan-2-il]morfinan-7-carboxamida 4-metilbenzenosulfónico, que se corresponde con la fórmula molecular  $C_{32}H_{34}N_4O_6 \cdot C_7H_8O_3S$ . El principio activo se presenta como un polvo no higroscópico de color blanco a ligeramente marrón, cuya solubilidad es elevada a pH superior al del rango fisiológico.

Como los otros dos fármacos antagonistas de opioides disponibles en España para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides (naloxegol y metilnaltrexona), naldemedina deriva de la optimización molecular a partir de naltrexona: todos ellos son antago-

**Tabla 1.** Estructura química de naldemedina. Se aprecia a simple vista que la molécula está estrechamente relacionada en términos estructurales con los otros dos fármacos antagonistas de opioides (naloxegol y metilnaltrexona) disponibles en España para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides.



FÁRMACO	R <sub>17</sub>	R <sub>14</sub>	Δ <sub>3,8</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>3</sub>
Codeína	-CH <sub>3</sub>	-H	=	-OH	-OCH <sub>3</sub>
Dihidrocodeína	-CH <sub>3</sub>	-H	-	-OH	-OCH <sub>3</sub>
Morfina	-CH <sub>3</sub>	-H	=	-OH	-OH
Nalorfina	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-H	=	-OH	-OH
Naloxona	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-OH	-	=O	-OH
Naltrexona	-CH <sub>2</sub> (c)C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	-OH	-	=O	-OH
Metilnaltrexona	-CH <sub>2</sub> (c)C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	-OH	-	=O	-OH

nistas de los receptores *mu* opioides estrechamente relacionados con los analgésicos opioides tradicionales y, en especial, con la morfina. La presencia de un resto hidroxilo (OH) en posición 14 se ha descrito como un factor importante que incrementa la afinidad hacia los receptores opioides, pero no determina ningún efecto agonista sobre ellos; esa sustitución se encuentra en naloxona (usada para prevenir la depresión respiratoria en casos agudos

de intoxicación opiácea) y también en naltrexona (usada en el tratamiento de la deshabituación opiácea), los principales antagonistas sistémicos de receptores opiáceos. Pero es la sustitución del átomo N<sub>17</sub> la más determinante de cara al sentido del efecto sobre los receptores opiáceos: un metilo determina la acción agonista, mientras que agrupamientos como alilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo producen antagonismo (Cuéllar, 2009).

## Eficacia y seguridad clínicas

Los datos de eficacia y seguridad clínicas de naldemedina que sustentan su indicación y dosis autorizadas (200 µg/día por vía oral) derivan fundamentalmente de cuatro ensayos pivotaes de fase 3, todos ellos aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo, pero de duración variable entre 2 y 52 semanas. Tres estudios incluyeron pacientes con estreñimiento inducido por opioides (EIO) con dolor crónico no oncológico y el restante

enroló pacientes con EIO y dolor por cáncer. Todos los pacientes enrolados habían tomado previamente al menos un fármaco laxante.

### Pacientes con dolor crónico no oncológico

Se han desarrollado dos estudios – COMPOSE-1 (N= 547) y COMPOSE-2 (N= 551)– de 12 semanas de duración e

idéntico diseño, en que se aleatorizaron (1:1) pacientes con EIO confirmado<sup>3</sup> durante 2 semanas a recibir el fármaco (200 µg/día) o un placebo equivalente, sin el uso adicional de laxantes. Los pacientes debían de haber recibido una dosis estable de opioides equivalente a  $\geq 30$  mg/día de morfina durante al menos 4 semanas antes de la inclusión. El tercer estudio –COMPOSE-3 (N= 1.246)– fue un estudio de seguridad a largo plazo (52 semanas) en que la

<sup>2</sup> Metilnaltrexona es un derivado de naltrexona adicionalmente metilado en el átomo de nitrógeno (N<sub>17</sub>), con lo que forma una sal de amonio cuaternario. Esta característica determina que sea prácticamente nula su capacidad de difusión a través de la barrera hematoencefálica, dado que ésta impide el paso de moléculas ionizadas.

<sup>3</sup> El EIO se definió como un máximo de 4 deposiciones espontáneas –que se producen sin uso de laxante de rescate en las 24 h previas– durante 14 días consecutivos y < 3 deposiciones espontáneas a la semana, con  $\geq 25\%$  asociadas a uno o más de los siguientes síntomas: esfuerzo defecatorio, heces duras o caprinas, sensación de evacuación incompleta y/o sensación de obstrucción/bloqueo anorrectal. La asociación a esos síntomas no fue requisito en el estudio COMPOSE-3.

eficacia fue un objetivo secundario, con idéntica aleatorización y una población similar de pacientes, pero que permitió que la mitad de ellos (52%) continuaran sin cambios una pauta posológica estable de laxantes. En los tres estudios se permitió, en caso de ausencia de deposición en 72 h, el uso de un laxante de rescate (bisacodilo), e incluso de un enema posterior.

Se excluyeron pacientes con EIO grave que no hubieran tenido ninguna deposición en los últimos 7 días, que nunca hubieran tomado laxantes o que tuvieran indicios de anomalías estructurales del tubo digestivo. Cabe destacar que, en global, los pacientes finalmente incluidos habían usado fármacos opioides por una media de 5 años, su dosis diaria media basal era equivalente a entre 121 y 132 mg de morfina, y la media basal en los estudios COMPOSE-1, -2 y -3 era de 1,31, 1,17 y 1,60 deposiciones espontáneas a la semana, respectivamente. La edad promedio era de 53 años (15% con  $\geq 65$  años), el 62% eran mujeres y el 80% de raza blanca. En los tres estudios, el dolor más frecuente fue el dolor de

espalda (54-62%), seguido de cervicalgia, osteoartritis y artralgiás.

La variable principal de los estudios de 12 semanas fue la proporción de pacientes respondedores, definida la respuesta como mantenimiento de  $\geq 3$  deposiciones espontáneas a la semana durante 9 semanas en todo el estudio y 3 semanas de las últimas 4, y un cambio desde la visita basal de  $\geq 1$  deposición espontánea semanal. En el estudio de seguridad a largo plazo, se consideró variable de eficacia el cambio en la frecuencia de deposiciones desde la visita basal hasta las semanas 12, 24, 36 y 52.

Los principales resultados para los estudios COMPOSE-1 y -2, que muestran una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento con naldemedina frente al placebo, se recogen en la **Tabla 1**.

Con los datos de los dos estudios agrupados se evaluó específicamente la eficacia de naldemedina en dos subgrupos de pacientes según su respuesta a los laxantes. En los pacientes con respuesta inadecuada a laxantes

(N= 629) se observó una mayor proporción de respondedores con naldemedina (46,4%) en comparación con placebo (30,2%), siendo la diferencia entre grupos (16,2%) estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). En los pacientes sin respuesta inadecuada (N= 451) también se observó una proporción mayor de respondedores con naldemedina (54,3%) que con placebo (38,9%) y la diferencia entre grupos (15,6 %) fue estadísticamente significativa ( $p = 0,0009$ ).

En el estudio COMPOSE-3 también se verificó una superioridad de naldemedina en términos de eficacia: partiendo de una frecuencia media de 2,02 deposiciones semanales al inicio en ambos grupos, el análisis por intención de tratar reveló un mayor cambio medio ( $p \leq 0,0001$ ) en la frecuencia de deposiciones semanales desde la visita basal hasta cada visita de seguimiento en el grupo de naldemedina (N= 621) respecto al grupo placebo (N= 620), tanto a la semana 12 (3,70 vs. 2,42) como a las semanas 24 (3,77 vs. 2,77), 36 (3,88 vs. 2,88) y 52 (3,92 vs. 2,92). De forma similar a lo ya comentado, los datos de eficacia de

**Tabla 1.** Principales resultados de eficacia de naldemedina en tratamientos de 12 semanas en pacientes con dolor crónico no oncológico y estreñimiento inducido por opioides (EMA, 2018; AEMPS, 2021).

Estudio	COMPOSE-1		COMPOSE-2	
Brazo de tratamiento	Naldemedina (N= 273)	Placebo (N= 272)	Naldemedina (N= 276)	Placebo (N= 274)
VARIABLE PRIMARIA				
Pacientes respondedores con deposiciones espontáneas (%)	47,6%	34,6%	52,5%	33,6%
Diferencia entre tratamientos	13,0% (IC <sub>95%</sub> 4,8-21,3); p= 0,0020*		18,9% (IC <sub>95%</sub> 10,8-27,0); p< 0,0001*	
VARIABLES SECUNDARIAS				
Cambio en frecuencia de deposiciones espontáneas a la semana (media de mínimos cuadrados)				
Desde visita basal hasta las 2 últimas semanas de tratamiento	3,42**	2,12	3,56**	2,16
Desde visita basal hasta la semana 1	3,48**	1,36	3,86**	1,69
Cambio en frecuencia de deposiciones espontáneas completas a la semana (media de mínimos cuadrados)				
Desde visita basal hasta las 2 últimas semanas de tratamiento	2,58**	1,57	2,77**	1,62
Cambio en frecuencia de deposiciones espontáneas sin esfuerzo defecatorio a la semana (media de mínimos cuadrados)				
Desde visita basal hasta las 2 últimas semanas de tratamiento	1,46***	0,73	1,85***	1,10

\* Diferencia estadísticamente significativa frente a placebo.

\*\*  $p < 0,0001$ . \*\*\*  $p = 0,0003$  para el estudio COMPOSE-1 y  $p = 0,0011$  para el COMPOSE-2.



este estudio tras 1 año de tratamiento muestran consistentemente una mejora en la frecuencia de deposiciones en los subgrupos de pacientes tratados con naldemedina, con independencia de la respuesta inadecuada o no a laxantes (3,10 vs. 1,90 en los primeros y 4,26 vs. 3,39 en los segundos;  $p = 0,0210$  y  $p = 0,1349$ , respectivamente).

## Pacientes con dolor crónico oncológico

Para la evaluación de la eficacia en la población de pacientes con cáncer y EIO se consideró como pivotal el estudio COMPOSE-4, realizado en población japonesa, aunque los datos de éste se analizaron en conjunto con los del ensayo de búsqueda de dosis V9222, siendo ambos doblemente ciegos y controlados por placebo, y que constaron de un periodo de tratamiento de 2 semanas con naldemedina (200 µg/día;  $N = 155$ ) o un placebo equivalente ( $N = 152$ ) y un seguimiento de 4 semanas. La variable de eficacia principal (objetivo primario en el pivotal y secundario en el estudio V9222) fue la proporción de respondedores con deposiciones espontáneas durante el periodo de tratamiento de 2 semanas; la respuesta se definió como una frecuencia de  $\geq 3$  deposiciones espontáneas a la semana y un aumento desde la visita basal de  $\geq 1$  deposición espontánea semanal.

Los pacientes debían de tener confirmación de EIO<sup>4</sup> y haber recibido una dosis estable de opioides (dosis media de 57-69 mg) durante al menos las 2 semanas del periodo de preinclusión. A aquellos pacientes en tratamiento con laxantes en la visita basal se les permitió

el mantenimiento del mismo a la dosis estable durante el periodo de tratamiento, siendo posible también en todos los casos el uso de laxantes de rescate a demanda. Como en los estudios en pacientes no oncológicos, se excluyeron pacientes que nunca habían sido tratados con laxantes o con EIO grave que no tuvieran deposiciones en los 7 días previos. Finalmente, la población incluida presentaba una edad media de 64 años (52% con  $\geq 65$  años), el 39% eran mujeres y el 97% asiáticos (japoneses).

Los resultados de ambos estudios ponen de manifiesto una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respondedores durante el periodo de tratamiento de 2 semanas a favor del tratamiento con naldemedina frente a placebo:

- En el estudio pivotal COMPOSE-4, la diferencia entre tratamientos fue del 40,1% ( $IC_{95\%}$  23,5-56,7;  $p < 0,0001$ ): hubo un 77,6% de respondedores en el grupo de naldemedina ( $N = 58$ ) en comparación con un 37,5% en el grupo control que recibió placebo ( $N = 56$ ).
- De forma similar, el estudio V9236 reveló una diferencia entre tratamientos del 36,8% ( $IC_{95\%}$  23,7-49,9;  $p < 0,0001$ ): tasa de respondedores del 71,1% con naldemedina ( $N = 97$ ) y del 34,4% con placebo ( $N = 96$ ).

Por último, en relación a la **seguridad**, se trata de un fármaco bien tolerado a la dosis autorizada en todas las poblaciones y subgrupos de pacientes evaluados, aunque se notifican efectos adversos gastrointestinales posiblemente debidos a su mecanismo de acción. Las reacciones adversas más

frecuentes en pacientes con EIO y dolor crónico no oncológico fueron dolor abdominal (7,8%, un solo caso grave), diarrea (5,9%), náuseas (3,6%, un solo caso grave) y vómitos (1,1%), mientras que en los pacientes con EIO y cáncer sobresalieron la diarrea (24,5%, solo dos casos graves) y el dolor abdominal (3,9%). La amplia mayoría de todas ellas son de gravedad leve a moderada y remiten al suspender el tratamiento (muchas de ellas, incluso sin su suspensión). La tasa de interrupción por eventos gastrointestinales fue baja (3,2-4,5% con naldemedina vs. 0-1% con placebo).

Con el uso del fármaco se produjeron algunos posibles casos de síndrome de abstinencia a opioides con manifestaciones no exclusivamente digestivas (hiperhidrosis, escalofríos, lagrimeo, rubefacción, pirexia, estornudos, sensación de frío, taquicardia, etc.), tanto en pacientes con dolor crónico no oncológico (0,8% vs. 0,2% con placebo) como en pacientes con cáncer (0,6% vs. 0%), con independencia del tratamiento opioide de mantenimiento. No se produjo ningún caso de perforación gastrointestinal (sí observado con otros fármacos del grupo) ni se detectaron diferencias de tolerabilidad dependientes de factores como edad, sexo, raza, presencia de insuficiencia renal o hepática, o respuesta inadecuada o no a laxantes. Por sus características farmacocinéticas, se debe evitar el uso concomitante de naldemedina e inhibidores potentes de CYP3A (zumo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, indinavir, etc.) y tampoco se recomienda su uso conjunto con inductores potentes de dicha isoenzima (hipérico, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o fenitoína).

## Aspectos innovadores

Naldemedina es un nuevo antagonista de los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y

$\kappa$  presentes en los tejidos periféricos, que produce un efecto laxante

fundamentalmente como consecuencia de su antagonismo en los receptores

4 El EIO se definió aquí como una frecuencia de  $\leq 5$  deposiciones espontáneas en los 14 días anteriores a la aleatorización y al menos uno de los siguientes síntomas intestinales en  $\geq 25\%$  de todas las deposiciones: presencia de esfuerzo defecatorio, sensación de evacuación incompleta y heces duras o caprinas.

mu del sistema nervioso entérico del tubo digestivo. Se trata de un derivado de naltrexona al que se ha añadido una cadena lateral que aumenta su peso molecular y superficie polar, reduciendo así su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, que se espera insignificante a la dosis recomendada. Es, por tanto, capaz de reducir los efectos astringentes de los opioides sin revertir sus efectos mediados por el sistema nervioso central, sobre todo la analgesia. En base a lo anterior, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento –diario por vía oral– del estreñimiento inducido por opioides (EIO) en pacientes adultos que han recibido previamente tratamiento con un laxante.

La eficacia superior a placebo de naldemedina ha sido adecuadamente contrastada en tres ensayos pivota-les controlados, aleatorizados y doble ciegos, con pacientes con EIO y dolor crónico no oncológicos, y en otro estudio pivotal de diseño similar en pacientes con EIO y tratamiento analgésico crónico con opioides por cáncer. Los cuatro ensayos totalizaron más de 1.300 pacientes tratados con el fármaco, todos los cuales habían sido pretratados ineficazmente con laxantes. El beneficio se ha definido en base a variables referentes al aumento de la frecuencia de defecaciones, para las que se suele considerar como diferencia con relevancia clínica un aumento de al menos el 10% en la tasa de respondedores en comparación con placebo.

En dos estudios con pacientes no oncológicos con EIO (COMPOSE-1 y -2) y sin uso concomitante de otros laxantes, se ha probado que un tratamiento diario con naldemedina durante 12 semanas aumenta entre un 13% y un 19% la tasa de respondedores al tratamiento en comparación con placebo (48-53% vs. 34-35%). Las variables secundarias confirmaron que el tratamiento induce una mejora tanto en la frecuencia semanal de deposiciones espontáneas en general como en la frecuencia específica de deposiciones completas y de aquellas sin esfuerzo defecatorio, que es significativa desde la primera semana y se mantiene

durante todo el periodo de tratamiento. Adicionalmente, el estudio COMPOSE-3 corroboró una superioridad del tratamiento con naldemedina a largo plazo: en tratamientos de 1 año de duración, concomitante o no al uso de laxantes, el fármaco permite casi duplicar –respecto a la visita basal– el número medio de deposiciones a la semana (de 2,02 a 3,92, frente a un cambio de 2,02 a 2,92 deposiciones semanales con placebo). La eficacia fue consistente en los subgrupos de pacientes de todos los estudios, con independencia de su respuesta –inadecuada o no– a otros laxantes.

En pacientes con dolor crónico oncológico y EIO, los datos agrupados del estudio pivotal COMPOSE-4 y de otro estudio de búsqueda de dosis pusieron de manifiesto un aumento notable en la tasa de respondedores durante periodos de tratamiento de 2 semanas con naldemedina. Concretamente, ese incremento se situó entre el 37% y el 40% en comparación con el placebo, creciendo desde una tasa del 34-38% hasta el 71-78% con el fármaco.

Con respecto a la seguridad, se trata de un fármaco bien tolerado en todas las poblaciones de pacientes, quizás en mayor medida que otros antagonistas opioides disponibles en la misma indicación (metilnaltrexona, naloxegol), pues no parece provocar perforaciones intestinales. Su perfil toxicológico, consistente en los subgrupos considerados, se caracteriza por efectos adversos gastrointestinales dosis-dependientes y posiblemente debidos a su mecanismo de acción, siendo los más frecuentes el dolor abdominal, la diarrea (más incidente en pacientes oncológicos), las náuseas y los vómitos. Pero la gran mayoría remiten si se suspende el tratamiento y son de gravedad leve a moderada, de modo que la tasa de interrupción del tratamiento es baja (3-4,5% vs. 0-1% con placebo). Con una frecuencia muy baja (< 1%), naldemedina podría producir algún caso de síndrome de abstinencia a opioides con manifestaciones extradigestivas, con independencia del tratamiento opioide de mantenimiento. Así, aparte del riesgo de interacciones farmaco-

cinéticas a nivel de CYP3A cuando se coadministren otros fármacos, hay que tener presente su potencial de afectar a la analgesia por opioides en pacientes con alteraciones de la BHE (neoplasias malignas cerebrales, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, etc.), en quienes crecería el riesgo de síntomas de abstinencia.

Entre las limitaciones de la evidencia disponible destaca la exclusión de los ensayos pivota-les de pacientes no pretratados con laxantes o aquellos con EIO muy grave, lo cual restringe su indicación. Tampoco se tienen datos para caracterizar su perfil beneficio-riesgo en tratamientos superiores a 1 año de duración, en pacientes ancianos, o en aquellos tratados con dosis diarias elevadas de opioides (equivalentes a > 400 mg de morfina). Además, en pacientes oncológicos las guías de la EMA recomiendan un periodo de tratamiento de 4 semanas, mayor a las 2 semanas de los estudios comentados, por lo que la robustez de los resultados en esa población se ve limitada.

Es preciso recordar que el tratamiento actual del EIO incluye en un primer escalón el uso de diversas estrategias no farmacológicas, tales como un aumento de la ingesta de alimentos ricos en fibra y líquidos o de actividad física, así como el uso de distintos tipos de laxantes. Sin embargo, estas medidas distan de ser siempre suficientes, estimándose que en torno al 80% de los pacientes tratados con opioides mantienen el estreñimiento a pesar del uso de laxantes orales “tradicionales” (Candy *et al.*, 2018), siendo esa circunstancia la que permite considerar, entre otras opciones, el uso de laxantes antagonistas de receptores de opioides periféricos, entre los que se hasta ahora se disponía solo de metilnaltrexona y naloxegol. En este sentido, no se han realizado estudios comparativos –ni directos ni indirectos– de naldemedina con laxantes orales, naloxegol, metilnaltrexona, ni laxantes de rescate por vía rectal.

En definitiva, naldemedina ha demostrado ser clínicamente superior a placebo en el tratamiento del estreñimiento

inducido por opioides en pacientes con dolor crónico de origen oncológico y no oncológico, con independencia de la respuesta previa a otros laxantes, observándose una eficacia que parece mayor en los pacientes con cáncer. A falta de estudios comparativos, el IPT

(AEMPS, 2021) establece que naldemedina podría considerarse una opción de tratamiento laxante comparable a naloxegol<sup>5</sup> y metilnaltrexona, con los que comparte mecanismo de acción, por lo que no parece representar una innovación terapéutica notable. No obstante,

frente a naloxegol, naldemedina aporta la ventaja potencial de que puede usarse con otros laxantes, y frente a metilnaltrexona, sobresale su vía de administración oral (más sencilla que la vía subcutánea de esta última) y el menor coste del nuevo medicamento.

## Valoración

# Naldemedina

▼ Rizmoic® (Shionogi BV)

**Grupo Terapéutico (ATC):** A06AH05. Fármacos para el estreñimiento. Antagonistas del receptor opioide periférico.

**Indicaciones autorizadas:** Tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos que han recibido previamente tratamiento con un laxante.

### SIN INNOVACIÓN (\*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

## Bibliografía

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Ficha técnica Rizmoic® (naldemedina). 2019. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181291002/FT\\_1181291002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1181291002/FT_1181291002.pdf).

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

(AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de voretigén naldemedina (Rizmoic®) en estreñimiento inducido por opioides. IPT, 16/2021. V1. Publicación a 14 de abril de 2021. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes-Publicos/docs/2021/IPT\\_16-2021-Rizmoic.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes-Publicos/docs/2021/IPT_16-2021-Rizmoic.pdf).

Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 6(6): CD006332. DOI: 10.1002/14651858.CD006332.pub3.

Cuellar Rodríguez S. Metilnaltrexona (Relistor): estreñimiento inducido por opioides. Panorama Actual Med. 2009; 33(325): 657-60.

European Medicines Agency (EMA). Rizmoic®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMEA/H/C/004256/0000. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rizmoic-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rizmoic-epar-public-assessment-report_en.pdf).

5 En pacientes no oncológicos, un tratamiento de 12 semanas con naloxegol indujo un aumento en el porcentaje de respondedores de entre el 10% y el 14% con respecto al placebo; esa proporción crecía hasta el 17-20% en la población con respuesta inadecuada a laxantes.



## **ADHvertencia:**

Nuestra siguiente iniciativa puede contener  
información de alto impacto para ti.  
Su único fin es ayudarte.

Próximamente



Con la colaboración de:

