

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## NYXOID (NALOXONA)

*Nyxoid destina-se a administração imediata, como terapêutica de emergência para uma sobredosagem por opiáceos conhecida ou suspeita, manifestada por uma depressão respiratória e/ou do sistema nervoso central, em contextos não clínicos e de cuidados de saúde.*

*Nyxoid está indicado para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 14 anos.*

*Nyxoid não é um substituto dos cuidados médicos de emergência.*

Avaliação da comparticipação ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

31/05/2021

---

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 12/05/2021

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Naloxona

**Nome do medicamento:** Nyxoid

**Apresentação(ões):** 2 unidades, Solução para pulverização nasal em recipiente unidose, 1.8 mg/dose, n.º de registo: 5737002

**Titular da AIM:** Mundipharma Corporation (Ireland) Limited

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Nyxoid (naloxona) foi sujeito a avaliação de comparticipação na seguinte indicação terapêutica:

*Nyxoid destina-se a administração imediata, como terapêutica de emergência para uma sobredosagem por opiáceos conhecida ou suspeita, manifestada por uma depressão respiratória e/ou do sistema nervoso central, em contextos não clínicos e de cuidados de saúde.*

*Nyxoid está indicado para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 14 anos.*

*Nyxoid não é um substituto dos cuidados médicos de emergência.*

Face ao comparador melhores cuidados de suporte o medicamento possui vantagem terapêutica moderada.

**RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO:** A utilização deste medicamento deverá ser exclusiva no contexto de programa de educação devidamente acordado e autorizado pelas autoridades competentes em Portugal.

## RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Nyxoid (naloxona) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas as condições de participação pelo Estado, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

---

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

Segundo a última publicação do Observatório Europeu da Droga e Toxicodependência, o número de mortes induzidas pelo consumo de droga nos países da União Europeia, Turquia e Noruega ascendeu a 8500. Ao contrário do que se verificou em Portugal, onde o ano de 2016 registou um recuo nas mortes por sobredosagem, estas aumentaram 4% na totalidade dos países analisados no Relatório Europeu das Drogas 2018.

A disponibilização de naloxona tem sido crescentemente reconhecida em muitos países como um elemento importante nas suas estratégias de redução das overdoses. A disponibilidade dos derivados do fentanilo aumenta ainda mais os riscos neste domínio devido à sua potência e pelo facto de poderem ser consumidos por indivíduos que nunca usaram opiáceos ou colocar em risco as pessoas acidentalmente expostas devido à sua profissão, como é o caso dos agentes da autoridade.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A naloxona é um medicamento para ser utilizado para tratamento de emergência em caso de suspeita de sobredosagem ou de sobredosagem confirmada por opióides (tais como morfina ou heroína).

A naloxona tem sido amplamente utilizada em medicina de emergência desde a década de 1970 para tratar a sobredosagem por opiáceos.

No presente medicamento, a naloxona é apresentada em recipiente unidose contendo 1,8 mg em solução para pulverização nasal, não estando aprovada como substituto dos cuidados médicos de emergência em caso de suspeita de sobredosagem ou de sobredosagem confirmada por opióides.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

O valor terapêutico acrescentado da naloxona na indicação terapêutica “administração imediata, como terapêutica de emergência para uma sobredosagem por opiáceos conhecida ou suspeita, manifestada por uma depressão respiratória e/ou do sistema nervoso central, em contextos não clínicos e de cuidados de saúde” foi avaliado no contexto de financiamento público, tendo sido, para o efeito, determinada a seguinte população e comparadores.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

Subpopulação	Comparador
Sobredosagem de opiáceos - Tratamento a utilizar em contextos não clínicos ou de cuidados de saúde	Ausência de tratamento

### 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Foram definidas nas seguintes medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*), tendo sido as mesmas classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: *Outcomes* e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Tempo para reversão dos sintomas	Crítico
Recorrência dos sintomas de overdose	Crítico
Paragem respiratória	Crítico
Score da Escala de Coma de Glasgow	Crítico

Mortalidade	Critico
Eventos adversos graves	Crítico
Eventos adversos (EA)	Importante

## 5. Descrição dos estudos avaliados

Os estudos randomizados de demonstração de eficácia e segurança comparativa da naloxona intranasal com a naloxona intramuscular ou intravenosa são realizados no contexto de cuidados de saúde, com utilização pelas equipas de emergência médica ou paramédica. A indicação em análise refere-se à utilização “em contextos não clínicos e de cuidados de saúde”. As revisões sistemáticas da literatura e as meta-análises realizadas não apresentam dados individualizados para a utilização de naloxona intranasal “em contextos não clínicos e de cuidados de saúde”.

O estudo de análise de série de âmbito populacional de tempo ininterrupto *Walley et al* avaliou a estratégia de educação associada à ocorrência de *overdose* e distribuição de naloxona intranasal (OEND) à população em risco e seus cuidadores no estado de Massachusetts.

Foi efetuada uma análise de série de tempo ininterrupto da taxa de mortalidade anual associada à ocorrência de *overdose* de opiáceos e a utilização de cuidados hospitalares agudos por *overdose*, a comparar o período antes da introdução do programa populacional de educação e distribuição de naloxona para utilização intranasal e o período após a introdução do programa.

Foi determinada a taxa anual de mortalidade relacionada com *overdose* de opiáceos, bem como a taxa de utilização de cuidados agudos de saúde relacionados com *overdose* de opiáceos.

O HR comparativo da taxa de mortalidade por *overdose* ajustada a comparar o período antes e depois da implementação do programa é de 0,73 (IC 95%; 0,57 a 0,91),  $p < 0,01$  na população com baixa implementação do programa e de 0,54 (IC 95%; 0,39 a 0,76),  $p < 0,01$  na população com alta implementação do programa.

Não existiu diferença significativa na taxa de utilização dos cuidados de saúde agudos associados à ocorrência de *overdose*, a comparar o período antes e depois da implementação do programa. O HR comparativo da taxa de utilização dos cuidados de saúde agudos associados à ocorrência de *overdose* a comparar o período antes e depois da implementação do programa é de 0,93 (IC 95%; 0,80 a 1,08),  $p = 0,4$  na população com baixa

implementação do programa e de 0,92 (IC 95%; 0,75 a 1,13),  $p=0,4$  na população com alta implementação do programa.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### *Tempo de reversão de sintomas*

Não existem dados que permitam avaliar este *outcome*.

### *Recorrência dos sintomas de overdose*

Não existem dados que permitam avaliar este *outcome*.

### *Paragem respiratória*

Não existem dados que permitam avaliar este *outcome*.

### *Score da Escala de Coma de Glasgow*

Não existem dados que permitam avaliar este *outcome*.

### *Mortalidade*

O HR comparativo da taxa de mortalidade por *overdose* ajustada a comparar o período antes e depois da implementação do programa é de 0,73 (IC 95%; 0,57 a 0,91),  $p<0,01$  na população com baixa implementação do programa e de 0,54 (IC 95%; 0,39 a 0,76),  $p<0,01$  na população com alta implementação do programa.

Assim, existem dados sugestivos da existência de valor terapêutico acrescentado da utilização de naloxona intranasal num programa de educação em ambiente não clínico ou de cuidados de saúde relativamente ao *outcome* mortalidade.

### *Eventos adversos graves*

Não existem dados que permitam avaliar este *outcome* do estudo populacional analisado.

### *Eventos adversos*

Não existem dados que permitam avaliar este *outcome* do estudo populacional analisado.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Considerou-se que a evidência avaliada e submetida neste âmbito é de qualidade baixa para todos os *outcomes*.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

O estudo avaliado no presente âmbito consistiu numa análise de série de tempo ininterrupto da taxa de mortalidade anual associada à ocorrência de *overdose* de opiáceos e a utilização de cuidados hospitalares agudos por *overdose*, a comparar o período antes da introdução do programa populacional de educação e distribuição de naloxona para utilização intranasal e o período após a introdução do programa.

Salienta-se que não se tratando de um estudo randomizado a qualidade da evidência submetida é baixa.

Adicionalmente, o presente estudo não avaliou *outcomes* de segurança, contudo nos estudos de utilização em outros contextos, como por equipas de paramédicos, não foram encontrados problemas significativos de segurança.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

O valor terapêutico acrescentado da naloxona na indicação terapêutica “administração imediata, como terapêutica de emergência para uma sobredosagem por opiáceos conhecida ou suspeita, manifestada por uma depressão respiratória e/ou do sistema nervoso central, em contextos não clínicos e de cuidados de saúde” foi avaliado, tendo-se concluído que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado moderado da naloxona intranasal na indicação em avaliação.

**No entanto, a utilização deste medicamento deverá ser restrita para a utilização exclusivamente no contexto de um programa de educação devidamente acordado e estabelecido pela autoridade competente em Portugal.**

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- Análise de série de tempo ininterrupto da taxa de mortalidade anual associada à ocorrência de *overdose* de opiáceos e a utilização de cuidados hospitalares agudos por *overdose*, a comparar o período antes da introdução do programa populacional de educação e distribuição de naloxona para utilização intranasal e o período após a introdução do programa.
- O HR comparativo da taxa de mortalidade por *overdose* ajustada a comparar o período antes e depois da implementação do programa é de 0,73 (IC 95%; 0,57 a 0,91),  $p < 0,01$  na população com baixa implementação do programa e de 0,54 (IC 95%; 0,39 a 0,76),  $p < 0,01$  na população com alta implementação do programa.

- Não foram identificados problemas significativos de segurança.

## 10. Avaliação económica

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Nyxoid (naloxona) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas as condições de comparticipação pelo Estado.

## 11. Conclusões

O medicamento Nyxoid (naloxona) foi sujeito a avaliação de comparticipação na seguinte indicação terapêutica:

*Nyxoid destina-se a administração imediata, como terapêutica de emergência para uma sobredosagem por opiáceos conhecida ou suspeita, manifestada por uma depressão respiratória e/ou do sistema nervoso central, em contextos não clínicos e de cuidados de saúde.*

*Nyxoid está indicado para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 14 anos.*

*Nyxoid não é um substituto dos cuidados médicos de emergência.*

Face ao comparador melhores cuidados de suporte o medicamento possui vantagem terapêutica moderada.

**A utilização deste medicamento deverá ser exclusiva no contexto de programa de educação devidamente acordado e autorizado pelas autoridades competentes em Portugal.**

## 12. Referências bibliográficas

Walley AY, Xuan Z, Hackman HH, et al. Opioid overdose rates and implementation of overdose education and nasal naloxone distribution in Massachusetts: interrupted time series analysis. *BMJ*. 2013; 346:1-1