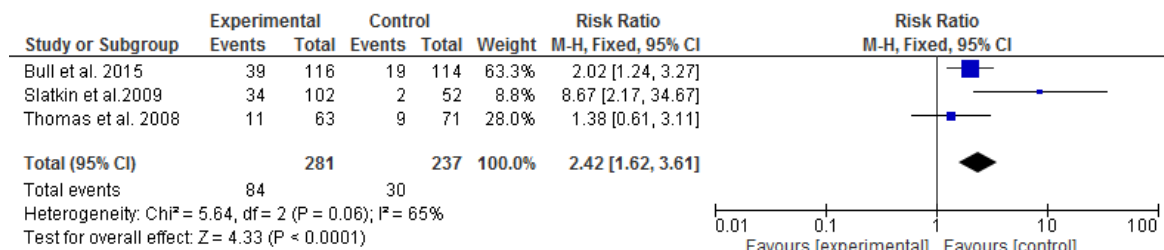


## Bilag 8: Meta-analyser af bivirkninger ved methylaltrexon versus placebo

Nedenstående estimater er fra de systematiske review af Siemens et al., 2016 og Candy et al., 2011 samt RCT-studiet af Bull et al., 2015. Meta-analyserne er foretaget af arbejdsgruppen.

### Abdominalsmerte

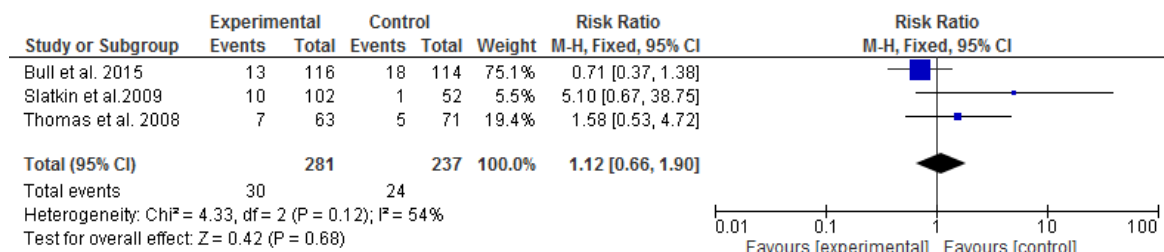
Figur 1. Methylaltrexon versus placebo: Abdominal smerte



Meta-analysen med tre studier og 518 patienter viste, at risikoen (risk ratio, RR) for abdominal smerte var væsentligt forhøjet hos patienter, der fik methylaltrexon sammenlignet med placebogruppen (RR 2,42 [95 % CI: 1,62; 3,61]). Der var en væsentlig heterogenitet (I<sup>2</sup>=65 %) mellem studierne. Dog var det beregnede fællesestimater robust overfor ændringer i analysemetode, dvs. anvendelse af OR i stedet for RR og brug af random effects model fremfor fixed effect model.

### Kvalme

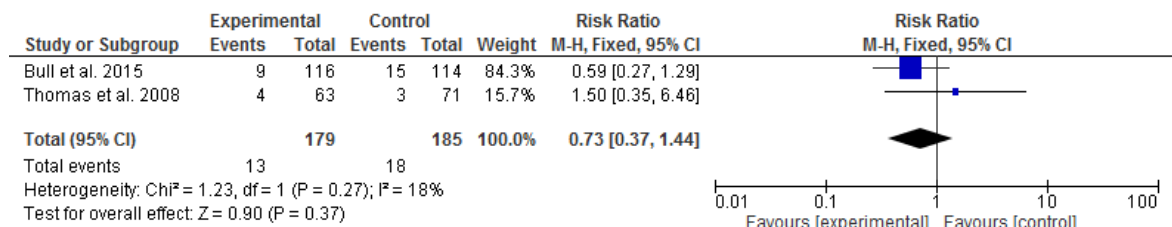
Figur 2. Methylaltrexon versus placebo: kvalme



Meta-analysen med tre studier og 518 patienter viste, at risikoen for kvalme ikke var signifikant højere hos methylaltrexon-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen (p=0,68). Det beregnede fællesestimater var robust overfor ændringer i analysemetode.

## Diaré

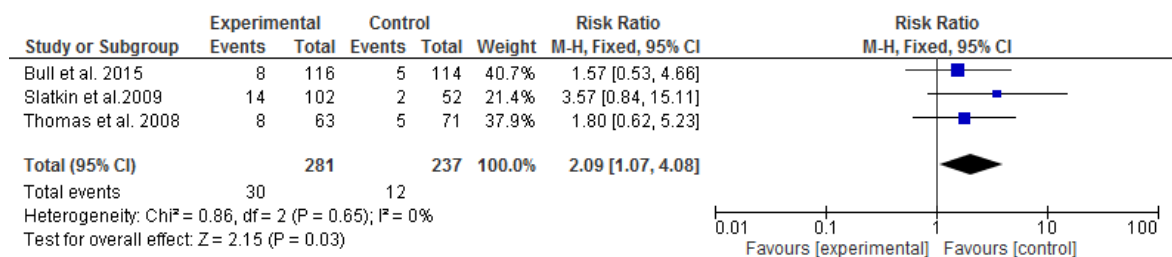
Figur 3. Methylnaltrexon versus placebo: diarré.



Meta-analysen med de to studier, der havde information om forekomsten af diarré (n=364 patienter), viste, at der ikke var signifikant højere risiko for diarré hos methylnaltrexon-gruppen versus placebogruppen (p=0,37). Det beregnede fællesestimat var robust overfor ændringer i analysemetode.

## Flatulens

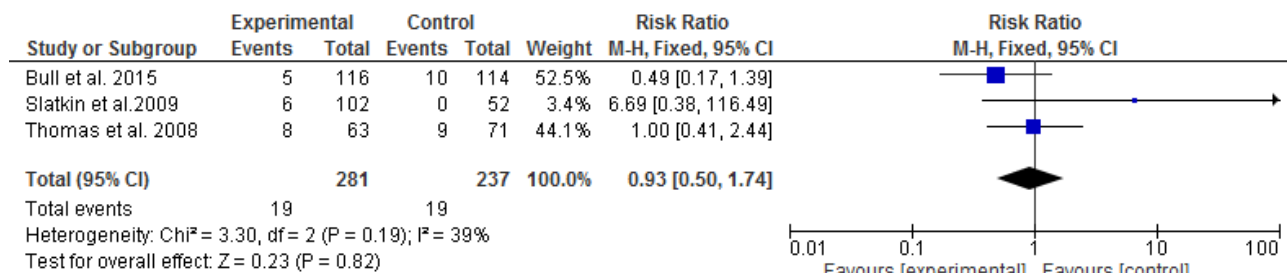
Figur 4. Methylnaltrexon versus placebo: flatulens



Meta-analysen med tre studier og 518 patienter viste, at risikoen for flatulens var forhøjet hos patienter, der fik methylnaltrexon sammenlignet med placebogruppen (RR 2,09 [95 % CI: 1,07; 4,08]). Resultaterne var konsistente på tværs af de tre studier (I<sup>2</sup>=0 %). Det beregnede fællesestimat var robust overfor ændringer i analysemetode.

## Opkast

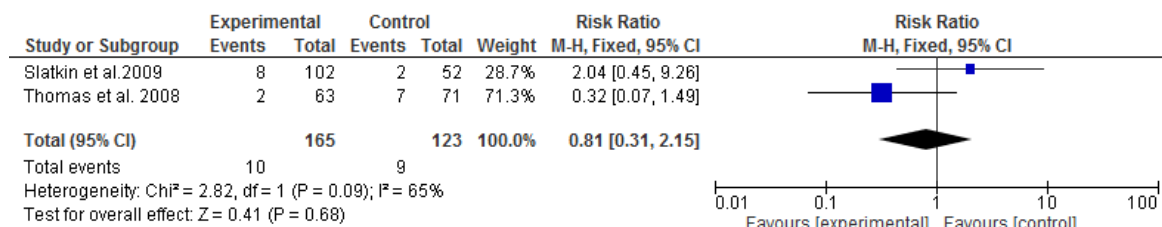
Figur 5. Methylnaltrexon versus placebo: opkast



Meta-analysen med tre studier og 518 patienter viste, at der ikke var signifikant højere risiko for opkast hos methylnaltrexon-gruppen versus placebogruppen ( $p=0,82$ ). Det beregnede fællesestimat var robust overfor ændringer i analysemetode.

## Smerteforværring

Figur 6. Methylnaltrexon versus placebo: smerteforværring

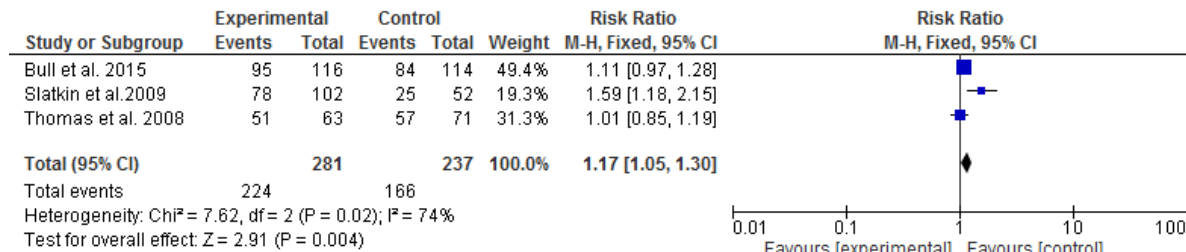


Metaanalysen baseret på to studier med i alt 288 patienter viste, at der ikke var en signifikant forskel mellem grupperne i forhold til risikoen for at opleve forværring i smerter ( $p=0,68$ ). Estimatet var robust overfor ændringer i modelantagelser, men der var en høj heterogenitet mellem studierne.

I studiet af Bull et al., 2015, rapporteres i overensstemmelse hermed, at der var minimale ændringer i smertescore mellem baseline (gennemsnit 4,0 i begge grupper) og efter 7 dage (3,5 og 3,8 for henholdsvis methylnaltrexon og placebogruppe).

## Andel med bivirkninger

Figur 7. Methylnaltrexon versus placebo: andel med bivirkninger.



Meta-analysen med tre studier og 518 patienter viste, at der var en signifikant forøget risiko for forekomst af bivirkninger hos methylnaltrexon-gruppen versus kontrolgruppen (RR 1,17 [95 % CI: 1,05; 1,30]). Dog var der en høj heterogenitet mellem studierne ( $I^2=74\%$ ). Derudover var estimatet ikke robust for ændring i modelantagelser, idet estimatet ved valg af random-effects modellen blev statistisk insignifikant. Dette estimat er således behæftet med en vis usikkerhed.

### Referencer:

Candy B, Jones L, Goodman ML, Drake R, Tookman A. Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 1.

Siemens W, Becker G. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and meta-analyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2016;12:401-412.

Bull J, Wellman C V, Israel R J, Barnett A C, Paterson C, Forbes W. 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 of Palliative Medicine* 2015; vol 18(7), 1-8.