



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Naldemedin

Vom 5. November 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12
5. Beschluss	15
6. Anhang.....	20
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	20
B. Bewertungsverfahren	23
1. Bewertungsgrundlagen.....	23
2. Bewertungsentscheidung	23
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
2.2 Nutzenbewertung	23
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	24
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	25
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	29
4. Offenlegungserklärung	29
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	31
5.1 Stellungnahme der Hexal AG	31
5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)	54
5.3 Stellungnahme der Deutschen Akademie für Ganzheitliche Schmerztherapie und Palliativmedizin; (DAGST).....	65
5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM).....	70

5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. (DGS).....	75
5.6	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller (vfa).....	80
D.	Anlagen	85
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	85
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	103

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Naldemedin (Rizmoic) ist der 15. Mai 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 12. Mai 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.

Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Naldemedin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Naldemedin (Rizmoic) gemäß Fachinformation

Rizmoic wird angewendet zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden

ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) oder Kombinationen dieser

- b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt

Methylnaltrexon oder Naloxegol

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Eine explizite Zulassung für die Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation besitzen die Peripheren Opioid-Rezeptorantagonisten Methylnaltrexon und Naloxegol.
Darüber hinaus sind folgende Arzneimittel zur Behandlung der Obstipation zugelassen: Gleitmittel, Kontaktlaxanzien, Quellmittel, osmotisch wirksame Laxanzien, Sorbitol/Docusat, Glycerol, Carbonat und E.-coli-Präparate sowie Prucaloprid.
- zu 2. Im Anwendungsgebiet von Naldemedin sind Medizinprodukte mit laxativer Wirkung nach Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet der Opioid-induzierten Obstipation vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.
Dabei lässt sich im Hinblick auf die nicht-verschreibungspflichtigen Abführmittel und verordnungsfähigen Medizinprodukte keine Evidenz erkennen, die eine Bevorzugung einer bestimmten Substanz oder Substanzklasse nahelegt. Daher kommen die erstattungsfähigen Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) und verordnungsfähigen Medizinprodukte (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) bzw. deren Kombination ohne weitere Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, gleichermaßen als Therapieoptionen in Frage. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation im Sinne eines Stufenschemas entschieden werden muss, wann die Therapie mit nicht-verschreibungspflichtigen Abführmitteln oder verordnungsfähigen Medizinprodukten zur Behandlung der Obstipation bereits ausgeschöpft ist und der Einsatz von verschreibungspflichtigen Abführmitteln angezeigt ist. Diese Abwägung kann – unter Berücksichtigung der Zulassung der verschreibungspflichtigen Arzneimittel und den potentiellen Nebenwirkungen – nach Versagen eines oder erst nach mehreren Abführmitteln, ggf. in Kombination, erfolgen.

Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein solches nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation beispielsweise durch nicht ausreichendes Ansprechen nicht mehr in Frage kommt, können mit Opioid-Rezeptorantagonisten gemäß der jeweiligen Zulassung behandelt werden. Dabei stellen die Wirkstoffe Methylnaltrexon oder Naloxegol gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Der prokinetische Serotonin-Rezeptoragonist Prucaloprid kann laut Stufenschema der im September 2020 aktualisierten S3-Leitlinie für Palliativmedizin erst bei Versagen der oben genannten Therapiestrategie der OIC als nachrangige Therapiealternative eingesetzt werden. Darüber hinaus wurde seitens der Kliniker im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der nachrangige Einsatz von Prucaloprid ebenfalls gesehen. Prucaloprid wird daher durch neue vorliegende Evidenz in der beschriebenen Patientenpopulation nicht mehr als zweckmäßig angesehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Naldemedin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, sowie für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung zu Patientengruppe a):

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Begründung zu Patientengruppe b):

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, sondern einen indirekten Vergleich (Naldemedin vs. Naloxegol über den Brückenkomparator Standardtherapie) auf Basis der beiden RCT COMPOSE 3 sowie KODIAC-08.

COMPOSE 3

Die Studie COMPOSE 3 ist eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Naldemedin mit Placebo über 52 Wochen. Es wurden 1246 erwachsene Patienten mit OIC in Folge einer Opioidtherapie von nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen eingeschlossen und der primäre Endpunkt waren unerwünschte Ereignisse. Die Patienten mussten mit Laxanzien vorbehandelt sein. Die Therapie mit Laxanzien war bei bestehender, stabiler Laxanzientherapie auch mit Dosisanpassungen oder im Rahmen einer Notfallmedikation sowohl im Verum- als auch im Vergleichsarm gestattet.

KODIAC-08

Die Studie KODIAC-08 ist eine offene, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Naloxegol mit einer Standardtherapie über 52 Wochen in der 844 erwachsene Patienten mit OIC in Folge einer Opioidtherapie von nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen eingeschlossen waren. Die primären Endpunkte waren verschiedene unerwünschte Ereignisse. Vor Randomisierung mussten alle Laxanzien abgesetzt werden und durch den Prüfarzt wurde innerhalb der Standardtherapie im Vergleichsarm mit selektierten Laxanzien therapiert. Im Interventionsarm war eine Laxanzientherapie untersagt.

Eignung der Studien für einen indirekten Vergleich

Der auf den genannten Studien basierende indirekte Vergleich ist aus den folgenden Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigte Studie KODIAC-08 ist eine Studie zur Langzeitsicherheit, welche lediglich Ergebnisse zu Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen erfasst. Eine Nutzen-Risiko-Vergleich anhand dieser Studie ist daher nicht möglich.

Darüber hinaus sind die eingeschlossenen Studienpopulationen der beiden Studien nicht ausreichend ähnlich. In der Studie KODIAC-08 entspricht die Studienpopulation nur teilweise dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin, da eine Vorbehandlung mit

Laxanzien für den Studieneinschluss nicht notwendig war. Des Weiteren ist in beiden Studien der Anteil der Patienten unklar, der für die Behandlung mit einem weiteren Laxans nicht mehr infrage kommt.

Auch der Brückenkomparator Standardtherapie für den indirekten Vergleich ist in beiden Studien nicht ausreichend ähnlich, da in der Studie COMPOSE 3 im Gegensatz zur Studie KODIAC-08 zu Studienbeginn keine neu definierte Laxanzientherapie als Standardtherapie eingesetzt worden ist.

Aufgrund der zuvor genannten Aspekte sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich nicht geeignet.

Gesamtbewertung / Fazit:

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, keine relevanten Daten vor.

Der G-BA betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt, insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Naldemedin ableiten zu können.

Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation erwachsene Patienten, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, sowie für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels mit dem Wirkstoff Naldemedin. Der Wirkstoff Naldemedin ist zugelassen zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden
- b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt

- a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) oder Kombinationen dieser vom G-BA bestimmt.

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, ein Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Methylnaltrexon oder Naloxegol vom G-BA bestimmt.

Mangels direkt vergleichender Studien legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich (Naldemedin vs. Naloxegol über den Brückenkomparator Standardtherapie) auf Basis der beiden RCT COMPOSE 3 sowie KODIAC-08 vor.

Der auf den genannten Studien basierende indirekte Vergleich ist aus den folgenden Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigte Studie KODIAC-08 ist eine Studie zur Langzeitsicherheit, welche lediglich Ergebnisse zu Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen generiert. Eine Nutzen-Risiko-Vergleich anhand dieser Studie ist daher nicht möglich.

Darüber hinaus sind die eingeschlossenen Studienpopulationen der beiden Studien nicht ausreichend ähnlich. In der Studie KODIAC-08 entspricht die Studienpopulation nur teilweise dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin, da eine Vorbehandlung mit Laxanzien für den Studieneinschluss nicht notwendig war. Des Weiteren ist in beiden Studien der Anteil der Patienten unklar, der für die Behandlung mit einem weiteren Laxans nicht mehr infrage kommt.

Auch der Brückenkomparator Standardtherapie für den indirekten Vergleich ist in beiden Studien nicht ausreichend ähnlich, da in der Studie COMPOSE 3 im Gegensatz zur Studie KODIAC-08 zu Studienbeginn keine neu definierte Laxanzientherapie als Standardtherapie eingesetzt worden ist.

In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt, ein Zusatznutzen von Naldemedin nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz in der vorliegenden Indikation sowie fehlender Angaben zu Hochrechnungen und Adjustierungen im Dossier insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.

Es kann keine Differenzierung der GKV-Zielpopulation gemäß der Aufteilung der Patienten, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation infrage kommt (Patientengruppe a) oder nicht mehr infrage kommt (Patientengruppe b) auf Grundlage der Angaben in Modul 3 und Modul 5 des Dokuments vorgenommen werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rizmoic (Wirkstoff: Naldemedin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Oktober 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rizmoic-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2020).

Da bei opioid-induzierter Obstipation von einer längerfristigen Gabe im Rahmen einer chronischen Schmerztherapie mit Opioiden auszugehen ist, wurde bei der Auswahl der Arzneimittel darauf geachtet, dass diese bei gekläarter Diagnose für einen langfristigen Gebrauch geeignet sind. Arzneimittel und Medizinprodukte für die akute bzw. kurzfristige Behandlung einer Obstipation wurden daher nicht dargestellt.

Da es vom Wirkstoff Macrogol sowohl zugelassene nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel gem. Anlage I Nr. 1 der AM-RL als auch verordnungsfähige Medizinprodukte gem. der Anlage V der AM-RL gibt, wird unabhängig von der Art des Inverkehrbringens die preisgünstigste Alternative herangezogen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Wirkstoffe Bisacodyl, Lactulose und Natriumpicosulfat sind verschiedene Darreichungsformen verfügbar. In der Darstellung der Therapiekosten wurden die jeweils günstigsten Darreichungsformen dargestellt.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).²

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Naldemedin	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Bisacodyl	1 x täglich	365	1	365
Escherichia coli	1 x täglich	365	1	365
Flohsamenschalen, indische	2 - 3 x täglich	365	1	365
Lactulose	1 - 2 x täglich	365	1	365
Macrogol 4000	1 - 2 x täglich	365	1	365
Macrogol (+ Elektrolyte)	1 - 3 x täglich	365	1	365
Natriumpicosulfat	1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Methylnaltrexon	1 x jeden zweiten Tag	182,5	1	182,5
Naloxegol	1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Naldemedin	200 µg	200 µg	1 x 200 µg	365	365 x 200 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Bisacodyl (oral)	5 mg - 10 mg	5 mg - 10 mg	1 - 2 x 5 mg	365	365 - 730 x 5 mg
Escherichia coli	2 - 4 Kapseln	2 - 4 Kapseln	2 - 4 Kapseln	365	730 - 1460 Kapseln
Flohsamenschalen, indische	5 g	10 g - 15 g	2 x 5 g - 3 x 5 g	365	730 x 5 g - 1095 x 5 g
Lactulose (LSE)	7,5 - 15 ml (5 - 10 mg)	7,5 - 15 ml bis 15 - 30 ml	1 x 7,5 - 15 ml bis 2 x 7,5 - 15 ml	365	365 x 7,5 - 15 ml bis 730 x 7,5 - 15 ml
Macrogol 4000	1 Beutel (10 g)	1 - 2 Beutel (10 g - 20 g)	1 - 2 Beutel (1 x 10 g - 2 x 10 g)	365	365 - 730 x 1 Beutel (10 g)
Macrogol (+ Elektrolyte)	1 Beutel	1 - 3 Beutel	1 - 3 Beutel	365	365 x 1 - 1095 x 1 Beutel

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Natriumpicosulfat	5 mg - 10 mg	5 mg - 10 mg	1 - 2 x 5 mg	365	365 - 730 x 5 mg
Patientenpopulation b)					
Methylnaltrexon	12 mg	12 mg	1 x 12 mg	182,5	182,5 x 12 mg
Naloxegol	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Naldemedin	100 FTA	438,64 €	1,77 €	24,30 €	412,57 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bisacodyl ³	100 TMR	6,69 €	0,33 €	0,91 €	5,45 €
Escherichia coli ³	100 HKM	102,35 €	5,12 €	5,84 €	91,39 €
Flohsamenschalen, indische ³	60 GSE	14,33 €	0,72 €	0,49 €	13,12 €
Lactulose ^{3,4}	LSE 1000 ml (10g = 15ml)	17,77 €	0,89 €	0,88 €	16,00 €
Macrogol 4000 ³	50 PLE; 10 g	32,46 €	1,62 €	2,97 €	27,87 €

³ OTC gemäß Anlage I AM-RL

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Macrogol, Elektrolyte ³	50 PLE	26,11 €	1,31 €	2,19 €	22,61 €
Methylnaltrexon	7 ILO	327,12 €	1,77 €	17,97 €	307,38 €
Naloxegol	100 FTA	403,91 €	1,77 €	22,33 €	379,81 €
Natriumpicosulfat ³	40 LUP	9,71 €	0,49 €	1,62 €	7,60 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; HKM = Magensaftresistente Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; LSE = Lösung zum Einnehmen; LUP = Lutschpastillen; PLE = Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen; TMR = Tabletten magensaftresistent					

Stand Lauer-Tabax: 15. Oktober 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 12. Mai 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Naldemedin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Mai 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung

des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Naldemedin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. September 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 21. September 2020 statt.

Mit Schreiben vom 6. Oktober 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 16. Oktober 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Oktober 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der G-BA hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. September 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. September 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	06. Oktober 2020	Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. September 2020 14. Oktober 2020 21. Oktober 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. November 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL Anlage XII

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Naldemedin (Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden)

Vom 5. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 10. November 2020 (BAnz AT 10.12.2020 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Naldemedin wie folgt ergänzt:

Naldemedin

Beschluss vom: 5. November 2020
In Kraft getreten am: 5. November 2020
BAnz AT 19.01.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Februar 2019):

Rizmoic wird angewendet zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) oder Kombinationen dieser

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Methylnaltrexon oder Naloxegol

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

- b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p>		

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n.b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden

und

- b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt

ca. 65.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rizmoic (Wirkstoff: Naldemedin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Oktober 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rizmoic-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Naldemedin	1.505,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bisacodyl	19,89 € - 39,79 €
Escherichia coli	667,15 € - 1.334,29 €
Flohsamenschalen, indische	159,63 € - 239,44 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Lactulose	43,80 € - 175,20 €
Macrogol 4000	203,45 € - 406,90 €
Macrogol, Elektrolyte	165,05 € - 495,16 €
Natriumpicosulfat	69,35 € - 138,70 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Naldemedin	1.505,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Methylnaltrexon	8.013,84 €
Naloxegol	1.386,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. November 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 19. Januar 2021
BANz AT 19.01.2021 B2
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Naldemedin
(Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Erwachsenen,
die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden)

Vom 5. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung vom 10. November 2020 (BANz AT 10.12.2020 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Naldemedin wie folgt ergänzt:

Naldemedin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Februar 2019):

Rizmoic wird angewendet zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nummer 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) oder Kombinationen dieser.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Methylnaltrexon oder Naloxegol

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden.

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Inhaltsseite.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt.

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen:

- a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden und
- b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt. ca. 65 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rizmoic (Wirkstoff: Naldemedin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Oktober 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rizmoic-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Naldemedin	1 505,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bisacodyl	19,89 € – 39,79 €
Escherichia coli	667,15 € – 1 334,29 €
Flohsamenschalen, indische	159,63 € – 239,44 €
Lactulose	43,80 € – 175,20 €
Macrogol 4000	203,45 € – 406,90 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Macrogol, Elektrolyte	165,05 € – 495,16 €
Natriumpicosulfat	69,35 € – 138,70 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Oktober 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Naldemedin	1 505,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Methylnaltrexon	8 013,84 €
Naloxegol	1 386,31 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Oktober 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. November 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Mai 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Naldemedin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 16. Oktober 2020 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Naldemedin (Opioid-induzierte Obstipation) - Gemeinsamer Bundesausschu



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Naldemedin (Opioid-induzierte Obstipation)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Naldemedin
- **Handelsname:** Rizmoic®
- **Therapeutisches Gebiet:** Opioid-induzierte Obstipation (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Hexal AG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.08.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.09.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2020
- **Verfahrenstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-05-15-D-512)

Modul 1

(PDF 451,59 kB)

Modul 2

(PDF 750,21 kB)

Modul 3

(PDF 1,66 MB)

Modul 4

(PDF 3,69 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 364,79 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Naldemedin (Rizmoic®)

Rizmoic wird angewendet zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/549/>

17.08.2020 - Seite 1 von 3

2.

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Naldemedin (Opioid-induzierte Obstipation) - Gemeinsamer Bundesausschu
Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Erwachsenen, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, ist:

Ein weiteres nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V).

Für Patienten, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt: Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol.

Die Angaben der Fachinformationen der Arzneimittel sind zu berücksichtigen.

Stand der Information: Januar 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.08.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 387,75 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.09.2020
 - Mündliche Anhörung: 21.09.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.09.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.09.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Naldemedin - 2020-05-15-D-512*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 21.09.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.09.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.09.2020 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Naldemedin

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Hexal AG	04.09.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)	07.09.2020
Deutschen Akademie für Ganzheitliche Schmerztherapie und Palliativmedizin; (DAGST)	03.09.2020
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Deutsche Gesellschaft für Neurogastro-enterologie und Motilität (DGNM)	07.09.2020
Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. (DGS)	07.09.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	07.09.2020

4. Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hexal AG						
Herr Dr. Kattenstroth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Kirsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Schwenke	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Mühlbauer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Rosien	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechsel- krankheiten (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)						
Frau PD Dr. Andresen	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Hexal AG

Datum	01.09.2020
Stellungnahme zu	Naldemedin / Rizmoic ®
Stellungnahme von	Hexal AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Hexal AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hexal nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Naldemedin (Rizmoic®) in folgendem Anwendungsgebiet:</p> <p>„Rizmoic® wird angewendet zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.“ (Fachinformation Naldemedin 2020)</p> <p>Die OIC ist die häufigste Nebenwirkung einer Opioidtherapie und resultiert in der Beeinträchtigung der normalen propulsiven Peristaltik, der Hemmung der Darmschleimhautsekretion, der Verstärkung der Absorption von Darmflüssigkeit und einer gestörten Funktion des Ösophagus, des Sphinkter Oddi und der analen Schließmuskeln. Für die Patienten bedeutet die OIC signifikante Einschränkungen des physischen und psychischen Wohlbefindens und der Aktivitäten des alltäglichen Lebens, eine eingeschränkte Lebensqualität und eine vermehrte Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Bell 2009a; Christensen 2016; Fernandes 2016; Iyer 2010; Morlion 2015; Søndergaard 2017; Wittbrodt 2018).</p> <p>Zur Behandlung von OIC werden als Erstlinientherapie standardmäßig Laxantien eingesetzt (AWMF 2020; Crockett 2019; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018). Ziel der Laxantieneinnahme ist es, eine Defäkation zu erleichtern. Durch unterschiedliche Wirkprinzipien der einzelnen Laxantiengruppen (z.B. osmotisch, salinisch, motilitäts- bzw. sekretionsbeeinflussend) wird eine Zunahme des Stuhlvolumens und/oder</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Hexal AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein Aufweichen des Stuhls im Darm erreicht, wodurch die Darmperistaltik stimuliert und ein Defäkationsreflex erreicht werden soll. Die unspezifische Wirkweise von Laxantien, die peristaltische Aktivität durch eine Volumenvergrößerung des Darminhalts zu erhöhen und somit eine Defäkation zu erleichtern, ist unter einer Opioidtherapie jedoch nicht zielführend (Camilleri 2017; DGS 2019).</p> <p>Da Opioide im Gastrointestinaltrakt die peristaltischen Reflexe zur propulsiven motorischen Aktivität negativ beeinflussen und somit die Motilitäts- und Sekretionsprozesse inhibieren, kann der Darminhalt auch durch eine Laxantieneinnahme die Darmpassage nicht schneller passieren. Laxantien können aufgrund der rein symptomatischen Wirkung die OIC somit nicht ursächlich beseitigen und besitzen dementsprechend keine medizinische Zulassung für das Anwendungsgebiet OIC.</p> <p>Eine kausale Behandlung der OIC ist nur mit einem kausalen Therapieansatz durch peripher wirkende μ-Opioidrezeptor-Antagonisten (PAMORA) möglich.</p> <p>Naldemedin ist als PAMORA eine fortschrittliche Therapie für OIC bei mit einem Laxans vorbehandelten Patienten mit chronischen nichttumorbedingten bzw. tumorbedingten Schmerzen, die eine rasche und anhaltende Wirksamkeit bei nachgewiesener Langzeitsicherheit bietet und den Patienten hilft, die OIC als Nebenwirkung der langzeitigen Schmerztherapie zu kontrollieren.</p> <p>Nachfolgend nimmt Hexal zu spezifischen Aspekten aus der IQWiG Bewertung zu Naldemedin Stellung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.7-8	<p>Anmerkung: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Aufteilung der Patientengruppen</p> <p>Das IQWiG folgt in seiner Bewertung der vom G-BA benannten ZVT und der damit verbundenen Aufteilung der Patientengruppen in Fragestellung 1 und Fragestellung 2. Dabei beruft sich das IQWiG auf aktuelle nationale und internationale Leitlinien und verweist insbesondere auf die Empfehlungen der AWMF S3-Palliativleitlinie, die laut IQWiG den Einsatz der PAMORAs im Rahmen eines Stufenschemas in der Drittlinie empfiehlt, nachdem bereits verschiedene Laxantien eingesetzt worden sind (AWMF 2020). Als Fazit stellt das IQWiG fest, dass aus den Leitlinien insgesamt nicht abgeleitet werden kann, dass sich eine Abweichung von der ZVT-Benennung des G-BA hinreichend begründen ließe.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p><u>Für Naldemedin ist ausschließlich Fragestellung 2 relevant</u></p> <p>Nach Auffassung von Hexal ist für das Anwendungsgebiet von Naldemedin ausschließlich Fragestellung 2 relevant. Die gesamte Zielpopulation von Patienten mit OIC, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden, soll gemäß den aktuell gültigen</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden</u> ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) oder Kombinationen dieser</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt</u> Methylnaltrexon oder Naloxegol</p>

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>deutschen Leitlinien - der AWMF S3-Palliativleitlinie und der DGS Praxisleitlinie (AWMF 2020; DGS 2019) - und in Einklang mit den aktuell gültigen internationalen Leitlinien und Konsensus-Empfehlungen (Crockett 2019; Davies 2019; Farmer 2019; Larkin 2018) sowie Literatur-Reviews (Müller-Lissner 2017) mit einem peripher wirkenden μ-Opioidrezeptor-Antagonisten (PAMORA) behandelt werden.</p> <p>Die Empfehlung zum Einsatz der PAMORAs im Rahmen eines Stufenschemas in der Drittlinie gemäß AWMF-S3-Palliativleitlinie bezieht sich an dieser Stelle explizit auf die Behandlung der Obstipation und eben nicht auf die Behandlung der OIC (AWMF 2020). Die „kann“ Empfehlung (Grad 0 - offene Empfehlung) 9.27 der AWMF-S3-Palliativleitlinie zur Kombination von Laxantien [„Bei opioidbedingter, therapieresistenter Obstipation kann eine Kombination aus Laxantien mit unterschiedlichem Wirkmechanismus eingesetzt werden.“] basiert auf dem Cochrane Review von Candy et al., in dem die Autoren konkludieren, dass dieser Review keine Informationen für das optimale Therapiemanagement mit Laxantien bei Palliativpatienten mit Obstipation liefern kann (Candy 2015). Der G-BA bestätigt diese Einschätzung auf Seite 10, Punkt 4 der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Vorgang: 2017-B-129 Naldemedin)“ [„The review cannot provide any information on what may be the optimal laxative management for constipation in people receiving palliative care.“] (G-BA 2017). Im</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Eine explizite Zulassung für die Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation besitzen die Peripheren Opioid-Rezeptorantagonisten Methylnaltrexon und Naloxegol.</p> <p>Darüber hinaus sind folgende Arzneimittel zur Behandlung der Obstipation zugelassen: Gleitmittel, Kontaktlaxanzien, Quellmittel, osmotisch wirksame Laxanzien, Sorbitol/Docusat, Glycerol, Carbonat und E.-coli-Präparate sowie Prucaloprid.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Dabei lässt sich im Hinblick auf die nicht-verschreibungspflichtigen Abführmittel und</p>

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gegensatz dazu soll (AWMF 9.28 Grad A - starke Empfehlung) „<i>bei opioidbedingter Obstipation die Gabe von peripher wirksamen Opioidantagonisten (PAMORA) [...] in Betracht gezogen werden [...]</i>“. Zusammenfassend bestätigt dies nochmals, dass für das Anwendungsgebiet von Naldemedin ausschließlich Fragestellung 2 relevant ist.</p> <p>Gemäß Leitlinien und auch in der gemäß § 6 Abs. 2 AM-NutzenV maßgeblichen „praktischen Anwendung“ stellt sich für die Entscheidung über die Therapie der OIC die Frage, ob ein Laxans als symptomatische Therapie gegeben werden soll oder eine kausale Therapie mit einem PAMORA.</p> <p>Demnach erfolgt die Therapieentscheidung durch den Arzt im Behandlungsalltag <u>nicht</u> danach, ob Naldemedin oder ein weiteres Laxans eingesetzt wird, sondern ob ein PAMORA oder ein Laxans eingesetzt wird. Erst nach der Entscheidung für PAMORA als Wirkstoffklasse in der Therapielinie <u>nach</u> Laxans erfolgt die Entscheidung darüber, welcher Wirkstoff innerhalb der Klasse der PAMORA eingesetzt werden soll, d.h. Naldemedin, Naloxegol oder Methylnaltrexon. Folgerichtig sieht auch die DGS-Praxisleitlinie den Einsatz einer Kombination von Laxantien nur für den Fall vor, in denen ein PAMORA kontraindiziert ist (DGS 2019).</p> <p>Eine Trennung der Zielpopulation von Naldemedin in Patienten, die Fragestellung 1 zuzuordnen sind, und Patienten, die Fragestellung 2 zuzuordnen sind, ist somit nicht zweckmäßig, da sich die</p>	<p>verordnungsfähigen Medizinprodukte keine Evidenz erkennen, die eine Bevorzugung einer bestimmten Substanz oder Substanzklasse nahelegt. Daher kommen die erstattungsfähigen Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) und verordnungsfähigen Medizinprodukte (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) bzw. deren Kombination ohne weitere Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, gleichermaßen als Therapieoptionen in Frage. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation im Sinne eines Stufenschemas entschieden werden muss, wann die Therapie mit nicht-verschreibungspflichtigen Abführmitteln oder verordnungsfähigen Medizinprodukten zur Behandlung der Obstipation bereits ausgeschöpft ist und der Einsatz von verschreibungspflichtigen Abführmitteln angezeigt ist. Diese Abwägung kann – unter Berücksichtigung der Zulassung der verschreibungspflichtigen Arzneimittel und den potentiellen Nebenwirkungen – nach Versagen eines oder erst nach mehreren Abführmitteln, ggf. in Kombination, erfolgen.</p> <p>Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein solches nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein</p>

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsempfehlung in den einschlägigen Leitlinien für die Patienten in der Zielpopulation nicht unterscheidet und die Entscheidung für Naldemedin erst <u>nach</u> der Entscheidung für den Einsatz eines PAMORAs erfolgt.</p> <p>Aus Sicht von Hexal entspricht diese an der Behandlungspraxis orientierte Perspektive auch derjenigen des G-BA, wie sie sich zum Beispiel bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Nutzenbewertungsverfahren zu Risankizumab äußerte.</p> <p>So wie bei Risankizumab Patienten, „für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine Behandlung mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) angezeigt ist, nicht der Zielpopulation eines Biologikums“ entsprechen und deshalb diese Patienten „keine geeignete Vergleichsgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab“ waren (G-BA 2019), so gilt auch für Patienten, für die eine Behandlung mit einem Laxans eine adäquate Behandlungsoption ist, dass sie nicht zur Zielpopulation der PAMORA gehören.</p> <p>Somit umfasst die Zielpopulation von Naldemedin ausschließlich Patienten unter Fragestellung 2, d.h. OIC-Patienten, die gemäß Leitlinienempfehlungen für eine Behandlung mit einem PAMORA in Frage kommen.</p>	<p>verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation beispielsweise durch nicht ausreichendes Ansprechen nicht mehr in Frage kommt, können mit Opioid-Rezeptorantagonisten gemäß der jeweiligen Zulassung behandelt werden. Dabei stellen die Wirkstoffe Methylnaltrexon oder Naloxegol gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.</p>

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>ZVT für das gesamte Anwendungsgebiet von Naldemedin sind Naloxegol und Methylnaltrexon</u></p> <p>Das IQWiG folgt dem G-BA, dass neben Naloxegol und Methylnaltrexon als ZVT auch Prucaloprid als ZVT für Patienten unter Fragestellung 2 in Frage kommt.</p> <p>Nach Auffassung von Hexal kommen für das gesamte Anwendungsgebiet von Naldemedin ausschließlich Naloxegol und Methylnaltrexon als ZVT in Frage. Die Festlegung der ZVT orientiert sich an eben dieser Therapieentscheidung durch den Arzt im Behandlungsalltag. Naldemedin ist ein PAMORA und sollte daher mit Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse und der gleichen Therapielinie verglichen werden. Die zulassungs- und leitlinienkonforme Bewertung von Naldemedin kann deswegen nur gegenüber einem anderen PAMORA als ZVT erfolgen.</p> <p>Prucaloprid entspricht nicht dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie von OIC Patienten im Anwendungsgebiet, da es die Kriterien einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Kap. 5 § 6 Abs. 3 Satz 2 VerO G-BA nicht erfüllt: Entgegen Kriterium 1 besitzt es keine Zulassung für OIC und wird entgegen Kriterium 4 in den Leitlinien entweder als Drittlinientherapie nach den PAMORA oder aufgrund der fehlenden Evidenz gar nicht für die OIC empfohlen (AWMF 2020; Crockett 2019; DGS 2019; Fachinformation Prucaloprid 2020;</p>	

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Farmer 2019). Somit erfüllt Prucaloprid nicht die Kriterien des G-BA für eine ZVT.</p> <p>Zusammenfassend ist nach Auffassung von Hexal für das Anwendungsgebiet von Naldemedin ausschließlich Fragestellung 2 relevant. Da Naldemedin als PAMORA nur mit anderen PAMORA verglichen werden sollte, kommen als ZVT ausschließlich die PAMORA Naloxegol und Methylnaltrexon in Frage.</p>	
S.11-13	<p>Anmerkung: Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung</p> <p>Für Fragestellung 2 liegen laut IQWiG keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Naldemedin ist der erste Vertreter aus der Klasse der PAMORA, welcher das Nutzenbewertungsverfahren durchläuft.</p> <p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin legt Hexal Ergebnisse auf Basis der randomisierten, kontrollierten Langzeitsicherheitsstudie COMPOSE 3 vor, welche mit einer Studiendauer von 52 Wochen die für Naldemedin bestverfügbare Evidenz darstellt.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, sondern einen indirekten Vergleich (Naldemedin vs. Naloxegol über den Brückenkomparator Standardtherapie) auf Basis der beiden RCT COMPOSE 3 sowie KODIAC-08.</p> <p>Der auf den genannten Studien basierende indirekte Vergleich ist aus den folgenden Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigte Studie KODIAC-08 ist eine Studie zur Langzeitsicherheit, welche lediglich Ergebnisse zu Endpunkten zu unerwünschten</p>

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zum Nachweis des patientenrelevanten medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naloxegol wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. auf Basis der beiden RCT COMPOSE 3 und KODIAC-08 mit dem Brückenkomparator Standardtherapie durchgeführt (siehe Modul 4A im Dossier).</p> <p>Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikant geringeres Risiko für das Auftreten von UE, UE, die zum Studienabbruch führen und UE nach PT „Flatulenz“ bei Naldemedin gegenüber Naloxegol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einem UE: RR [95%-KI]: 0,84 [0,75; 0,94] • Anteil der Patienten mit einem UE, die zum Studienabbruch führen: RR [95%-KI]: 0,19 [0,07; 0,53] • Anteil der Patienten mit „Flatulenz“ (UE nach PT): RR [95%-KI]: 0,10 [0,03; 0,41] <p>Für die Gesamtrate UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin gegenüber Naloxegol, der auf ein insgesamt verbessertes Sicherheitsprofil hindeutet. Bei UE, die zum Studienabbruch führen, und für das UE „Flatulenz“ zeigten sich Effekte, die als dramatisch bezeichnet werden können, da sie eine Verminderung der Inzidenzraten um den Faktor 5 bis 10 bedeuten.</p>	<p>Ereignissen erfasst. Eine Nutzen-Risiko-Vergleich anhand dieser Studie ist daher nicht möglich.</p> <p>Darüber hinaus sind die eingeschlossenen Studienpopulationen der beiden Studien nicht ausreichend ähnlich. In der Studie KODIAC-08 entspricht die Studienpopulation nur teilweise dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin, da eine Vorbehandlung mit Laxanzien für den Studieneinschluss nicht notwendig war. Des Weiteren ist in beiden Studien der Anteil der Patienten unklar, der für die Behandlung mit einem weiteren Laxans nicht mehr infrage kommt.</p> <p>Auch der Brückenkomparator Standardtherapie für den indirekten Vergleich ist in beiden Studien nicht ausreichend ähnlich, da in der Studie COMPOSE 3 im Gegensatz zur Studie KODIAC-08 zu Studienbeginn keine neu definierte Laxanzientherapie als Standardtherapie eingesetzt worden ist.</p> <p>Aufgrund der zuvor genannten Aspekte sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich nicht geeignet.</p>

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ein Effekt in dieser Größenordnung kann nicht allein durch eine Verzerrung erklärt werden.</u> Darüber hinaus zeigen sich numerische Vorteile in den schwerwiegenden UE (SUE) (RR 0,95 (95%-KI [0,56; 1,63]) bei Abwesenheit von signifikanten Nachteilen in irgendeinem Sicherheitsendpunkt.</p> <p>Die Endpunkte SUE, MACE und UE, die zum Tod führen sowie die weiteren betrachteten UE bzw. SUE nach PT und SOC wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Naldemedin und Naloxegol auf und stützen damit die Bewertung eines vorteilhaften Sicherheitsprofils von Naldemedin gegenüber der ZVT Naloxegol.</p> <p>Insgesamt zeigen sich im Vergleich mit Naloxegol patientenrelevante Vorteile für Naldemedin im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen.</p> <p>Darüber hinaus kann davon ausgegangen werden, dass die Wirksamkeit zwischen PAMORA vergleichbar ist.</p>	
S.8-9	<p>Anmerkung: Evidenz für Patienten mit tumorbedingten Schmerzen Laut IQWiG gibt es keine Evidenz zu Naldemedin für Patienten mit tumorbedingten Schmerzen.</p>	

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme:</p> <p>Das klinische Entwicklungsprogramm für Naldemedin umfasste eine Phase II Studie und zwei Phase III Studien, die Naldemedin zur Behandlung der OIC bei Tumorpatienten untersucht.</p> <p>Für Patienten mit tumorbedingten Schmerzen liegt Evidenz aus einer Phase IIb Studie (1108V9222), der pivotalen Phase III Studie, COMPOSE 4 (1331V9236) sowie der Verlängerungsstudie COMPOSE 5 (1332V9237) vor.</p> <p>Aufgrund der Studiendauer der COMPOSE 4 von 2 Wochen ist diese Studie zwar möglicherweise nicht für die Bewertung im Rahmen der Nutzenbewertung heranzuziehen, doch ist die Behauptung des IQWiG, es gebe keine Evidenz, unzutreffend.</p> <p>Grundsätzlich wird die durch Opioide verursachte Obstipation bei Patienten, die an tumorbedingten Schmerzen leiden, nicht anders wahrgenommen als bei Patienten, die an nichttumorbedingten Schmerzen leiden. Die EMA erlaubt aus diesem Grund die Extrapolation von Resultaten von Nichttumorschmerzpatienten auf Tumorschmerzpatienten und erwartet für die Zulassung neben dem Hauptteil der Evidenz an Nicht-Tumorpatienten einen reduzierten Umfang an Evidenz von Tumorpatienten (EMA 2018). Naldemedin hat die Anforderungen der EMA somit hinsichtlich klinischer Evidenz erfüllt. Der Einsatz von Naldemedin wird daher auch in der AWMF S3 Palliativleitlinie für Tumorpatienten empfohlen (AWMF 2020).</p>	<p>Die Ausführungen zu den Studien COMPOSE 4 und COMPOSE 5 werden zur Kenntnis genommen, wurden jedoch seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend liegt für Naldemedin für Tumorpatienten mit den beiden Phase III Studien COMPOSE 4 und COMPOSE 5 klinische Evidenz vor.</p>	
S.19-20	<p>Anmerkung: Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>In Abschnitt 3.1.3 „Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation“ stellt das IQWiG fest, dass das Vorgehen von Hexal zur Abschätzung der Zielpopulation rechnerisch weitgehend nachvollziehbar ist. Insgesamt wird die GKV-Zielpopulation laut IQWiG unterschätzt.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Für die Abschätzung der Größe der Zielpopulation hat Hexal eine Auswertung auf Basis von GKV-Verordnungsdaten aus der IMS® LRx Analyzer Datenbank durchgeführt (IQVIA™ 2019). In der IMS® LRx Analyzer Datenbank werden longitudinale Verordnungsdaten im ambulanten GKV-Markt über alle Fachrichtungen hinweg anhand von anonymisierten Verordnungsdaten aus Apothekenabrechnungszentren erfasst. Die IMS® LRx Analyzer Datenbank deckt aktuell über 80% des gesamten GKV-Marktes in Deutschland ab.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz in der vorliegenden Indikation sowie fehlender Angaben zu Hochrechnungen und Adjustierungen im</p>

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Folgenden wird auf die IQWiG-Bewertung zum Vorgehen der Abschätzung der Größe der Zielpopulation Stellung genommen.</p> <p><u>Begründung der Wahl der eingeschlossenen Opioide</u></p> <p>Das IQWiG weist auf eine fehlende Begründung für die Wahl der eingeschlossenen Opioide hin.</p> <p>Die Rationale bei der Wahl der Opioide war wie folgt: In der IMS® LRx Analyzer Datenbank wird „OIC“ nicht direkt anhand einer „OIC Diagnose“, sondern ausschließlich anhand des ATC Codes von Opioid in Kombination mit Laxans erfasst. Somit wurden nur diejenigen Opioide eingeschlossen, die auch hauptsächlich zur Schmerztherapie eingesetzt werden. Bei Opioiden, die häufig auch für andere Indikationen (Codein) bzw. als Substitutionstherapie (Methadon) eingesetzt werden, kann nicht automatisch davon ausgegangen werden, dass der Einsatz von Laxantien aufgrund einer OIC erfolgt. Der Einschluss dieser Opioide in die Berechnung würde daher zu einer massiven Überschätzung der Zielpopulation führen.</p> <p><u>Ausschließlich Verordnungsdaten aus dem ambulanten Bereich</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass in der IMS® LRx Analyzer Datenbank ausschließlich Verordnungsdaten aus dem ambulanten Bereich</p>	<p>Dossier insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt ist von einer Unterschätzung der Patientenzahlen auszugehen.</p> <p>Es kann keine Differenzierung der GKV-Zielpopulation gemäß der Aufteilung der Patienten, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation infrage kommt (Patientengruppe a) oder nicht mehr infrage kommt (Patientengruppe b) auf Grundlage der Angaben in Modul 3 und Modul 5 des Dossiers vorgenommen werden.</p>

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>enthalten sind, sodass nicht auszuschließen ist, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten aufgrund der Nichtberücksichtigung stationärer Daten unterschätzt sein könnte.</p> <p>Nach Auffassung von Hexal wird die überwiegende Mehrheit von Patienten unter Opioidtherapie im ambulanten Bereich behandelt, weshalb die Zielpopulation der OIC-Patienten von Naldemedin ebenfalls hauptsächlich im ambulanten Bereich vorliegt und auf Basis von ambulanten Daten abgeleitet wurde.</p> <p><u>Mindesttherapiedauer von Opioiden von 4 Wochen</u></p> <p>Gemäß IQWiG ist die im Dossier angegebene Mindestdauer einer Opioidtherapie von 4 Wochen nicht aus dem Anwendungsgebiet der Fachinformation zu entnehmen. Patientinnen und Patienten mit einer kürzeren Therapiedauer bleiben hierdurch unberücksichtigt.</p> <p>Wie im Dossier bereits erläutert, wurde für die Identifikation von erwachsenen Opioidpatienten mit chronischen nichttumorbedingten bzw. tumorbedingten Schmerzen eine Mindesttherapiedauer von 4 Wochen zugrunde gelegt. Die Grenze von 4 Wochen für chronische Nichttumorschmerzpatienten wurde herangezogen, da dies in systematischen Reviews zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Opioiden bei chronischen Nichttumorschmerzpatienten üblicherweise als Grenze für den Einschluss von RCT herangezogen wird. (Chaparro 2013)</p>	

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Identifikation von erwachsenen Opioidpatienten mit tumorbedingten Schmerzen wurde angenommen, dass die Tumorschmerzen grundsätzlich akut oder chronisch sein können. In der Literatur fanden sich keine Angaben zu einer Mindestdauer der Opioidbehandlung bei Tumorschmerzpatienten. Da Opioide bei der Behandlung akuter Schmerzen jedoch als gut verträglich gelten (DGS 2019), wurde für die Mindestdauer einer Opioidbehandlung von Tumorschmerzpatienten dieselbe Mindestdauer einer Opioidbehandlung von 4 Wochen wie bei Nichttumorschmerzpatienten herangezogen. (Chaparro 2013)</p> <p><u>Rationale für Quantifizierung der Therapiepausen von bis zu 20 Tagen bzw. 20 % der Opioid-Behandlungsdauer</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass keine Begründung für die Quantifizierung der Therapiepausen von bis zu 20 Tagen bzw. 20% der Opioid Behandlungsdauer gegeben wird.</p> <p>In der Auswertung der IMS® LRx Analyzer Datenbank wurde die Behandlungsdauer anhand der Reichweite der Packungsgröße berechnet. Bis zu einem Drittel der Patienten unter Opioidtherapie berichten jedoch, dass sie aufgrund von Nebenwirkungen ihre Opioideinnahme schon einmal unterbrochen, einzelne Einnahmezeitpunkte ausgelassen oder die Dosierung herabgesetzt haben (Bell 2009b; Cook 2008). Wenn Patienten ihre Einnahme</p>	

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterbrechen oder ihre Dosierung herabsetzen, verlängert sich also die tatsächliche Reichweite der Packung.</p> <p>Daher musste der Ansatz der Therapiereichweite auf Basis von Packungsgrößen um die in der Realität oft längere Reichweite der Packungen korrigiert werden. Somit werden Therapiepausen, die sich lediglich rein rechnerisch aufgrund der theoretischen Therapiereichweite ergeben, nicht als Therapiepause, sondern als kontinuierliche Opioidtherapie gezählt.</p> <p>Auf Basis des Datensatzes in der IMS® LRx Analyzer Datenbank von Opioid-Verordnungen wurde eine Grenze von bis zu 20 Tagen bzw. 20 % der Opioid-Behandlungsdauer als robusteste analytische Annahme identifiziert, um eine tatsächliche kontinuierliche Opioidtherapie von einer Therapiepause abzugrenzen.</p> <p><u>Hochrechnung der Zielpopulation von 2018 auf das Jahr 2020</u></p> <p>Das IQWiG merkt die fehlende Hochrechnung der Daten zur Zielpopulation aus dem Jahr 2018 auf das Jahr 2020 an.</p> <p>Eine entsprechende Hochrechnung wurde in Tabelle 3-C in Modul 3A vorgelegt. Nach Auffassung von Hexal ist eine Hochrechnung von 2018 auf das Jahr 2020 mit weiterer Unsicherheit behaftet und wurde daher zur Herleitung der Zielpopulation im Dossier nicht weiter berücksichtigt. Eine diesbezügliche Hochrechnung auf das Jahr</p>	

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2020 ändert zudem nichts an der grundsätzlichen Größenordnung der GKV-Zielpopulation von ca. 65.000 Patienten.</p> <p><u>Keine Aufteilung der Zielpopulation in die Fragestellungen 1 und 2</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass sich zur Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Fragestellungen gemäß den oben genannten Vorgaben des G-BA keine Angaben in Modul 3 A des Dossiers finden.</p> <p>Nach Auffassung von Hexal ist für das Anwendungsgebiet von Naldemedin ausschließlich Fragestellung 2 relevant. Die gesamte Zielpopulation von Patienten mit OIC, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden, soll gemäß den aktuell gültigen deutschen Leitlinien der AWMF S3-Palliativleitlinie und der DGS Praxisleitlinie (AWMF 2020; DGS 2019) und in Einklang mit den aktuell gültigen internationalen Leitlinien und Konsensus-Empfehlungen (Crockett 2019; Davies 2019; Farmer 2019; Larkin 2018) sowie Literatur-Reviews (Müller-Lissner 2017) mit einem peripher wirkenden μ-Opioidrezeptor-Antagonisten (PAMORA) behandelt werden. Daher existieren nach den aktuell gültigen Leitlinienempfehlungen keine Patienten im Anwendungsgebiet von Naldemedin, die für eine Behandlung mit einem Laxans in Frage kommen. Eine Trennung der Zielpopulation von Naldemedin in Subpopulationen ist somit nicht zweckmäßig, da sich die</p>	

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsempfehlung in den einschlägigen Leitlinien für die Patienten in der Zielpopulation nicht unterscheidet.</p> <p>Darüber hinaus ist das zu bewertende Arzneimittel Naldemedin ein PAMORA und sollte basierend auf den einschlägigen nationalen und internationalen Leitlinien-Empfehlungen mit Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse und der gleichen Therapielinie verglichen werden. Die zulassungs- und leitlinienkonforme Bewertung von Naldemedin kann deswegen nur gegenüber einem anderen PAMORA erfolgen.</p> <p>Nach Auffassung von Hexal stellt die Schätzung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation eine plausible Größenordnung dar. Darüber hinaus fallen alle 64.992 GKV-Patienten in die Zielpopulation gemäß Fragestellung 2.</p>	
S.20-23	<p>Anmerkung: Kosten der Therapie für die GKV</p> <p>In Abschnitt 3.2 „Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV“ wird vom IQWiG festgestellt, dass die von Hexal angegebenen Jahrestherapiekosten für Naldemedin plausibel sind, ebenso die Jahrestherapiekosten für Naloxegol und Prucaloprid.</p> <p>Laut IQWiG sind die Jahrestherapiekosten von Methylnaltrexon für die Obergrenze plausibel, jedoch für die Untergrenze überschätzt, da die Angaben zur Behandlungsdauer bei fortgeschrittener Erkrankung gemäß Fachinformation vernachlässigt werden.</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2020).</p> <p>Da bei opioid-induzierter Obstipation von einer längerfristigen Gabe im Rahmen einer chronischen Schmerztherapie mit Opioiden auszugehen ist, wurde bei der Auswahl der Arzneimittel darauf geachtet, dass diese bei gekläarter Diagnose für einen langfristigen Gebrauch geeignet sind. Arzneimittel und Medizinprodukte für die akute bzw. kurzfristige Behandlung einer Obstipation wurden daher nicht dargestellt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Gemäß IQWiG fehlen zudem die Angaben zu den Jahrestherapiekosten für die vom G-BA festgelegte ZVT Laxantien [nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V] für Fragestellung 1.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Zur Behandlungsdauer von Methylnaltrexon steht in der Fachinformation: „Die Behandlung von Methylnaltrexon an erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung in klinischen Prüfungen nicht für länger als 4 Monate untersucht und solte daher nur für einen begrenzten Zeitraum angewendet werden“ (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Dies kann dahingehend interpretiert werden, dass die Behandlung auch über einen Zeitraum von 4 Monaten hinaus erfolgen kann. Somit stellen die 4 Monate nicht die Obergrenze der Behandlung mit Methylnaltrexon bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung dar. Mit dem Ziel, eine Vergleichbarkeit zwischen den Jahrestherapiekosten von Naldemedin und der ZVT herzustellen, wurde für alle Therapieoptionen die gleiche Behandlungsdauer angenommen.</p> <p>Daher hat Hexal im Dossier auf die Grenze einer Behandlungsdauer von 4 Monaten bei der Berechnung der Kostenuntergrenze von</p>	<p>Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt</u></p> <table border="1" data-bbox="1205 1141 2072 1348"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Jahrestherapiekosten/Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Zu bewertendes Arzneimittel:</td> </tr> <tr> <td>Naldemedin</td> <td>1.505,88 €</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie:</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	Zu bewertendes Arzneimittel:		Naldemedin	1.505,88 €	Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient									
Zu bewertendes Arzneimittel:										
Naldemedin	1.505,88 €									
Zweckmäßige Vergleichstherapie:										

Stellungnehmer: Hexal AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<p>Methylnaltrexon verzichtet und einheitlich für Naldemedin und die ZVT eine Behandlungsdauer von 365 Tagen angenommen. Bei der Bestimmung der Behandlungsdauer ist für alle Therapieoptionen zu berücksichtigen, dass die Dauer der begleitenden Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation von der Dauer der zugrundeliegenden Opioidtherapie abhängt und die tatsächliche Behandlungsdauer je nach individueller Patientensituation von der genannten Annahme der kontinuierlichen Therapie abweichen kann.</p> <p>Die Position von Hexal hinsichtlich ZVT ist, dass für das gesamte Anwendungsgebiet von Naldemedin ausschließlich die PAMORA Naloxegol und Methylnaltrexon als ZVT in Betracht kommen. Somit wurden die Kosten der ZVT für die GKV im Dossier vollständig dargestellt.</p> <p>Nach Auffassung von Hexal sollten bei den Jahrestherapiekosten der ZVT ausschließlich die Kosten für Naloxegol und Methylnaltrexon (inkl. der zusätzlichen Kosten für Standardlaxantien bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung) berücksichtigt werden.</p>	<table border="1" data-bbox="1198 531 2072 662"> <tr> <td data-bbox="1198 531 1635 595">Methylnaltrexon</td> <td data-bbox="1635 531 2072 595">8.013,84 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1198 595 1635 662">Naloxegol</td> <td data-bbox="1635 595 2072 662">1.386,31 €</td> </tr> </table> <p>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2020)</p>		Methylnaltrexon	8.013,84 €	Naloxegol	1.386,31 €
Methylnaltrexon	8.013,84 €						
Naloxegol	1.386,31 €						

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2020. *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: Langversion 2.1 Januar 2020, AWMF-Registernummer: 128/001-OL.* Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLI_S3_Palliativmedizin_2020-02.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
2. Bell T., Annunziata K. und Leslie J. B. 2009a. *Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: Findings from the National Health and Wellness Survey.* Journal of opioid management 5 (3), S. 137–144.
3. Bell T. J., Panchal S. J., Miaskowski C. et al. 2009b. *The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1).* Pain Medicine 10 (1), S. 35–42.
4. Camilleri M., Lembo A. und Katzka D. A. 2017. *Opioids in Gastroenterology: Treating Adverse Effects and Creating Therapeutic Benefits.* Clinical gastroenterology and hepatology 15 (9), S. 1338–1349.
5. Candy B., Jones L., Larkin P. J. et al. 2015. *Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care.* The Cochrane database of systematic reviews 2015 (5), S. CD003448.
6. Chaparro L. E., Furlan A. D., Deshpande A. et al. 2013. *Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain.* The Cochrane database of systematic reviews 0 (8), S. CD004959.
7. Christensen H. N., Olsson U., From J. et al. 2016. *Opioid-induced constipation, use of laxatives, and health-related quality of life.* Scandinavian Journal of Pain 11, S. 104–110.
8. Cook S. F., Lanza L., Zhou X. et al. 2008. *Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey.* Alimentary Pharmacology & Therapeutics 27 (12), S. 1224–1232.
9. Crockett S. D., Greer K. B., Heidelbaugh J. J. et al. 2019. *American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation.* Gastroenterology 156 (1), S. 218–226.
10. Davies A., Leach C., Caponero R. et al. 2019. *MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer.* Supportive care in cancer 2019, S. 1–11.
11. Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) 2019. *DGS PraxisLeitlinien Schmerzmedizin: Opioidinduzierte Obstipation V2.0: Hilfsmittel für die tägliche Praxis; Version: 2.0 für Fachkreise; Erscheinungsjahr: 2019.* Verfügbar unter: https://www.dgs-praxisleitlinien.de/application/files/6415/5083/3602/PLL_OIC.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
12. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Assessment report Rizmoic / naldemedine (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/004256/0000.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rizmoic-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 30.11.2019.
13. Farmer A. D., Drewes A. M., Chiarioni G. et al. 2019. *Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement.* United European gastroenterology journal 7 (1), S. 7-20.
14. Fernandes A. W., Kern D. M., Datto C. et al. 2016. *Increased Burden of Healthcare Utilization and Cost Associated with Opioid-Related Constipation Among Patients with Noncancer Pain.* American health & drug benefits 9 (3), S. 160–170.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2017-B-129 Naldemedine. Stand: August 2017.* Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/549/#zweckmaessige-vergleichstherapie>, abgerufen am: 31.08.2020.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6142/2019-11-22_AM-RL-XII_Risankizumab_D-453_TrG.pdf, abgerufen am: 24.08.2020.
17. Hexal AG (Fachinformation Naldemedin) 2020. *Fachinformation Rizmoic® 200 Mikrogramm Filmtabletten.* Stand: Januar 2020.
18. IQVIA™ 2019. *Analyse zur Bestimmung der Zielpopulation von Naldemedin bei opioid-induzierter Obstipation. IMS® LRx Analyzer Datenbank.* Data on file.
19. Iyer S., Davis K. L. und Candrilli S. 2010. *Opioid use patterns and health care resource utilization in patients prescribed opioid therapy with and without constipation.* Managed care (Langhorne, Pa.) 19 (3), S. 44–51.
20. Larkin P. J., Cherny N. I., La Carpio D. et al. 2018. *Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.* Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 29 (Suppl 4), S. iv111-iv125.
21. Morlion B., Clemens K. E. und Dunlop W. 2015. *Quality of life and healthcare resource in patients receiving opioids for chronic pain: A review of the place of oxycodone/naloxone.* Clinical drug investigation 35 (1), S. 1–11.
22. Müller-Lissner S., Bassotti G., Coffin B. et al. 2017. *Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline.* Pain Medicine 18 (10), S. 1837–1863.
23. Søndergaard J., Christensen H. N., Ibsen R. et al. 2017. *Healthcare resource use and costs of opioid-induced constipation among non-cancer and cancer patients on opioid therapy. A nationwide register-based cohort study in Denmark.* Scandinavian Journal of Pain 15 (1), S. 83–90.
24. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Fachinformation Methylnaltrexon) 2017. *Fachinformation Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung.* Stand: Januar 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.
25. Takeda (Fachinformation Prucaloprid) 2020. *Fachinformation Resolor 1 mg / 2 mg Filmtabletten.* Stand: Juni 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 27.08.2020.
26. Wittbrodt E. T., Gan T. J., Datto C. et al. 2018. *Resource use and costs associated with opioid-induced constipation following total hip or total knee replacement surgery.* Journal of pain research 11, S. 1017–1025.

**5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,
Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)**

Datum	07. September 2020
Stellungnahme zu	Naldemedin (Opioid-induzierte Obstipation), Nr. 958, A20-45, Version 1.0, Stand: 13.08.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Naldemedin (Rizmoic®) ist zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen zugelassen, die zuvor bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden. Naldemedin ist ein Naltrexon-Derivat, das chemisch so verändert wurde, dass es die Blut-Hirn-Schranke nicht überqueren kann. Zudem ist Naldemedin ein Substrat des P-Glykoprotein(P-gp)-Effluxtransporters, der möglicherweise ebenfalls dazu beiträgt, dass Naldemedin nicht in das ZNS eindringt. Naldemedin antagonisiert die Opioidbindung an den μ-, δ- und κ-Opioidrezeptoren im Gastrointestinaltrakt und vermindert dadurch die obstipierenden Wirkungen von Opioiden ohne die ZNS-vermittelten Opioideffekte aufzuheben (1). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) gab bei der Zulassung an, dass Naldemedin aufgrund seiner langsamen Assoziations- und Dissoziationskinetik am μ-Opioidrezeptor vermutlich als nicht kompetitiver Antagonist wirkt, sodass die antagonistische Wirkung auch bei höheren Opioidkonzentrationen aufrechterhalten bleibt. Diese Annahme basierte auf Ergebnissen präklinischer Studien. Im Gegensatz dazu beschrieb der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA im European Public Assessment Report Naldemedin aber durchaus als kompetitiven Antagonisten. Ein sogenannter Ceiling-Effekt der Wirkung kann daher nicht ausgeschlossen werden (2).</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 7–8</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 27–29</p>	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellungen sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Naldemedin</p> <table border="1" data-bbox="320 635 1263 1169"> <thead> <tr> <th data-bbox="320 635 439 703">Frage- stellung</th> <th data-bbox="439 635 848 703">Indikation</th> <th data-bbox="848 635 1263 703">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="320 703 439 906">1</td> <td data-bbox="439 703 848 906">erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden^b</td> <td data-bbox="848 703 1263 906">ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 906 439 1169">2</td> <td data-bbox="439 906 848 1169">erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden und für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr infrage kommen</td> <td data-bbox="848 906 1263 1169">Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Aus der Festlegung der ZVT ergibt sich, dass für diese Patienten ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation infrage kommen. AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>Abweichend von der Festlegung des G-BA zur ZVT unterteilt der pU die Population nicht in Patienten, für die ein weiteres Laxans infrage kommt</p>	Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden ^b	ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V)	2	erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden und für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr infrage kommen	Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Eine explizite Zulassung für die Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation besitzen die Peripheren Opioid-Rezeptorantagonisten Methylnaltrexon und Naloxegol.</p> <p>Darüber hinaus sind folgende Arzneimittel zur Behandlung der Obstipation zugelassen: Gleitmittel, Kontaktlaxanzien, Quellmittel, osmotisch wirksame Laxanzien, Sorbitol/Docusat, Glycerol, Carbonat und E.-coli-Präparate sowie Prucaloprid.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p>
Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a									
1	erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden ^b	ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V)									
2	erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden und für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr infrage kommen	Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und in Patienten, für die ein weiteres Laxans nicht mehr infrage kommt. Der pU geht davon aus, dass Naloxegol oder Methylnaltrexon für die gesamte Population als ZVT geeignet sind. Begründet wird dies damit, dass herkömmliche Laxanzien lediglich als Erstlinientherapie indiziert seien und Naloxegol sowie Methylnaltrexon als Vertreter der peripher wirksamen μ-Opioidrezeptor-Antagonisten (PAMORA) somit für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Naldemedin eine angemessene Vergleichstherapie seien.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG kann aus den aktuellen Leitlinien nicht abgeleitet werden, dass sich eine Abweichung von der Festlegung des G-BA hinreichend begründen lässt. So empfiehlt beispielsweise die aktuelle AWMF-Leitlinie zur Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung den Einsatz der PAMORA im Rahmen eines Stufenschemas erst in der Drittlinie, nachdem bereits verschiedene Laxanzien eingesetzt worden sind (3).</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Der vom G-BA festgelegten ZVT und den daraus abgeleiteten beiden Fragestellungen stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Fragestellung 1 ergibt sich aus der Zulassung von Naldemedin zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Erwachsenen, die zuvor bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden. Eine Verordnung wäre damit zulassungskonform, sobald zu einem nicht definierten früheren Zeitpunkt und mit einer nicht definierten Wirksamkeit/Unwirksamkeit irgendein Abführmittel verordnet worden war. In Konsequenz muss in einem solchen Fall die Wirksamkeit von Naldemedin mit der von Abführmitteln verglichen werden, um eine Aussage zum Zusatznutzen in der Breite der Zulassung treffen zu können; osmotisch wirksame Salze und</p>	<p>Dabei lässt sich im Hinblick auf die nicht-verschreibungspflichtigen Abführmittel und verordnungsfähigen Medizinprodukte keine Evidenz erkennen, die eine Bevorzugung einer bestimmten Substanz oder Substanzklasse nahelegt. Daher kommen die erstattungsfähigen Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) und verordnungsfähigen Medizinprodukte (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) bzw. deren Kombination ohne weitere Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, gleichermaßen als Therapieoptionen in Frage. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation im Sinne eines Stufenschemas entschieden werden muss, wann die Therapie mit nicht-verschreibungspflichtigen Abführmitteln oder verordnungsfähigen Medizinprodukten zur Behandlung der Obstipation bereits ausgeschöpft ist und der Einsatz von verschreibungspflichtigen Abführmitteln angezeigt ist. Diese Abwägung kann – unter Berücksichtigung der Zulassung der verschreibungspflichtigen Arzneimittel und den potentiellen Nebenwirkungen – nach Versagen eines</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Magnesiumhydroxid sollten jedoch bei Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung und einer Obstipation nicht eingesetzt werden.</p> <p>Die Fragestellung 2 reflektiert den aktuellen Behandlungsstandard, wie er z. B. in der AWMF-Leitlinie zur Palliativmedizin beschrieben ist: PAMORA, zu denen Naloxegol, Methylnaltrexon und Naldemedin gehören, und Prucaloprid sollen dann eingesetzt werden, wenn die Behandlung mit üblichen kombinierten Abführmitteln nicht ausreichend ist. Zur Bewertung eines Zusatznutzens in dieser Fragestellung ist Naldemedin mit den bzw. einem der anderen drei Wirkstoffe zu vergleichen.</p> <p>Der pU bestreitet die Zweckmäßigkeit der ersten Fragestellung und der darin genannten ZVT, da dies keine regelhafte und zweckmäßige Behandlungsoption mehr sei und begründet dies mit den aktuellen Leitlinien. Vielmehr sieht er die gesamte Population von Patienten, auf die der Zulassungstext von Naldemedin zutrifft, als geeignete Zielgruppe an und akzeptiert nur den Vergleich mit anderen PAMORA. Diese Argumentation enthält verschiedene nicht statthafte Verkürzungen, von denen hier nur drei benannt seien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laxanzien werden nach den Leitlinien in Kombination eingesetzt. • Die empfohlenen Behandlungsalgorithmen sind 3- bis 4-stufig (und nicht wie der pU ausführt 2-stufig). • PAMORA sollen ab Stufe 3 eingesetzt werden, wenn der kombinierte Einsatz von Abführmitteln (Stufe 1 und 2) nicht ausreicht. <p>Zusammenfassend kann die AkdÄ der Argumentation des pU für die Patientenpopulation und für die ZVT nicht folgen.</p>	<p>oder erst nach mehreren Abführmitteln, ggf. in Kombination, erfolgen.</p> <p>Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein solches nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation beispielsweise durch nicht ausreichendes Ansprechen nicht mehr in Frage kommt, können mit Opioid-Rezeptorantagonisten gemäß der jeweiligen Zulassung behandelt werden. Dabei stellen die Wirkstoffe Methylnaltrexon oder Naloxegol gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.</p> <p>Der prokinetische Serotonin-Rezeptoragonist Prucaloprid kann laut Stufenschema der im September 2020 aktualisierten S3-Leitlinie für Palliativmedizin erst bei Versagen der oben genannten Therapiestrategie der OIC als nachrangige Therapiealternative eingesetzt werden. Darüber hinaus wurde seitens der Kliniker im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der nachrangige Einsatz von Prucaloprid ebenfalls gesehen. Prucaloprid wird daher durch neue vorliegende Evidenz in der beschriebenen Patientenpopulation nicht mehr als zweckmäßig angesehen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 8–13</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 188–201</p>	<p><u>Vorgelegte Evidenz</u></p> <p>Fragestellung 1</p> <p>Der pU legt keine Daten zum Vergleich mit der ZVT in der Fragestellung 1 vor.</p> <p>Fragestellung 2</p> <p>Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich von Naldemedin gegenüber Naloxegol über den Brückenkomparator Standardtherapie vor. Dafür zieht er die Studie COMPOSE-3 (4) heran, in der Naldemedin mit Placebo verglichen wurde, und die Studie KODIAC-08 (5), in der Naloxegol mit einer Standardtherapie verglichen wurde.</p> <p><u>Studie COMPOSE-3</u></p> <p>COMPOSE-3 war eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Naldemedin mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Opioid-induzierten Obstipation infolge einer Opioidtherapie nicht tumorbedingter chronischer Schmerzen.</p> <p>Die 1246 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Naldemedin (N = 623) oder Placebo (N = 623) zugeteilt, nach einer zwei- bis vier-wöchigen Screeningperiode 52 Wochen behandelt und zwei Wochen lang nachbeobachtet. Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings ein stabiles Behandlungsschema mit Laxanzien anwendeten (50,6 % im Naldemedin-Arm; 54,2 % im Placebo-Arm), war es erlaubt, dieses über die gesamte Studiendauer unverändert weiter anzuwenden. Primärer Endpunkt der Studie waren unerwünschte Ereignisse (UE). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die Veränderung der Häufigkeit der Stuhlgänge pro Woche in der Woche 12, 24, 36 und 52 im Vergleich zum Ausgangswert evaluiert. Zudem wurde die Lebensqualität (anhand des</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, sondern einen indirekten Vergleich (Naldemedin vs. Naloxegol über den Brückenkomparator Standardtherapie) auf Basis der beiden RCT COMPOSE 3 sowie KODIAC-08.</p> <p>Der auf den genannten Studien basierende indirekte Vergleich ist aus den folgenden Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigte Studie KODIAC-08 ist eine Studie zur Langzeitsicherheit, welche lediglich Ergebnisse zu Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen erfasst. Eine Nutzen-Risiko-Vergleich anhand dieser Studie ist daher nicht möglich.</p> <p>Darüber hinaus sind die eingeschlossenen Studienpopulationen der beiden Studien nicht ausreichend ähnlich. In der Studie KODIAC-08 entspricht die Studienpopulation nur teilweise dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin, da eine Vorbehandlung mit Laxanzien für den Studieneinschluss nicht notwendig war. Des Weiteren ist in beiden Studien der Anteil der Patienten unklar,</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patient Assessment of Constipation Quality of Life, PAC-QOL) und die Symptomatik anhand des Patient Assessment of Constipation-Symptoms(PAC-SYM)-Score erhoben.</p> <p><u>Studie KODIAC-08</u></p> <p>Die Studie KODIAC-08 war eine offene, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Naloxegol mit einer Standardtherapie. Eingeschlossen wurden Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation infolge einer Opioidtherapie nicht tumorbedingter Schmerzen. Eine Vorbehandlung der Patienten mit Laxanzien war zulässig, aber keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie.</p> <p>Insgesamt wurden 844 Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Naloxegol (N = 563) oder einer Behandlung mit einer Standardtherapie (N = 281) zugeteilt. Während der zweiwöchigen Screeningphase mussten die Patienten zur Bestätigung der Diagnose der Opioid-induzierten Obstipation alle eingenommenen Laxanzien absetzen. Anschließend erhielten sie im Naloxegol-Arm täglich 25 mg Naloxegol, die Begleitbehandlung mit Laxanzien war nicht erlaubt. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten eine vom Prüfarzt ausgewählte Standardtherapie mit Laxanzien. Primärer Endpunkt der Studie war die Sicherheit und Verträglichkeit von Naloxegol.</p> <p>Bewertung des IQWiG</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass mit der Wahl von Naloxegol als ZVT die vom pU eingereichten Daten ausschließlich für die Bewertung von Fragestellung 2 potenziell relevant sind und daher für Fragestellung 1 keine Daten zur Bewertung vorliegen.</p>	<p>der für die Behandlung mit einem weiteren Laxans nicht mehr infrage kommt.</p> <p>Auch der Brückenkomparator Standardtherapie für den indirekten Vergleich ist in beiden Studien nicht ausreichend ähnlich, da in der Studie COMPOSE 3 im Gegensatz zur Studie KODIAC-08 zu Studienbeginn keine neu definierte Laxanzientherapie als Standardtherapie eingesetzt worden ist.</p> <p>Aufgrund der zuvor genannten Aspekte sind die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien für einen indirekten Vergleich nicht geeignet.</p> <p>Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation erwachsene Patienten, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, sowie für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt, nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist jedoch auch für Fragestellung 2 nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber ZVT treffen zu können. Dafür führt das IQWiG folgende Gründe an:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie COMPOSE-3 liefert Ergebnisse für eine Opioidtherapie nicht tumorbedingter Schmerzen, die Fragestellungen der Dossierbewertung umfassen jedoch auch tumorbedingte Schmerzen. • Aus der KODIAC-08-Studie entspricht nur eine Teilpopulation unbekannter Größe dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin und somit den Fragestellungen der vorliegenden Dossierbewertung, weil nur etwa zwei Drittel der Patienten mit Laxanzien vorbehandelt waren. • Obwohl die eingereichten Daten ausschließlich für die Bewertung von Fragestellung 2 infrage kommen, macht der pU keine Angabe dazu, wie viele Patienten dieser Studien (COMPOSE-3 und KODIAC-08) als Teilpopulation jeweils für die Beantwortung der Fragestellung 2 infrage kommen. • Aufgrund der unterschiedlichen Laxanzientherapien in den Vergleichsarmen beider Studien besteht keine hinreichende Ähnlichkeit des Brückenkomparators. Die Voraussetzungen für einen adjustierten indirekten Vergleich sind nicht erfüllt. • In der Studie KODIAC-08 wurde die Langzeitsicherheit von Naloxegol evaluiert, es wurden nur Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erhoben. Der pU hat den indirekten Vergleich dementsprechend ausschließlich auf der Basis von UE-Endpunkten durchgeführt. Die Symptome der Opioid-induzierten Obstipation (insbesondere die 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>intendierte Verbesserung der Symptomatik) wurden nicht erhoben, sodass eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich ist.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Dossierbewertung des IQWiG zuzustimmen, dass aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der beiden Studien, eine Aussage zu einem Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT in der Fragestellung 2 derzeit nicht möglich ist.</p> <p>In beiden Studien gibt es einen relevanten (ca. 30 %) Anteil der Teilnehmer, die nicht mit einem Laxans vorbehandelt waren, die also für den vom pU angestrebten Vergleich nicht qualifiziert sind. Auch bleibt unklar, in welchem Ausmaß bei den anderen Studienpatienten eine vorbestehende Laxanzientherapie unzureichend war, die also der Fragestellung 2 der ZVT entsprachen.</p> <p>Im Gegensatz zur Studie COMPOSE-3 war in der KODIAC-08-Studie in der Verumgruppe keine regelmäßige laxierende Begleitmedikation erlaubt.</p> <p>Die Vergleichbarkeit im Sinne eines Brückenkomparators wäre gegeben, wenn Stufe 2 der leitlinienkonformen Stufentherapie gemeinsames Einschlusskriterium und Bestandteil der Therapie in der Vergleichsgruppe wäre. Dieses möglicherweise vorhandene Teilkollektiv aus den beiden Studien wurde vom pU nicht dargestellt.</p> <p>Die Studie KODIAC-08 wählte UE als primären Endpunkt, nicht die Wirksamkeit. Eine Schaden-Nutzen-Bewertung ist daher nicht möglich.</p> <p>Eine Extrapolation von Behandlung bei nicht karzinombedingten Schmerzen auf karzinombedingte Schmerzen wäre aus Sicht der AkdÄ allerdings statthaft.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 14</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 249</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Für Fragestellung 1 liegen keine Daten zum Vergleich mit der ZVT vor. Für Fragestellung 2 ist aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der beiden vorgelegten Studien eine Aussage zum Zusatznutzen von Naldemedin im Vergleich zur ZVT derzeit nicht möglich.</p> <p>Es gibt derzeit keine Daten, die es erlauben, den Stellenwert und damit den Zusatznutzen von Naldemedin im Vergleich zu anderen PAMORA und optimierter Therapie mit konventionellen Laxanzien (und ihren Kombinationen) zu bewerten. Dafür sind direkt vergleichende Studien erforderlich. Dies ist besonders wichtig, weil die PAMORA für Patienten mit chronischer Opiattherapie eine klinisch relevante Erweiterung der Behandlung der für die Einschränkung der Lebensqualität relevanten Obstipation in der dritten Stufe der leitliniengemäßen Therapie darstellen, wenn die Therapiemöglichkeiten der Stufe 1 und Stufe 2 ausgeschöpft sind.</p>	<p>Der G-BA betrachtet die dargelegten indirekten Vergleiche für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt, insgesamt als nicht geeignet, patientenrelevante Effekte zum Zusatznutzen von Naldemedin ableiten zu können.</p> <p>Der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation erwachsene Patienten, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, sowie für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt, nicht belegt.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Naldemedin in keiner der beiden Fragestellungen belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Hexal AG: Fachinformation "Rizmoic® 200 Mikrogramm Filmtabletten". Stand: Januar 2020.

2. European Medicines Agency (EMA): Rizmoic® - Naldemedin: Assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rizmoic-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 24. August 2020). London, 13. Dezember 2018.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLI_S3_Palliativmedizin_2020-02.pdf (letzter Zugriff: 24. August 2020). AWMF-Registernummer: 128/001-OL. Langversion 2.1, Stand: Januar 2020.
4. 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; 159: 987-994.
5. 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.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Akademie für Ganzheitliche Schmerztherapie und Palliativmedizin; (DAGST)

Datum	03.09.2020
Stellungnahme zu	Naldemedin (Rizmoic®) Bericht 958
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Sven Gottschling

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Sven Gottschling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stellungnahme zum IQWiG-Bericht 958</u> <u>Dossierbewertung A20-45 vom 13.08.2020</u></p> <p>Der Bericht 958 zu Naldemedin bei Opioid-induzierter Obstipation (OIC) hat keinen Zusatznutzen für die Behandlung der OIC festgestellt. Einige Begründungen dieser Entscheidung sind für uns als Fachgesellschaft so nicht wirklich nachvollziehbar.</p> <p>U.a. sind auf Seite 3 des Dossiers die Fragestellungen in Tabelle 2 nochmals aufgeführt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Fragestellung 1 wurde ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel angeführt, unter Fragestellung 2 wurden Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol als zweckmäßige Vergleichstherapien aufgeführt. Es wurde als Begründung dafür der Verweis auf publizierte Leitlinien, z. B. der AWMF-Leitlinie zur Palliativmedizin [1] oder der Praxisleitlinie OIC der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin Bezug genommen [2].</p> <p>In Bezug auf Fragestellung 1 wird auch auf Seite 4 des IQWiG-Berichts fälschlicherweise darauf hingewiesen, dass der Einsatz von PAMORAs im Rahmen eines Stufenschemas erst in der Drittlinie in der AWMF-Leitlinie aufgeführt wäre. Ich bitte hier zu bedenken, dass die AWMF-Leitlinie zur Palliativmedizin das Thema Obstipation nur als Unterthema anführt und das Thema OIC nur als Unterthema eines Unterthemas streift. Das in der zitierten Leitlinie aufgeführte Stufenschema ist explizit ein Stufenschema für die grundsätzliche Behandlung der Obstipation in der Palliativsituation und mitnichten ein Stufenschema für die Behandlung der OIC. Außerdem grenzt die S3-Leitlinie der AWMF die</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Dabei lässt sich im Hinblick auf die nicht-verschreibungspflichtigen Abführmittel und verordnungsfähigen Medizinprodukte keine Evidenz erkennen, die eine Bevorzugung einer bestimmten Substanz oder Substanzklasse nahelegt. Daher kommen die erstattungsfähigen Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) und verordnungsfähigen Medizinprodukte (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) bzw. deren Kombination ohne weitere Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, gleichermaßen als Therapieoptionen in Frage. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation im</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Sven Gottschling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten auf krebskranke Patienten in Palliativsituation ein. Die meisten PAMORA-Studien sind jedoch bei nicht-onkologischen Opioid-pflichtigen Schmerzpatienten durchgeführt worden.</p> <p>Wenn man sich die Praxisleitlinie der DGS betrachtet, ist diese hochspezifisch auf die OIC ausgerichtet und hier werden PAMORAs weit überwiegend als Zweitlinientherapie, in einzelnen Fällen sogar als Erstlinientherapie aufgeführt [2]</p> <p>„Zur Prävention werden PAMORAs als Erstlinientherapie empfohlen.“ „Begleitende Verordnung eines PAMORA im Rahmen einer Opioid-Neueinstellung grundsätzlich gerechtfertigt.“[2]</p> <p>Empfehlung aus dem Bereich Behandlung: Bei der Entwicklung einer OIC nach unauffälliger Vorgeschichte sollten primär PAMORAs zum Einsatz kommen. „Der sequentielle Einsatz von mindestens zwei konventionellen Laxantien ist wenig zielführend“. Damit widerspricht die Fragestellung 1 eigentlich der aktuellen Leitlinie</p> <p>Zu Fragestellung 2. Hier wird als zweckmäßige Vergleichstherapie Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol aufgeführt. Hierzu wäre zu sagen, dass Prucaloprid keine Zulassung für die OIC hat und in der zitierten AWMF-Leitlinie zur Palliativmedizin überhaupt nicht im Stufenschema vorkommt.</p> <p>In der zitierten DGS-Praxisleitlinie zur OIC findet sich die Empfehlung zum Einsatz von Prucaloprid erst nach vorgeschaltetem Therapieversuch mit PAMORA. Hierzu ist ebenfalls noch zu sagen, dass Prucaloprid einer völlig anderen Substanzgruppe zuzuordnen ist und damit aus einem weiteren Grund nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen werden kann. Wenn man bedenkt, dass Methylnaltrexon lediglich in parenteraler Applikationsform zur Verfügung steht und daher für die einfache Daueranwendung auch außerhalb der Klinik bei zudem</p>	<p>Sinne eines Stufenschemas entschieden werden muss, wann die Therapie mit nicht-verschreibungspflichtigen Abführmitteln oder verordnungsfähigen Medizinprodukten zur Behandlung der Obstipation bereits ausgeschöpft ist und der Einsatz von verschreibungspflichtigen Abführmitteln angezeigt ist. Diese Abwägung kann – unter Berücksichtigung der Zulassung der verschreibungspflichtigen Arzneimittel und den potentiellen Nebenwirkungen – nach Versagen eines oder erst nach mehreren Abführmitteln, ggf. in Kombination, erfolgen.</p> <p>Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein solches nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation beispielsweise durch nicht ausreichendes Ansprechen nicht mehr in Frage kommt, können mit Opioid-Rezeptorantagonisten gemäß der jeweiligen Zulassung behandelt werden. Dabei stellen die Wirkstoffe Methylnaltrexon oder Naloxegol gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.</p> <p>Der prokinetische Serotonin-Rezeptoragonist Prucaloprid kann laut Stufenschema der im September 2020 aktualisierten S3-Leitlinie für Palliativmedizin erst bei Versagen der oben genannten Therapiestrategie der OIC als nachrangige Therapiealternative eingesetzt werden. Darüber hinaus wurde seitens der Kliniker im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der nachrangige Einsatz von Prucaloprid ebenfalls gesehen. Prucaloprid wird daher durch neue vorliegende Evidenz in der beschriebenen Patientenpopulation nicht mehr als zweckmäßig angesehen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Sven Gottschling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erheblich höherem Preis ungeeignet und unüblich ist, bleibt lediglich noch Naloxegol als alleiniger oraler PAMORA und damit als einzig sinnvolle zweckmäßige Vergleichstherapie bestehen.	
PAMORAs bieten in der Therapie der Opioid-induzierten Obstipation die einzige echte Mechanismen-orientierte Therapie. Es gibt sowohl klare Hinweise, wie wirkinneffektiv bei der überwiegenden Mehrzahl der mit Opioiden behandelten Patienten, die eine Obstipation entwickeln, klassische Laxantien sind, als auch wie stark sich zum einen eine OIC auf die Lebensqualität der Behandlung niederschlägt [3,4] (bis hin zum Therapieabbruch mit Opioiden [5,6], bei eigentlich klar Opioid-pflichtigen Schmerzen) und wie sehr auf der anderen Seite PAMORAs zu einer Lebensqualitätsverbesserung von Patienten beitragen können. [7,8]	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Sollte somit die Einschätzung des fehlenden Zulassungsnutzens bestehen bleiben sind Ärzte, die sich mit der klinischen Problematik einer OIC für ihre Patienten auseinandersetzen müssen, in der klinischen Praxis insbesondere außerhalb einer stationären Versorgung aktuell auf die alleinige Behandlungsoption mit Naloxegol angewiesen.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

- 1) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung [online]. 2020 (Langversion 2.1 Januar 2020, AWMF-Registernummer: 128/001-OL). URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLI_S3_Palliativmedizin_2020-02.pdf.
- 2) Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin. DGS PraxisLeitlinien Schmerzmedizin: Opioidinduzierte Obstipation V2.0 [online]. 2019 (Hilfsmittel für die tägliche Praxis; Version: 2.0 für Fachkreise; Erscheinungsjahr: 2019). URL: https://www.dgs-praxisleitlinien.de/application/files/6415/5083/3602/PLL_OIC.pdf
- 3) Bell T. J., Panchal S. J., Miaskowski C. et al. 2009. *The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1)*. Pain Medicine 10 (1), S. 35–42.
- 4) Cook S. F., Lanza L., Zhou X. et al. 2008. *Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 27 (12), S. 1224–1232.
- 5) Bell T., Annunziata K. und Leslie J. B. 2009a. *Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: Findings from the National Health and Wellness Survey*. Journal of opioid management 5 (3), S. 137–144.
- 6) Christensen H. N., Olsson U., From J. et al. 2016. *Opioid-induced constipation, use of laxatives, and health-related quality of life*. Scandinavian Journal of Pain 11, S. 104–110.
- 7) Nishie K., Yamamoto S., Yamaga T. et al. 2019. *Peripherally acting μ -opioid antagonist for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and meta-analysis*. Journal of gastroenterology and hepatology 34 (5), S. 818–829.[^]
- 8) Katakami N., Harada T., Murata T. et al. 2018. *Randomized phase III and extension studies: efficacy and impacts on quality of life of naldemedine in subjects with opioid-induced constipation and cancer*. Annals of Oncology 29: 1461-1467

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)

Datum	7. September 2020
Stellungnahme zu	Naldemedin
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Für die DGVS und DGNM: PD Dr. Viola Andresen, Prof. Dr. Christian Pehl, Prof. Dr. Martin Storr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Opioide haben einen bedeutenden Stellenwert in der Therapie starker Schmerzen und kommen bei chronischen Schmerzen auch häufig längerfristig zum Einsatz. Neben der gewünschten Analgesie, die über μ-Opioidrezeptoren im Gehirn vermittelt wird, führen Opioide gleichzeitig durch Aktivierung peripherer μ-Opioidrezeptoren im enterischen Nervensystem zu verschiedenen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Ein führendes Problem stellt dabei die Opioid-induzierte Obstipation (OIC) dar, welche nicht nur die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt und Therapieabbrüche fördert, sondern auch Komplikationen verursachen kann.</p> <p>Daher ist ein verstärktes Bewusstsein für diese Begleitproblematik einer Opioidbehandlung wichtig, und eine OIC sollte frühzeitig erfasst und behandelt werden</p> <p>Neuere Leitlinien und Experten-Konsensus-Papiere, die mit der Thematik im Zusammenhang stehen, also aus dem Bereich der Gastroenterologie, der Schmerzmedizin und der Palliativmedizin, haben sich erfreulicherweise vermehrt um eine Beachtung dieser wichtigen Problematik bemüht (<i>siehe Literatur-Anhang</i>)</p> <p>Auch wenn die verschiedenen Leitlinien nicht in allen Details deckungsgleich sind, da sie ja auch unterschiedliche Patientengruppen betrachten, gibt es dennoch die übergreifende Gemeinsamkeit, dass eine OIC nach einem Stufenschema behandelt werden sollte.</p> <p>Dieses Therapieschema beginnt in der Regel mit einer Prophylaxe der OIC zu Beginn der Opioid-Behandlung durch gleichzeitige Verschreibung von klassischen Laxantien. Tritt dann eine Obstipation unter Opioiden</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Dabei lässt sich im Hinblick auf die nicht-verschreibungspflichtigen Abführmittel und ordnungsfähigen Medizinprodukte keine</p>

auf, sollte auf der ersten Therapiestufe eine Therapie mit Laxantien durchgeführt werden.

Zwar gibt es nahezu keine Evidenz aus randomisierten Studien, dass Laxantien bei der OIC wirksam sind, so ergibt sich diese Therapie-Empfehlung doch aus der langjährigen Erfahrung zum Einsatz von Laxantien bei der allgemeinen Obstipation und nicht zuletzt auch aus dem Wirtschaftlichkeitsgebot, dem alle Ärzte unterliegen.

Da Laxantien unterschiedliche Wirkmechanismen haben, kann es ggf. sinnvoll sein, bei Therapie-Versagen eines Laxans ggf. noch ein Präparat mit einem anderem Wirkmechanismus alternativ oder ergänzend einzusetzen.

Wenn die Therapie-Strategie der Laxantien versagt, sollte auf die 2. Therapiestufe gesteigert werden.

In dieser nächsten Therapie-Stufe werden dann die peripher aktiven μ -Opioid-Rezeptor-Blockern (PAMORA) empfohlen. Die Wirksamkeit verschiedener PAMORA wurde in einer Vielzahl von Studien und auch Meta-Analysen belegt (*Luthra P, Burr NE, Brenner DM, et al. Gut 2019;68:434–444.*) PAMORA haben bei der OIC einen kausalen Wirkmechanismus und sind für die Indikation „OIC“ entwickelt und zugelassen worden.

Die PAMORA werden daher bei Therapie-Versagen von Laxantien als natürliche nächste Stufe eingesetzt.

Insbesondere seit der Verfügbarkeit von oralen PAMORA stellen weitere Obstipationsbehandlungen, die keine Zulassung für die OIC haben (wie z.B. das Prokinetikum Prucaloprid), eine Reserve-Strategie bei OIC dar, kommen also erst in weiteren Stufen zum Einsatz.

Zusammengefasst möchten wir betonen, dass PAMORA und somit auch die hier vorliegende Substanz Naldemedin erst empfohlen und eingesetzt werden, wenn Laxantien nicht ausreichend gewirkt haben.

Evidenz erkennen, die eine Bevorzugung einer bestimmten Substanz oder Substanzklasse nahelegt. Daher kommen die erstattungsfähigen Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) und verordnungsfähigen Medizinprodukte (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) bzw. deren Kombination ohne weitere Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, gleichermaßen als Therapieoptionen in Frage. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation im Sinne eines Stufenschemas entschieden werden muss, wann die Therapie mit nicht-verschreibungspflichtigen Abführmitteln oder verordnungsfähigen Medizinprodukten zur Behandlung der Obstipation bereits ausgeschöpft ist und der Einsatz von verschreibungspflichtigen Abführmitteln angezeigt ist. Diese Abwägung kann – unter Berücksichtigung der Zulassung der verschreibungspflichtigen Arzneimittel und den potentiellen Nebenwirkungen – nach Versagen eines oder erst nach mehreren Abführmitteln, ggf. in Kombination, erfolgen.

Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein solches nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation beispielsweise durch nicht ausreichendes Ansprechen nicht mehr in Frage kommt, können mit Opioid-Rezeptorantagonisten gemäß der jeweiligen Zulassung behandelt werden. Dabei stellen die Wirkstoffe Methylnaltrexon oder Naloxegol gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

Der prokinetische Serotonin-Rezeptoragonist Prucaloprid kann laut Stufenschema der im September 2020 aktualisierten S3-Leitlinie für Palliativmedizin erst bei Versagen der oben genannten Therapiestrategie der OIC als nachrangige Therapiealternative

<p>Daher macht es aus unserer Sicht keinen Sinn, die Laxantien-Therapie als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ zu betrachten und in die Beurteilung mit einzubeziehen.</p> <p>Die einzig sinnvolle „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für die Bewertung eines möglichen Zusatznutzens von Naldemedin stellen demnach nur die in Deutschland zugelassenen PAMORA dar, also Methylnaltrexon und Naloxegol.</p>	<p>eingesetzt werden. Darüber hinaus wurde seitens der Kliniker im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der nachrangige Einsatz von Prucaloprid ebenfalls gesehen. Prucaloprid wird daher durch neue vorliegende Evidenz in der beschriebenen Patientenpopulation nicht mehr als zweckmäßig angesehen.</p>
--	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Für die DGVS und DGNM: PD Dr. Viola Andresen, Prof. Dr. Christian Pehl, Prof. Dr. Martin Storr

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite, 3, Tabelle 2	Anmerkung: Wie im allgemeinen Teil ausführlich dargestellt (s.o.), sollten nur andere PAMORA als aus unserer Sicht einzig passende zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet werden.	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden</u></p> <p>ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) oder Kombinationen dieser</p> <p>b) <u>Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt</u></p> <p>Methylnaltrexon oder Naloxegol</p>

Literaturverzeichnis

Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. Farmer A, Drewes A, Chiarioni G, et al. United European Gastroenterology Journal 2019, Vol. 7(1) 7–20

Andresen V, Pehl C, et al. S2k-Leitlinie chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)1 –AWMF-Registriernummer: 021/019; Z Gastroenterol. 2013 Jul;51(7):651-72

derzeit Aktualisierung in der Finalisierung mit konsentierter starker Empfehlung für eine Stufentherapie bei OIC

AWMF-S3-Leitlinie Palliativmedizin

Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. Luthra P, Burr NE, Brenner DM, et al. Gut 2019;68:434–444.

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. (DGS)

Datum	07. September 2020
Stellungnahme zu	Naldemedin – 2020 – 05 – 15 – D – 512
Stellungnahme von	Zur Nutzenbewertung des G-BA nach §35a SGB V

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. J. Horlemann, Kevelaer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hat am 29.01.2019 mit Schreiben vom 05.02.2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der opioidbedingten Obstipation (OIC) bei Erwachsenen, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden, definiert. Es wurden zwei Subpopulationen gebildet,</p> <p>A. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden: als zweckmäßige Vergleichstherapie wird ein weiteres, nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation herangezogen.</p> <p>B. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden und für die ein nicht verschreibungspflichtiges Arzneimittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr infrage kommt, es wird Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol als zweckmäßige Vergleichstherapie aufgeführt.</p> <p>Aus schmerzmedizinischer und palliativmedizinischer Sicht gibt es für die Definition der beiden Subpopulationen keine ausreichende Begründung und keine wissenschaftliche Evidenz, die Trennung</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Eine explizite Zulassung für die Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation besitzen die Peripheren Opioid-Rezeptorantagonisten Methylnaltrexon und Naloxegol.</p> <p>Darüber hinaus sind folgende Arzneimittel zur Behandlung der Obstipation zugelassen: Gleitmittel, Kontaktlaxanzien, Quellmittel, osmotisch wirksame Laxanzien, Sorbitol/Docusat, Glycerol, Carbonat und E.-coli-Präparate sowie Prucaloprid.</p> <p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Dabei lässt sich im Hinblick auf die nicht-verschreibungspflichtigen Abführmittel und verordnungsfähigen Medizinprodukte keine Evidenz erkennen, die eine Bevorzugung einer bestimmten Substanz oder Substanzklasse nahelegt. Daher kommen die</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>widerspricht der schmerzmedizinisch – palliativmedizinischen Praxis.</p> <p>Die opioidbedingte Obstipation ist keine Befindlichkeitsstörung, sondern begründet im Einzelfall eine erhebliche, z.T. akut behandlungsbedürftige Einschränkung der Lebensqualität. Derzeit existieren widersprüchliche Empfehlungen, die sich auf nationale und internationale Leitlinien berufen: Die Praxisleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin, AWMF – S3-Leitlinie Palliativmedizin, ESMO, UEG, MASCC, AGA, Müller-Lissner und andere. Diese Leitlinien sehen die Verordnung von PAMORAs entweder in der zweiten oder dritten Linie nach initialer Verordnung eines Laxans bei Opioidtherapie. Zu unterscheiden ist die (habituelle) Obstipation von der opioidbedingten Obstipation (OIC). Der Hinweis des IQWiG zum Einsatz der PAMORAs im Rahmen eines Stufenschemas in der Drittlinie gemäß AWMF – S3-Palliativleitlinie bezieht sich explizit auf die Behandlung der Obstipation und eben nicht auf die Behandlung der opioidbedingten Obstipation(OIC).</p> <p>Die Einführung von 2 Subpopulationen entspricht nicht der Therapieverantwortung des Behandlers, der in der Wiederherstellung und Sicherung der hochindividuell definierten Lebensqualität, zumal in einer palliativen Situation - wobei auch viele Patienten mit chronischem Schmerzsyndrom als palliative Patienten zu betrachten sind - möglichst rasch und effektiv eine Lebensqualität erreichen muss, die <u>vor</u> der medizinisch notwendigen Verordnung des Opioids bestand. Die Verordnung</p>	<p>erstattungsfähigen Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) und verordnungsfähigen Medizinprodukte (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) bzw. deren Kombination ohne weitere Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, gleichermaßen als Therapieoptionen in Frage. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation im Sinne eines Stufenschemas entschieden werden muss, wann die Therapie mit nicht-verschreibungspflichtigen Abführmitteln oder verordnungsfähigen Medizinprodukten zur Behandlung der Obstipation bereits ausgeschöpft ist und der Einsatz von verschreibungspflichtigen Abführmitteln angezeigt ist. Diese Abwägung kann – unter Berücksichtigung der Zulassung der verschreibungspflichtigen Arzneimittel und den potentiellen Nebenwirkungen – nach Versagen eines oder erst nach mehreren Abführmitteln, ggf. in Kombination, erfolgen.</p> <p>Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein solches nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation beispielsweise durch nicht ausreichendes Ansprechen nicht mehr in Frage kommt, können mit Opioid-Rezeptorantagonisten gemäß der jeweiligen Zulassung behandelt werden. Dabei stellen die Wirkstoffe Methylnaltrexon oder Naloxegol gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.</p> <p>Der prokinetische Serotonin-Rezeptoragonist Prucaloprid kann laut Stufenschema der im September 2020 aktualisierten S3-Leitlinie</p>

Stellungnehmer: Dr. J. Horlemann, Kevelaer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eines Laxans in der Zweitlinie nach einem gescheiterten Therapieversuch mit einem Laxans ist unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes zwar möglich und geboten, verstößt jedoch gegen das ärztliche Gebot, medizinische Entscheidungen alleine zum Wohle des Patienten zu treffen. Eine Entscheidung zum Wohle des Patienten bei OIC ist die Verordnung eines PAMORA regelhaft in der 2.Linie.</p> <p>Entsprechend 4.1 der Fachinformation hat ein auf ein Laxans gut eingestellter Patient unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes keine Indikation für ein PAMORA. Die tägliche Praxis zeigt, dass die Verordnung eines Laxans in der Zweitlinie - zumal der therapeutische Ansatz bei OIC nicht kausal ist - die Lebensqualität des Patienten in der Regel nicht wiederherstellen kann. Die Schaffung der 2 Subpopulationen A und B entspricht nicht den Anforderungen der guten <u>und</u> wirtschaftlichen Versorgung.</p> <p>Die Substanz Prucaloprid kann keine adäquate, zweckmäßige Vergleichstherapie zu PAMORAs darstellen. Die Gründe liegen in einem Widerspruch zu den Anforderungen der Verfahrensordnung des IQWiG, die Substanz besitzt keinerlei medizinische Evidenz in der Behandlung der OIC, es existiert in den Leitlinien keinerlei Empfehlung für eine Zweitlinienverordnung oder Drittlinienverordnung von Prucaloprid nach einem Laxans. Im übrigen ist Prucaloprid bei OIC nicht zugelassen.</p>	<p>für Palliativmedizin erst bei Versagen der oben genannten Therapiestrategie der OIC als nachrangige Therapiealternative eingesetzt werden. Darüber hinaus wurde seitens der Kliniker im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der nachrangige Einsatz von Prucaloprid ebenfalls gesehen. Prucaloprid wird daher durch neue vorliegende Evidenz in der beschriebenen Patientenpopulation nicht mehr als zweckmäßig angesehen.</p>

Stellungnehmer: Dr. J. Horlemann, Kevelaer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. begrüßt die Neuzulassung eines PAMORA im Behandlungsspektrum einer ernstzunehmenden Opioidnebenwirkung, für die in der Dauer der Behandlung keine Toleranz erwartet werden kann. Die Praxisleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e.V. fordert nach einem gescheiterten Behandlungsversuch mit einem Laxans in der zweiten Linie den Einsatz eines PAMORA nach 2 Wochen einer nicht erfolgreichen Laxans-Therapie. Diese Forderung ist leidensgerecht im Sinne der betroffenen Patienten und entspricht der ärztlichen Praxis, die verantwortlich mit Opioiden, eingesetzt in der Therapie chronischer Schmerzen, umgeht. Da die OIC eine Langzeitnebenwirkung von Opioiden darstellt, müssen Langzeitstudien (> 6 Monate) gefordert werden, die allerdings derzeit noch nicht existieren.</p>	

5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)

Datum	07.09.2020
Stellungnahme zu	Naldemedin (Rizmoic®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. August 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Naldemedin (Rizmoic®) von Hexal AG veröffentlicht.</p> <p>Naldemedin ist zugelassen zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA ein weiteres nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) fest. Für Patienten, für die die o.g. Optionen zur Behandlung der Obstipation nicht mehr infrage kommen, legt der G-BA Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol fest.</p> <p>Das IQWiG unterscheidet in seiner Bewertung auf der Basis dieser Festlegung zwei Fragestellungen: (A) Patienten, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden bzw. (B) Patienten, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, und für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr infrage kommt. Für beide Fragestellungen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der vom Hersteller vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich stuft das IQWiG als nicht geeignet ein und begründet dies mit Abweichungen bei der Patientenpopulation sowie der nicht ausreichenden Ähnlichkeit beim Brückenkomparator (Standardtherapie).</p> <p>Der Hersteller sieht hingegen für die gesamte Population Naloxegol oder Methylnaltrexon als zweckmäßige Vergleichstherapie und beansprucht auf Basis des indirekten Vergleichs einen Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen gegenüber Naloxegol.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen:</p> <p>1. Patienten, für die ein weiteres nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) in Frage kommt sowie</p> <p>2. Patienten, für die die o.g. Optionen zur Behandlung der Obstipation nicht mehr infrage kommen. Für die zweite Patientengruppe legt der G-BA die Optionen Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Eine explizite Zulassung für die Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation besitzen die Peripheren Opioid-Rezeptorantagonisten Methylnaltrexon und Naloxegol.</p> <p>Darüber hinaus sind folgende Arzneimittel zur Behandlung der Obstipation zugelassen: Gleitmittel, Kontaktlaxanzien, Quellmittel, osmotisch wirksame Laxanzien, Sorbitol/Docusat, Glycerol, Carbonat und E.-coli-Präparate sowie Prucaloprid.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Ausführungen des Herstellers im Dossier, unter Verweis auf mehrere Leitlinien, ist jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Behandlung mit einem weiteren nicht-verschreibungspflichtigen Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder einem verordnungsfähigem Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) keine regelhafte bzw. zweckmäßige Therapieoption. Die zuvor bereits mit einem Laxans vorbehandelt Patienten sollten stattdessen mit einem peripher wirkenden μ-Opioidrezeptor-Antagonisten (PAMORA) behandelt werden.</p> <p>Auch die Festlegung von Prucaloprid als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientengruppe 2 wird vom Hersteller als nicht sachgerecht eingestuft, u.a. da auch in der deutschen S3-Leitlinie der Einsatz von Prucaloprid bei opioidbedingter Obstipation gemäß der Stufentherapie erst nach den PAMORA erfolgen sollte. Daraus folgt, dass Prucaloprid nicht als eine gleichermaßen zweckmäßige Therapie wie Naloxegol und Methylnaltrexon angesehen werden kann.</p> <p>Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist deshalb kritisch zu hinterfragen. Es ist grundsätzlich auch kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die</p>	<p>Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Dabei lässt sich im Hinblick auf die nicht-verschreibungspflichtigen Abführmittel und verordnungsfähigen Medizinprodukte keine Evidenz erkennen, die eine Bevorzugung einer bestimmten Substanz oder Substanzklasse nahelegt. Daher kommen die erstattungsfähigen Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) und verordnungsfähigen Medizinprodukte (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V) bzw. deren Kombination ohne weitere Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, gleichermaßen als Therapieoptionen in Frage. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Rahmen der Behandlung einer Opioid-induzierten Obstipation im Sinne eines Stufenschemas entschieden werden muss, wann die Therapie mit nicht-verschreibungspflichtigen Abführmitteln oder verordnungsfähigen Medizinprodukten zur Behandlung der Obstipation bereits ausgeschöpft ist und der Einsatz von verschreibungspflichtigen Abführmitteln angezeigt ist. Diese Abwägung kann – unter Berücksichtigung der Zulassung der verschreibungspflichtigen Arzneimittel und den potentiellen Nebenwirkungen – nach Versagen eines oder erst nach mehreren Abführmitteln, ggf. in Kombination, erfolgen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, für die ein solches nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation beispielsweise durch nicht ausreichendes Ansprechen nicht mehr in Frage kommt, können mit Opioid-Rezeptorantagonisten gemäß der jeweiligen Zulassung behandelt werden. Dabei stellen die Wirkstoffe Methylnaltrexon oder Naloxegol gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.</p> <p>Der prokinetische Serotonin-Rezeptoragonist Prucaloprid kann laut Stufenschema der im September 2020 aktualisierten S3-Leitlinie für Palliativmedizin erst bei Versagen der oben genannten Therapiestrategie der OIC als nachrangige Therapiealternative eingesetzt werden. Darüber hinaus wurde seitens der Kliniker im Rahmen der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen der nachrangige Einsatz von Prucaloprid ebenfalls gesehen. Prucaloprid wird daher durch neue vorliegende Evidenz in der beschriebenen Patientenpopulation nicht mehr als zweckmäßig angesehen.</p>

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Naldemedin

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. September 2020
von 11:04 Uhr bis 12:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Hexal AG**:

Herr Dr. Kattenstroth

Herr Dr. Kirsch

Herr Dr. Müller

Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Dr. Rosien

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM)**:

Frau PD Dr. Andresen

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:04 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute wieder Anhörungstag und sind in der Anhörung zum mündlichen Stellungnahmeverfahren Naldemedin zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Erwachsenen. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. August dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: Hexal AG als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und die Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität, die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin, die Deutsche Akademie für Ganzheitliche Schmerztherapie und Palliativmedizin, Herr Professor Gottschling von der Uniklinik in Homburg vom Zentrum für altersübergreifende Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Die Anhörung wird aufgezeichnet und in eine Schriftform übertragen. Für die Hexal AG müssten Herr Dr. Kattenstroth, Herr Dr. Kirsch, Herr Dr. Müller und Herr Dr. Schwenke da sein – ja, danke. Für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft müssten Herr Professor Dr. Mühlbauer und Herr Dr. Rosien da sein – danke. Für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und für die Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität müsste Frau PD Dr. Andresen da sein – ja, danke. Für die Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin habe ich niemanden. Für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller müssten Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner da sein – danke. Für die DAGST ist auch niemand da. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst der Firma Hexal als pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG darzulegen. Danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Hexal? – Herr Dr. Kirsch, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kirsch (Hexal): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung. Ich möchte gerne eingangs kurz meine Kollegen vorstellen: Herrn Dr. Markus Müller und Herrn Dr. Gunnar Kattenstroth aus dem medizinischen Fachbereich, Herrn Dr. Carsten Schwenke als Statistiker und Experte für das Modul 4. Mein Name ist Dr. Christopher Kirsch, und ich vertrete den Bereich Market Access bei Sandoz Hexal. Gegenstand der heutigen Anhörung ist Naldemedin. Naldemedin mit dem Handelsnamen Rizmoic steht seit dem 15. Mai 2020 für Patienten in Deutschland zur Verfügung. Es ist im Anwendungsgebiet der Opioid-induzierten Obstipation zugelassen, kurz OIC, bei Erwachsenen, die zuvor bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden. Es ist zu betonen, dass die OIC und die funktionelle Obstipation grundlegend unterschiedliche Indikationen darstellen, die sich in Krankheitsursache, Pathophysiologie und Therapie klar unterscheiden. Sie wissen, OIC ist die häufigste Nebenwirkung und kausale Folge einer Opioid-Einnahme. Verfügbare wissenschaftliche Quellen berichten, dass OIC-Patienten unter hohem Leidensdruck stehen. Unter anderem klagten sie über starke Krämpfe und Kolikschmerzen, teilweise aber auch über starke Übelkeit. Die Patienten brechen deshalb oft eigenständig ihre verordnete Schmerztherapie ab. Ärzte

behandeln chronische Schmerzpatienten mit OIC deshalb häufig wie Patienten in einer Palliativsituation.

Naldemedin ist ein neuer, peripher wirksamer μ -Rezeptorantagonist, ein sogenannter PAMORA, dessen Wirkmechanismus einen kausalen Therapieansatz bei OIC ermöglicht. Dies unterscheidet die Wirkstoffklasse der PAMORA von den Laxantien, die nur symptomatisch wirken. Gegenüber den anderen im deutschen Markt verfügbaren PAMORA besitzt Naldemedin relevante medizinisch therapeutische Vorteile und adressiert einen bislang unzureichend gedeckten medizinischen Bedarf. Hervorzuheben ist unter anderem, dass die Zielpopulation von Naldemedin sowohl Erwachsene mit OIC aufgrund von tumorbedingter wie auch nicht tumorbedingter Schmerztherapie mit Opioiden umfasst, die bereits mit einem Laxans behandelt wurden. Die Zulassungsstudien zeigen dabei, dass onkologische Patienten im Vergleich zu chronischen Nichttumorschmerzpatienten noch stärker und schneller von Naldemedin profitieren. Der Einsatz bei OIC-Patienten mit Tumorschmerztherapie wird explizit auch durch die aktuelle AWMF-S3-Leitlinie Palliativmedizin gestützt. Neben einschlägigen internationalen Leitlinien sind zur Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens zwei neu publizierte deutsche Leitlinien heranzuziehen, zum einen die erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin und zum anderen die erste OIC-spezifische DGS-Praxisleitlinie. Diesen wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn möchten wir in der heutigen Anhörung zur Festlegung einer adäquaten zVT thematisieren.

In der therapeutischen Praxis erfolgt die Entscheidung des Arztes für Naldemedin oder einen anderen PAMORA bei OIC-Patienten erst dann, wenn eine Laxantien-Therapie erfolglos beendet wurde; das heißt nach einer Therapie mit Laxantien. Dementsprechend schließt sich nach Rückmeldung von behandelnden Ärzten eine Gegenüberstellung eines weiteren Laxans und eines PAMORA in der Praxis aus. Folgerichtig sieht auch die DGS-Praxisleitlinie als spezifische OIC-Leitlinie den Einsatz einer Kombination von Laxantien nur für den Fall vor, in denen ein PAMORA kontraindiziert ist. Die S3-Palliativleitlinie empfiehlt mit hohem Evidenzgrad den frühen Einsatz von PAMORA bei OIC nach unzureichendem Laxansansprechen. Die dort ebenfalls genannte mögliche Laxantien-Kombination hat keine fundierte Evidenzgrundlage. Prucaloprid ist gemäß den genannten deutschen Leitlinien und auch internationaler Leitlinien weder eine zugelassene noch eine zweckmäßige Therapieoption bei OIC. Dementsprechend ist Naldemedin nur mit einem anderen PAMORA als zVT zu vergleichen – nach einer Therapie mit Laxantien. Zum Nachweis des patientenrelevanten medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber der zVT PAMORA oder ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher durchgeführt – die Studie COMPOSE-3 liefert hierzu mit einer Studiendauer von 52 Wochen die für Naldemedin best verfügbare Evidenz.

In der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit weist dieser Vergleich statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte zugunsten von Naldemedin aus; ein klarer Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten mindestens geringen Zusatznutzen. Ergänzend ist hervorzuheben, dass Naldemedin über die Zulassungsstudie COMPOSE-3 in den patientenrelevanten Kategorien Morbidität und Lebensqualität signifikante und klinisch relevante Vorteile gezeigt hat. Ich meine, alle, die wir hier sitzen, können sehen, dass Naldemedin einen hohen therapeutischen Stellenwert für die zweckmäßige Patientenversorgung und einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber dem PAMORA Naloxegol hat.

Ich bin sicher, unser heutiges Treffen kann diese Aspekte und insbesondere PAMORA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigen. Aber das entscheiden Sie; und dazu werden Sie im Folgenden sicher Fragen an uns haben, die wir jetzt gerne gemeinsam besprechen können.
– Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung; zVT ist das wesentliche und wichtige Stichwort. Von den Fachgesellschaften werden Laxantien so, wie von Ihnen auch aus der Therapiesituation als nicht zweckmäßig und damit nicht als geeignete zVT angesehen. Vielleicht könnte Frau Andresen dazu ein paar Takte aus Sicht der Fachgesellschaften sagen. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sieht die Festlegung der zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss als richtig oder zumindest vertretbar an. Vielleicht könnten Sie, Herr Mühlbauer oder Herr Dr. Rosien, danach auch etwas dazu sagen. Aber ich glaube, das ist der erste Komplex, über den wir uns unterhalten sollten. Beginnen wir mit Frau Privatdozentin Dr. Andresen. – Frau Andresen, wie sehen Sie das? Ist die zVT, wie sie der G-BA festgelegt hat, vertretbar, oder sagen Sie in der Therapiesituation geht eigentlich nur noch PAMORA? Da ist Laxans gegen Laxans nicht die geeignete zVT. – Bitte schön, Frau Andresen.

Frau PD Dr. Andresen (DGVS, DGNM): Ich habe in unserem Gutachten ausgeführt, dass eigentlich alle internationalen und nationalen Leitlinienprinzipien bei der OIC grundsätzlich immer eine Art Stufentherapie empfehlen. Es beginnt damit, dass man bereits beim Verschreiben oder beim Neuverschreiben eines Opioids eine Laxantientherapie verordnen, auf jeden Fall den Patient darauf hinweisen und in dem Moment, in dem die Obstipation eintritt, eine Laxantientherapie initiiert werden sollte. Dann ist es zumindest aus unserer Sicht so, dass die Laxantienstufe beinhaltet, dass man ein Laxans ausprobiert. Wenn das nicht hilft, kann man ein anderes Laxans, eventuell auch eine Kombination, weil es unterschiedliche Wirkmechanismen gibt, ausprobieren. Wenn diese Laxantientherapie als Globales nicht funktioniert, wird in die nächste Stufe gegangen, und das sind dann die PAMORA. Insofern ist aus unserer Sicht ein PAMORA dann indiziert, wenn eine Laxantientherapie versagt, und insofern wäre das nicht die Vergleichstherapie. – Ich glaube, das ist es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann vielleicht dazu die AkdÄ. – Herr Dr. Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Ich kann mich dem insofern anschließen, als dass die Zulassung in dem Sinne formuliert ist, dass ein Laxans zuvor gegeben werden sollte, dass aber in den Leitlinien die Empfehlung ist, dass man durchaus mehr als ein Laxans ausprobiert, bevor man in die nächste Stufe einsteigt, und dies ist auch der klinische Alltag. Das wäre mein Kommentar zu dem ersten Punkt, der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zum Zweiten: Wenn der Bereich der Laxantien ausgeschöpft ist, dann ist ein PAMORA einzusetzen und damit zu vergleichen. Dem ist natürlich auch zuzustimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage bezüglich der Einschlusskriterien an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten ein Laxans. Hatten Sie auch schon mehrere Laxantien, oder wie waren genau die Patienten eingeschlossen? Was war die Grundvoraussetzung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – wer macht das für den pU? – Herr Dr. Müller.

Herr Dr. Müller (Hexal): Danke schön. – Die Einschlusskriterien für die COMPOSE-3-Studie – das ist die Studie, die wir zur Herleitung des Zusatznutzens verwendet haben – waren, dass alle Patienten im Vorfeld mit einem Laxans behandelt sein mussten. Dann wurden die Patienten einer sogenannten Screening-Phase oder auch Verifizierungsphase zugeführt, die sich im zeitlichen Rahmen von zwei bis vier Wochen bewegte. In diesem Rahmen wurde die OIC noch einmal bestätigt. Das heißt, es waren alle Patienten, die eine Laxans-Therapie hatten, die aber inadäquat war, also nicht ausreichend, und die Patienten hatten, wie gesagt, noch eine manifeste Obstipation. Dann wurden diese Patienten randomisiert, eins zu eins, entweder dem Naldemedinarm bzw. dem Kontrollarm. Die Patienten konnten bei der Randomisierung die Begleitmedikation, die sie im Vorfeld bei der Screening hatten, weiterführen. Im Prinzip ist die COMPOSE-3-Studie als Versorgungsstudie, als Studie des klinischen Alltags zu sehen. So kommen die Patienten in der Praxis an. Wie gesagt, die Patienten waren vortherapiert und hatten ein inadäquates Ansprechen auf die Laxantientherapie und noch eine manifeste OIC, die explizit in dieser Screening-Phase nachgewiesen war. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Müller. – Jetzt habe ich Herrn Professor Mühlbauer, dann Herrn Lenzen.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Danke schön. – Ich danke Frau Andresen, sie erspart mir sozusagen die pharmakologische Kurzvorlesung. Der entscheidende Punkt, den sie erwähnt hat, ist: Die unterschiedlichen Laxantien aus dieser Wirkgruppe der PAMORA haben unterschiedliche pharmakologische Angriffspunkte. Was ich schon für sehr wichtig halte, ist der Punkt, dass man in der Praxis zunächst verschiedene Laxantien auch in Sequenz versucht. Ich stimme Frau Andresen zu, dass die Studienevidenz für gemeinsame, also Kombinationsgabe, unterschiedlicher Laxantien, Nicht-Opioid-Laxantien, keine gute Evidenz hat, aber sie ist tatsächlich klinischer Alltag. Das ist ein wenig das Problem, das ich an dieser Situation im Moment finde. Ich habe das Gefühl, die Patienten in dieser COMPOSE-3-Studie, respektive insgesamt sogar eigentlich in der Zulassung – die Zulassung ist sehr großzügig ausgefallen – entsprechen nicht so ganz der klinischen Routine. Man muss sagen, dass die Leitlinien durchaus auch drei- und vierstufige Vorgehensweisen empfehlen und keine verkürzten Vorgehensweisen, sodass ich denke, darin ist ein ganz erheblicher Anteil von Patienten, denen mit einer differenzierteren Laxantien-Strategie noch hätte geholfen werden können, bevor die PAMORA-Entscheidung fällt. Dementsprechend ist das für mich eigentlich eine ganz wichtige Sache, und ich würde gern an Herrn Rosien übergeben und ihn als Kliniker, als Praktiker fragen: Wie passiert das in der Klinik? Bekanntermaßen bin ich Pharmakologe, aber ich habe meine gastroenterologischen Freunde und Kollegen gefragt, und die haben gesagt: Selbstverständlich probieren wir erst einmal andere Strategien, bevor wir zu PAMORA greifen und dementsprechend schließe ich mich komplett – und das hat die Arzneimittelkommission unmissverständlich formuliert – der Unterscheidung der Patienten in diese zwei zVT-Gruppen an und sage: Die Entscheidung ist richtig gewesen, diese Patienten zu unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir Herrn Rosien, dann machen wir weiter mit Herrn Lenzen, Frau Bickel, Frau Teupen. – Herr Rosien, bitte.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Ich möchte an dieser Stelle noch einmal betonen, dass das Stufenthema richtig und gelebte klinische Praxis ist. Natürlich ist das patientenorientiert, und man wird nicht Wochen und Monate damit verbringen, etwas auszuprobieren. Aber wenn wir Opiode verordnen, dann verordnen wir dazu ein Laxans, und wenn das nicht funktioniert, ist zunächst der Schritt die Kombination, erst dann kommt die Substanzgruppe der PAMORA dazu; das sei an dieser Stelle noch einmal betont. Ich möchte aber noch kurz den Beitrag von Herrn Müller aufgreifen, der sagte, dass in dieser Studie, die zur Zulassung von Naldemedin geführt hat, der klinische Alltag abgebildet war. Wie ist das aus seiner Sicht zu verstehen? Wenn man in die Studie hereinschaut, hatte circa die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt des Screenings, zum Zeitpunkt des Eingangs in die Studie ein festes Opioid-Schema. Das ist vielleicht schlechter Versorgungsalltag, aber nicht Leitlinienalltag, an dem man sich orientieren sollte. Was ist mit der Hälfte, die keine Laxantien zum Studieneinschluss hatte? Wie betrachten wir die?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Andresen dazu, oder haben Sie eine eigenständige Anmerkung? – Dazu. Dann nehme ich Frau Andresen, dann Herrn Lenzen, Frau Bickel, Frau Teupen. – Frau Privatdozentin Andresen.

Frau PD Dr. Andresen (DGVS, DGNM): Ich kann jetzt nicht für die Studiensituation sprechen, aber nach meiner persönlichen Erfahrung ist es oft so, dass die Patienten Laxantien versucht haben. Die haben nicht funktioniert, und deshalb haben die Patienten die Laxantien wieder weggelassen, obwohl sie die OIC haben. Ich glaube, das ist nicht unbedingt nur schlechte Versorgung, sondern das war möglicherweise auch mangelndes Ansprechen der Laxantien. Die werden von den Patienten oftmals schlecht vertragen und sind ohne eine ausreichende Effektivität, sodass wir immer wieder Patienten sehen, die die Laxantien deshalb nicht einnehmen. Insofern glaube ich schon, auch wenn es nicht ideal ist – wir würden sagen: leitliniengerecht wäre dann die PAMORA-Stufe erfolgt –, dass es durchaus sehr gut vorstellbar ist, dass ein Großteil der Patienten trotz OIC keine Laxantien genommen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Lenzen, Frau Bickel, Frau Teupen. – Herr Lenzen, GKV-SV.

Herr Dr. Lenzen: Meine Frage geht auch in die Richtung der Frage, die Herr Mühlbauer gestellt hat. Die Zulassung ist so formuliert, dass es heißt, die Patienten wurden zuvor bereits – Klammer auf – irgendwann – Klammer zu – mit einem Laxans behandelt, und wir wissen nicht, ob das angeschlagen hat, ob die ausreichend angesprochen, ob die noch etwas Weiteres gebraucht haben. Also einerseits dieser zeitliche Horizont: Irgendwann können sie es mal bekommen haben. Wir wissen auch nicht, ob es irgendwie gewirkt hat.

Jetzt habe ich aber die Kliniker so verstanden, dass die Stufe der Laxantien erst einmal ausgeschöpft werden musste, sprich: man gibt erst ein Präparat, probiert dann ein weiteres, dann gegebenenfalls eine Kombination, und dann geht man erst zu den PAMORAs. Dazwischen besteht doch jetzt ein großer Gap. Deshalb – ich würde das gern noch einmal herausstellen – wurde in der Studie irgendwie abgebildet, dass die Laxantienstufe sozusagen

abgearbeitet wurde und die Patienten gar keine Möglichkeiten mehr hatten, noch weiter therapiert zu werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu? Ich hatte jetzt Herrn Schwenke; ich weiß nicht, ob Sie das abarbeiten können? – Okay. Dann machen Sie es, Herr Dr. Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Hexal): Ich werde es von der methodischen Seite her versuchen. – Zuerst zur Frage von Herrn Rosien zu dem festen Laxansschema: Es war so, dass 50 Prozent der Patienten ein festes Laxantienchema hatten, auch alle anderen Patienten hatten zuvor ein Laxans, allerdings nicht zwangsläufig in den drei Perioden bis Baseline stabil; und darauf kommt es an. Das heißt, es gab auch Patienten, die sehr früh oder deutlich vor dem Screening ein Laxans hatten, dieses in der Screening-Phase gewechselt haben und dann zu Baseline nicht unter stabiler Laxans einsortiert wurden, weil das Laxansschema noch mal gewechselt wurde. Das heißt, insgesamt sind es zwischen 70 und 80 Prozent der Patienten, die bis Baseline sehr wohl unter Laxantherapie waren. Es gibt Patienten, die in der kurzen Periode vor Baseline von der Laxantherapie abgesetzt wurden. Man sieht auch, dass 50 Prozent – und das sind genau die, die wir im Modul 4 dargestellt haben – durchgehend Laxans, und zwar das gleiche Schema, bekommen haben, das heißt eine stabile Laxantientherapie. Ich glaube, das war relativ wichtig.

Der andere Punkt ist im Prinzip genau das, was wir schon im Modul 4 und in der Stellungnahme geschrieben haben. Wir sehen das ganz genauso, dass erst einmal die Schemata mit Laxantien durchprobiert werden und sich erst dann die Frage stellt, ob man ein PAMORA gibt. Das ist genau das, was hier genannt ist. In der Studie selbst war das Einschlusskriterium, dass die Patienten eingeschlossen werden sollten, wenn die für die Laxantien nicht mehr infrage kommen. Von daher passt das sehr gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu Herr Lenzen und dann ergänzend Herr Dr. Müller von Hexal, dann geht es weiter mit Frau Bickel und Frau Teupen. – Herr Lenzen, Rückfrage.

Herr Dr. Lenzen: Vielen Dank für die Ausführungen. Dann habe ich Sie jetzt so verstanden: Zu Baseline hatten 50 Prozent eine stabile Laxantientherapie, ein Wechsel ist dann nicht mehr erfolgt, und auch die Kombination von Laxantien ist in der Studie nicht umgesetzt worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke oder Herr Dr. Müller, wer möchte? – Herr Dr. Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Hexal): Ich antworte kurz, dann kann vielleicht mein Kollege, Herr Müller, noch erweitern. – Es war so, dass 50 Prozent der Patienten eine stabile Laxantherapie hatten und diese fortgeführt haben. Es gab andere Patienten, die zu Baseline auf Laxantien waren, aber in der Vorperiode, die wichtig war, um die Stabilität der Laxantientherapie zu bestimmen, die Therapie gewechselt haben. Insgesamt ist es so, dass in der Tat die 50 Prozent der stabilen Laxansdosis von dem Screening an über Baseline in die Studie eingegangen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Herr Müller ergänzend.

Herr Dr. Müller (Hexal): Vielleicht noch ergänzend: In der Studie wurde die komplette Bandbreite der Laxativa verwendet, also sowohl die stimulatorisch-sekretorischen Laxativa, wie zum Beispiel Bisacodyl mit über 40 Prozent, auch die osmotischen, wie zum Beispiel Macrogol mit über 30 Prozent. Es sind auch noch Gleitmittel zum Tragen gekommen, auch Klistier und dergleichen. Es ist die komplette Bandbreite an Laxativa zum Einsatz gekommen, und deshalb würden wir sagen, dass es sich um eine Versorgungsstudie handelt, die wirklich den klinischen Alltag abbildet, wie Patienten wirklich am Ende des Tages beim Therapeuten vorstellig werden. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Müller, für diese Ergänzung. – Dann machen wir jetzt weiter mit Frau Nink vom IQWiG dazu, dann Frau Bickel, Frau Teupen. – Frau Nink.

Frau Nink: Vielen Dank, dass ich direkt etwas dazu fragen kann, weil jetzt gesagt wurde, dass die Patientinnen und Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, alle ihre Laxantientherapie sozusagen ausgereizt hatten. Das konnten wir aus den Einschlusskriterien in der Studie nicht erkennen, weil das Einschlusskriterium eigentlich war, dass sie zuvor mit einem Laxans behandelt worden sein müssten. Das ist genau das, was wir an der Stelle thematisiert haben, dass da sicherlich auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen sein können, die schon mehrere Laxantien ausprobiert haben, aber dass wir auch andere haben und dass wir nicht einschätzen können, wie groß der Anteil eigentlich ist. Dazu haben wir in den Stellungnahmen keine weiteren Unterlagen erhalten.

Für uns hat sich die Studie so dargestellt, dass die Patientinnen und Patienten, die in den Vergleichsarm kamen, ihre bestehende Laxantientherapie fortführen konnten und dass aber dann für diese Patientinnen und Patienten keine großen Anpassungen geplant waren. Deshalb: Das alles war möglich, haben wir so aus dem Studiendesign nicht ableiten können, sondern eigentlich sollten die Patientinnen und Patienten die Therapie behalten, die sie vorher hatten, wenn sie das wollten. Dann gab es bestimmte Notfalloptionen, aber das war nicht in dem Sinne geplant, dass hier große Anpassungen stattfinden konnten. Wir konnten auch nicht erkennen, welche Patienten das eigentlich sind, für die die Laxantientherapie schon ausgereizt ist. Das ist die Frage an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Es haben sich gemeldet Herr Kattenstroth und Herr Professor Mühlbauer; Herr Mühlbauer natürlich nicht für den pharmazeutischen Unternehmer, sondern für die AkdÄ. – Herr Dr. Kattenstroth, weil die Frage zunächst an Sie ging.

Herr Dr. Kattenstroth (Hexal): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich glaube, wir sind jetzt an einem der entscheidenden Punkte des heutigen Verfahrens, nämlich: Was ist die eigentliche Zielpopulation, die mit Naldemedin behandelt werden soll? Zielpopulation sind aus unserer Sicht genau die Patienten, die zuvor mit Laxantien behandelt wurden und gemäß aktueller Leitlinie dann mit einem PAMORA behandelt werden sollten, wenn eine Laxantherapie nicht adäquat, das heißt nicht erfolgreich gewesen ist. Das heißt, ein weiteres Laxans hat in der Zielpopulation laut einschlägiger Leitlinien eigentlich gar keine Indikation und somit auch keine Relevanz und ist konträr zu der jetzigen medizinischen Evidenz, sodass

damit für uns sozusagen die Zielpopulation PAMORA ist, die mit der Subpopulation B definiert wurde. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das finde ich jetzt tatsächlich verwirrend; denn das führt eigentlich genau dazu, was sowohl das IQWiG, die AkdÄ und damit auch durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der G-BA gesagt haben. Es führt doch irgendwie zu der Erkenntnis, dass alles, was gesagt wurde, dass diese Patienten gerade eben nicht praxisrelevant und nicht leitliniengerecht vorbehandelt waren, das heißt zunächst ein Laxans, wenn es nicht ausreichend anspricht, der Patient ein weiteres aus einer anderen Wirkstoffgruppe bekommt, gegebenenfalls auch zugegebenermaßen bei begrenzter Evidenz eine Kombination davon, und wenn dann sozusagen kein therapeutischer Effekt ausreichend zu beobachten ist, dann PAMORA. Diese Patienten sehe ich so in diesem Kollektiv nicht abgebildet, oder zumindest sind sie nicht genügend beschrieben. Wir können es auf jeden Fall so nicht erkennen. Auf einen kurzen Nenner gebracht: Aus unserer Sicht hat ein erheblicher Teil – und unsere Sicht ist die der AkdÄ – der Patienten PAMORA eigentlich in der Therapiestratifizierung zu früh erhalten und dementsprechend ist da sozusagen kein richtiger Vergleich zu dem, was den klinischen Alltag – und das soll im Sinne des Gesetzes die zweckmäßige Vergleichstherapie sein – tatsächlich abbildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu noch Herr Dr. Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Ich habe jetzt von zwei Vorrednern des pharmazeutischen Unternehmens in Beiträgen den Plural Laxantien gehört, mit dem ich durchaus konform gehen kann. Wir scheinen alle einen Konsens zu haben, aber dieser Konsens findet sich nicht im Zulassungstext des Medikaments; denn da ist nur von früher, nicht mal von „zuvor“, sondern früher, also irgendwann, keine Aussage zur Nichtwirksamkeit und Singular die Rede. Wenn wir uns hierauf geeinigt haben, bitte das nochmals zu präzisieren, dass es um einen Plural geht, bei dem zuvor Laxantien nicht ausreichend gewirkt haben, dann sind wir alle einer Meinung, aber es steht so nicht in der Fachinformation, nicht im EMA-Text. Das führt überhaupt nur zur Diskussion, das führt nur zur ersten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosien. – Dazu Herr Dr. Müller von Hexal, dann Frau Bickel und Frau Teupen.

Herr Dr. Müller (Hexal): Vielleicht noch einmal zur Auslegung des Anwendungsgebiets: Wir müssen so sagen: Die Zulassung ist erteilt worden, nicht nur auf Grundlage der COMPOSE-3-Studie, sondern es sind zusätzliche Studien gelaufen, ein sehr umfangreiches Studienprogramm bei Patienten mit Nichttumorschmerzen und Tumorschmerzen. Nichttumorschmerzen – COMPOSE-1- und COMPOSE-2-Studie –, bei den Tumorschmerzen noch die COMPOSE-4-Studie und die Verlängerungsstudie bei den Tumorschmerzpatienten mit der COMPOSE-5-Studie. Die ganzen Daten, also im Konglomerat, wurden von der EMA bewertet und haben letztendlich zum Text der Anwendung im Sinne 4.1 der Fachinformation geführt. Wichtig ist aber für uns die Auslegung des Anwendungsgebietes der Zulassung. Das ist ein zentrales Thema, wie ich sehe, das wir hier und heute gerade diskutieren. Naldemedin muss im Kontext der aktuellen Leitlinien und auch der Versorgungspraxis betrachtet werden. Das heißt für uns, gut auf Laxans eingestellte Patienten, die gut therapiert sind, die eine

Obstipation mit Laxantien oder einem Laxans gut laufen, haben keinen weiteren Therapiebedarf. Wir sprechen hier und heute von Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen auf Laxantien haben, also sprich: das sogenannte inadäquate Ansprechen, wie es zum Beispiel von der DGS-Leitlinie gefordert bzw. empfohlen wird, also Patienten über 14 Tage zu beobachten, ob Laxantien wirken, falls nicht, sollte ein kausaler Wirkmechanismus zum Tragen kommen. Das heißt, wir interpretieren das Label, die Anwendung 4.1, von Naldemedin mit einer Gabe nach einem Laxans. So ist unsere Interpretation und Auslegung unseres Anwendungsgebietes. Wie gesagt, es basiert auf einem großen Zulassungsprogramm, nicht nur auf der COMPOSE-3-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Teupen auch dazu, dann Herr Mühlbauer, Frau Nink und dann kommt Frau Bickel; es sei denn, Frau Bickel, Sie sagen, es geht Ihnen auch um die zVT und die Frage ein Laxans, zwei Laxantien, möglicherweise eine Kombitherapie.

Frau Bickel: Mir geht es auch um die Laxantien, aber ich weiß nicht, wem Sie jetzt zuerst das Wort erteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann nehme ich Sie jetzt, Frau Bickel, dann Frau Teupen, Herrn Mühlbauer, Frau Nink, dann haben wir sie alle durch. – Bitte, Frau Bickel.

Frau Bickel: Das ist genau der gleiche Themenkreis. – Ich habe noch eine Frage an Frau Andresen. Ist es korrekt, wie der G-BA auf der Grundlage des Anwendungsgebietes die zweckmäßige Vergleichstherapie gebildet hat, dass wir die Patientengruppe A unterschieden haben, nämlich Patienten, die für ein weiteres Laxans infrage kommen, dann genannt haben ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel und dann die Patientengruppe B, die für ein weiteres Laxans nicht mehr infrage kommt. Ist diese Patientenaufteilung vor dem Hintergrund der Zulassung zwischen der Gruppe A und B sachgerecht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. Klare Frage. – Frau Andresen.

Frau PD Dr. Andresen (DGVS, DGNM): Man kann den Zulassungstext – und ich glaube, das ist schon angekommen – in unterschiedliche Richtungen interpretieren. Wenn man jetzt weiter fassen will, kann man sagen: Jeder, der irgendwann ein Laxans hat, egal, ob es gewirkt hat oder nicht, wäre laut Zulassungstext erfasst. Vor dem Hintergrund wäre die zVT wahrscheinlich gerechtfertigt, aber es ist vom klinischen Alltag her nicht gerechtfertigt, und ich weiß auch nicht, ob die zVT schon vor dem Zulassungstext festgelegt wurde. Das kann ich nicht genau sagen. Ich kann nur sagen, wie es vom Alltag her ist, dass es tatsächlich so ist, dass die PAMORA erst in einer höheren Stufe kommen. Die kommen in der Stufe nach Laxantien. Wie gesagt, Leitlinien sind verschiedentlich angekommen, dass es immer dieses Stufenschemas bedarf. Ich möchte aber auch betonen, dass es nicht klinische Praxis ist, dass man monatelang zuschaut, wie Leute ein Laxans nach dem anderen ausprobieren und damit nicht zurechtkommen. Das ist eigentlich eine kurze Probezeit, weil die Patienten mit der OIC einen hohen Leidensdruck haben. Das wollte ich hier gerne noch betonen. Es ist keinesfalls so, dass es ewig dauern sollte, bis ein PAMORA zum Einsatz kommt, wenn die Patienten nicht auf die Laxantien ansprechen. Aber gängige Praxis in den Leitlinien ist, dass Laxantientherapie die erste Stufe ist und die nächste Stufe erst die PAMORA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Das wäre auch eine Frage gewesen, die wir gehabt hätten. Vielen Dank, Frau Andresen. – Wir hätten noch eine Frage zu den Einschlusskriterien in der Studie und wollten wissen, wie lange die Patienten vor Studieneinschluss durchschnittlich ein Opioid genommen haben. Das wäre eine Frage an den Hersteller und vielleicht auch die Frage an Frau Andresen oder Herrn Rosien: Ist es davon abhängig, wie gut ein Laxans wirkt oder mehrere und auch die Dauer der Einnahme von Opioiden? Es ist ein Unterschied, ob man eines drei Monate nimmt oder vielleicht fünf Jahre.

Die Frage zu den Einschlusskriterien würde uns noch mal interessieren. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Jetzt hat sich Herr Dr. Müller vom pU dazu gemeldet.

Herr Dr. Müller (Hexal): Das kann ich Ihnen sehr gerne beantworten. Einschlusskriterien waren Patienten, die für mindestens drei Monate auf einer stabilen Opioidtherapie waren. Sie haben vorhin die Zahl fünf Jahre genannt. Es ist übrigens so, dass die Patienten für die COMPOSE-3-Studie im Schnitt 60 Monate, also sprich: fünf Jahre auf einer Opioidtherapie waren und für mindestens drei Monate auf einer stabilen Opioidtherapie. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Müller. – Jetzt habe ich Herrn Mühlbauer und Frau Nink.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich versuche, es jetzt ganz kurz zu machen, weil ich das Gefühl habe, wir drehen uns gerade ein wenig im Kreis. Ich darf noch einmal daran erinnern, dass wir nicht grundsätzlich über den therapeutischen Stellenwert oder respektive die Berechtigung der Zulassung von Naldemedin diskutieren, sondern wir haben den Zusatznutzen zu besprechen. Der Zusatznutzen setzt sich in die Relation zu dem, was es gibt und was die Standardtherapie ist. Wir sehen schlichtweg, dass für diese Vergleichspatientengruppe zVT 1 keine Daten vorliegen. Es ist doch das Entscheidende, dass wir für diese Patientengruppe keine vergleichende Evidenz beobachten können, weil wir keine Daten haben, weil diese Patienten nicht genügend präzise beschrieben sind oder deren Anteil darin. Dementsprechend bleibe ich dabei: Wir haben für die zVT 1 – und ich würde sagen, das ist in allen Beiträgen herausgekommen, dass die zVT, die zweckmäßige Vergleichstherapie, zunächst einmal richtig definiert wurde – und dafür haben wir keine Daten. Damit ist für mich der Punkt eigentlich für Patienten erledigt, die für weitere therapeutische Versuche mit anderen Laxantien oder vielleicht sogar deren Kombinationen infrage kommen, haben wir keine Daten. Damit ist diese Patientengruppe unserer Bewertung entzogen. Das ist die ganz klare Position der AkdÄ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Jetzt habe ich Frau Nink und dann Frau Andresen. – Frau Nink, IQWiG, bitte.

Frau Nink: Herr Mühlbauer hat es gerade herausgestellt, Fragestellung 1, Fragestellung 2, es geht im Wesentlichen noch einmal um Fragestellung 2 und ob die Studie COMPOSE-3 Daten für Fragestellung 2 liefern kann. Da habe ich nach wie vor einen Knoten im Kopf; denn einerseits heißt es, diese Patientinnen und Patienten hatten einen hohen Leidensdruck und brauchen PAMORA, und auf der anderen Seite sind sie in der Vergleichstherapie nur über 52 Wochen mit einer Laxantientherapie weiterbehandelt worden. Da stellt sich für mich die Frage: Sind das wirklich Patientinnen und Patienten, die PAMORA gebraucht hätten und dann über 52 Wochen im Vergleichsarm nicht bekommen haben? Die andere Frage, die sich mir aufdrängt, ist: Jetzt, wo vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers noch einmal so deutlich herausgearbeitet wurde, dass ein Vergleich gegenüber PAMORA erfolgen soll: Sind denn direkt vergleichende Studien gegenüber PAMORA geplant, oder laufen die schon irgendwie? Das sind Daten, die uns für die Bewertung ebenfalls fehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Wer macht das für den pU? Dann kommt Frau Andresen. – Herr Dr. Kattenstroth, bitte.

Herr Dr. Kattenstroth (Hexal): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Gerne vielleicht zunächst zum zweiten Teil Ihrer Frage, und zwar, ob momentan Studien laufen im direkten Vergleich zu anderen PAMORAs, also zu Methylnaltrexon oder Naloxegol. Dies ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht der Fall. Wir sind zwar heute als pharmazeutisches Unternehmen in der Stellungnahme angesprochen, allerdings wissen Sie, dass der Zulassungsinhaber die Firma Shionogi ist und die Firma nicht nur in Deutschland, sondern auch in vielen anderen Ländern den Wirkstoff Naldemedin in den Märkten vertreibt. Von daher liegt die Frage, ob ein direkter Vergleich zwischen PAMORA und Naldemedin durchgeführt wird, zumindest im globalen und internationalen Kontext bei der Firma Shionogi. Lokal sind wir daran interessiert, weitere Daten zu generieren. Vor dem Hintergrund des Sicherheitsprofils von Naldemedin hinsichtlich des direkten Vergleiches zu PAMORAs ist zum momentanen Zeitpunkt noch keine weitere Studie geplant.

Zum ersten Teil Ihrer Frage, wenn das Einverständnis besteht, würde ich gerne an Herrn Dr. Müller übergeben, der den ersten Teil Ihrer Frage beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Müller, bitte.

Herr Dr. Müller (Hexal): Zu Ihrer Frage: – Gut, wenn man eine Studie aufsetzt, versucht man, eine Fragestellung, eine Hypothese, zu untersuchen. Wie bereits im Vorfeld erwähnt, konnten Patienten mit der Begleitmedikation in die Studie eingeschlossen werden. Diese Patienten wurden dann eins zu eins randomisiert, entweder dem Verum, sprich: Naldemedin bzw. zur Kontrolle dem Placebo. Und jetzt ist interessant: Damit ergeben sich Patienten, die auf der einen Seite Naldemedin plus ein Laxans hatten, also eine Add-on-Therapie, Placebo plus Laxans, sprich: das Laxans bzw. Naldemedin-Monotherapie oder nur Placebo. Das Interessante ist, dass in der Studie prädefiniert war, sich die Ergebnisse bezüglich der Patienten anzuschauen, die in einer stabilen Laxativtherapie waren bzw. die keine stabile Laxantientherapie hatten. Es zeigte sich, dass signifikante Ergebnisse Vorteile für Naldemedin-Therapien bestanden, sowohl in der Gesamtbetrachtung Naldemedin gesamt betrachtet versus der Kontrolle, signifikante Vorteile bezüglich höherer Frequenz an Stuhlgängen bzw. Signifikanz bezüglich der Lebensqualität und der Reduktion von Symptomatik bezüglich der OIC, aber auch in den jeweiligen Subgruppen, sprich: bei stabilen

Patienten signifikante Vorteile für Naldemedin als auch bei Patienten ohne Laxantien. Man sieht, diese Patienten bedürfen einer zusätzlichen Therapie mit einem kausalen Wirkansatz eines PAMORAs; denn die Patienten zeigen den signifikanten Vorteil sowohl Stuhlgang als auch letztendlich Lebensqualität und Symptomatik der OIC. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Jetzt habe ich Frau Andresen und dann Herrn Mühlbauer. – Frau Andresen.

Frau PD Dr. Andresen (DGVS, DGNM): Ich wollte nur kurz die Frage beantworten, die vorhin an mich gestellt wurde, ob die Dauer einer Opioidtherapie oder die Dosis eine Rolle spielt. Da muss man ganz klar sagen: Das ist nicht der Fall. Selbst niedrige Opioiddosierungen von schwach wirksamen Opioiden wie beispielsweise Tramadol können eine OIC auslösen, und die Studien zeigen auch, dass das eine Nebenwirkung ist, die im Laufe der Zeit nicht abnimmt wie andere Nebenwirkungen von Opioiden, sondern eher tendenziell zumindest gleich bleibt oder teilweise schwerer wird. Aber es gibt Patienten, die haben sofort eine OIC, und bei anderen wird das erst im Laufe der Zeit schlimmer. Das ist das Spektrum, aber es wird in der Regel nicht besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Kurz eine Erwiderung auf Herrn Müller: Ich stimme grundsätzlich zu, allerdings nicht der Aussage, sondern des Gedankengangs, wie es zu dieser Feststellung kommen würde. Dafür bräuchten wir tatsächlich für das Kollektiv, das hier in Rede steht, also in der zVT 1, eine andere Studie; und die gibt es nicht und die lässt sich mit den Daten, die daraus entwickelt sind, nicht vorlegen. Wir bleiben dabei: Für diese Patientengruppe, die vielleicht noch eine andere Chance einer Behandlung mit einem anderen Laxans oder einer Kombination hätte, haben wir keine Daten, und deshalb ist die zVT – da sind wir uns alle einig – auf der einen Seite richtig festgelegt und dafür gibt es keine Daten. Ich glaube, das können wir hier ein wenig kürzer fassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel und dann Herr Kattenstroth.

Frau Bickel: Ich glaube, die Frage der Patientengruppeneinteilung, Herr Professor Mühlbauer, muss man getrennt davon betrachten, was die Daten dann hergeben, also was dieser indirekte Vergleich zulässt. Ich glaube, das sind zwei unabhängige Fragen, die man klären muss. Trotzdem habe ich jetzt eine ganz andere Frage. In der Studie COMPOSE-3 sind Patienten mit nichttumorbedingten Schmerzen eingeschlossen worden, die auf einer Opioidtherapie waren. Könnte man diese Ergebnisse auf tumorbedingte Schmerzen übertragen, oder reagieren diese Patienten gegebenenfalls anders? Ich weiß, dass der pharmazeutische Hersteller eben gesagt hat, dass sie auch andere Studiendaten haben, die das IQWiG hier nicht berücksichtigt hat, aber wir haben jetzt quasi nur die Daten der COMPOSE-3.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Jetzt habe ich Herrn Kattenstroth und Herrn Müller vom pU, ich nehme an, zu diesem Komplex, wobei Herr Kattenstroth sich schon vorher gemeldet hatte, dann Herr Dr. Rosien von der AkdÄ. Dann würde ich erst mal mit Herrn Kattenstroth und Herrn Müller anfangen, dann Herr Rosien.

Herr Dr. Kattenstroth (Hexal): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich möchte gerne zu den Ausführungen zur Subpopulation A und B ganz kurz, auch ähnlich bündig Stellung beziehen. Für diese Subpopulation A können keine Daten vorliegen, weil es aus unserer Sicht keine Patienten für diese Populationsgruppe gibt, weil der Einsatz des PAMORAs erst zu dem Zeitpunkt beginnt, wenn Laxantien nicht mehr indiziert sind. Ich würde, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, Herr Professor Hecken, jetzt an den Kollegen Müller zur weiteren Beantwortung übergeben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Müller, Sie haben das Wort, dann Herr Rosien, dann Frau Andresen.

Herr Dr. Müller (Hexal): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Zu den Tumorpatienten: Es ist eine Studie durchgeführt worden, die COMPOSE-4-Studie, das war eine zweiwöchige Studie, wo Patienten mit Tumorschmerzen ECOG-Status ≤ 2 , also sprich: Das waren Patienten, die auf jeden Fall nicht bettlägerig waren, ECOG-Status 2 hatten und letztendlich am normalen Leben teilnehmen konnten. Diese Studie wurde dann verlängert. Es gab eine Verlängerungsstudie, die COMPOSE-5-Studie, für drei Monate. Wir haben hier signifikante Daten auch bezüglich höherer Frequenz an Stuhlgang und signifikante Verbesserung der Lebensqualität. Man muss sogar sagen, dass bei diesen Patienten das Delta der Verbesserung bezüglich des Stuhlgangs und der Stuhlgangfrequenz sogar zwei- bis dreifach höher ist als im Vergleich dazu bei Patienten mit Nichttumorschmerzen. Diese Studien wurden nicht in die Betrachtung einbezogen, weil wir letztendlich die Vorgaben des IQWiG und des G-BA für chronische Erkrankungen herangezogen haben, also Studiendaten für länger als sechs Monate. Wie gesagt, die COMPOSE-5-Studie hatte eine Studiendauer von drei Monaten. Wenn man sich den EPAR betrachtet, so kommt auch die EMA dazu, dass wenn Daten für nicht Tumorpatienten für einen langen Zeitraum wie mit der COMPOSE-3-Studie für 52 Wochen vorliegen, in gewisser Weise eine Extrapolation durchgeführt werden kann. Aber wir haben mit der COMPOSE-5-Studie, wie gesagt, Daten für drei Monate und die Zweiwochenstudie mit der COMPOSE-4-Studie, sodass Daten vorliegen. Grundsätzlich sollte es bezüglich der Entwicklung einer OIC bei Tumorpatienten keinen Unterschied geben, weil hier die kausale Wirkung der Opioide auf die Myorezeptoren vorrangig ist, sodass diese Ergebnisse übertragen werden können und Daten vorliegen. Übrigens sind es die einzigen Daten für PAMORAs, die mit so langen Daten bei Tumorpatienten bis dato generiert wurden. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Müller. – Jetzt habe ich Herrn Rosien und dann Frau Andresen. – Herr Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Zum einen: Wir haben also offensichtlich zu der Gruppe A einen Konsens. Wenn wir von Laxantien im Plural sprechen, zielen wir auf die Gruppe B ab, und in der Gruppe A gibt es keine Daten. Aber die Zulassungsformulierung ist leider so, dass es die geben müsste, um sie zu beantworten. Damit ist da kein Zusatznutzen. Aber jetzt geht es konkret um die Übertragbarkeit von Patienten ohne Tumorerkrankung auf Patienten mit Tumorerkrankung. Hier muss man kurz zurückdenken: Was haben wir hier für eine Situation bei einer opioidinduzierten Obstipation? Wir haben eine Wirkung der Opioide an intestinalen Rezeptoren, und diese Wirkung wird antagonisiert durch die PAMORA. Diese Nebenwirkung ist unabhängig von der Indikationsstellung. Die Wirkung der PAMORA ist ebenfalls

unabhängig von der Indikationsstellung oder der zugrundeliegenden Erkrankung. Deshalb: Nicht nur, weil andere Daten da sind, sondern im Grundprinzip muss man das als übertragbar ansehen. So ist die Position der AkdÄ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosien. – Frau Andresen.

Frau PD Dr. Andresen (DGVS, DGNM): Ich kann mich dem anschließen; genau das wollte ich auch sagen. Alle Daten sprechen dafür, dass die OIC als Entität völlig unabhängig davon ist, aus welchen Gründen die Opioide gegeben werden. Deshalb kann ein PAMORA auch bei allen Patienten gleichermaßen wirken, was Herr Rosien gerade sehr schön ausführlich erläutert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen? – Herr Dr. Kirsch für den pharmazeutischen Unternehmer, bitte

Herr Dr. Kirsch (Hexal): Ich wollte kurz zu Herrn Rosien kommen und eine kurze Eingabe machen. Die aktuelle Versorgungssituation, was Frau Andresen eingangs meinte, man wird im Zweifelsfall in der heutigen Situationen einen Patienten nicht dauerhaft – in Anführungsstrichen – auf einem Laxans „verhungern lassen“. Die aktuelle Versorgungssituation muss, denke ich, auch im Zuge der sich veränderten Leitliniensituation betrachtet werden. Wir haben das eingangs schon gesagt: Es gibt zwei neue Leitlinien, die heute auf jeden Fall den frühzeitigeren Einsatz von PAMORA vorsehen, weshalb wir aus der Evidenz, die aus den aktuellen Leitlinien herauskommt, der Meinung sind, dass es diese Subpopulation A nach vorne gerichtet im therapeutischen Alltag so nicht geben kann; und ergänzend, weil wir den Punkt im Kontext der zVT noch nicht adressiert haben, auch ein ganz klares Votum, unter anderem gestützt auf das Thema der Leitlinien, aber auch faktisch der Zulassung, dass Prucaloprid, was in der Subpopulation derzeit als zVT mit aufgerufen ist, aus unserer Sicht in dieser Gruppe ebenfalls keine adäquate zVT sein kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kirsch. – Weitere Anmerkungen, Fragen, Bemerkungen? – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Doch. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich bin jetzt tatsächlich ein wenig im Off. Haben wir bisher nur über die Fragestellung 1 gesprochen, oder haben wir auch über die Fragestellung 2 gesprochen? Denn da gibt es noch methodische Anmerkungen, die man diskutieren müsste. Bisher haben wir die meiste Zeit damit verbracht, uns über die Berechtigung der vom G-BA ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Fragestellung 1 zu unterhalten. Da sind wir offensichtlich bei ziemlich ähnlicher Überzeugung, was die Patientengruppen beschreibt, offensichtlich nicht zu gleichen Ergebnissen kommen. Die AkdÄ hält die Fragestellung 1 und die zugeordnete zVT für absolut korrekt formuliert und dementsprechend moniert sie, dass hier kein Zusatznutzen anerkannt werden kann, weil keine Daten vorliegen. Es gibt noch die Fragestellung 2 mit dem indirekten Vergleich, über den wir bisher kaum gesprochen haben. Das ist methodisch noch ein kleiner Topic. Ich hoffe nicht, dass der so lange wird wie dieser erste. Ich habe es eigentlich umgekehrt erwartet, dass wir sehr kurz über Fragestellung 1 diskutieren und dann eher über Fragestellung 2; denn wir haben hier über den Zusatznutzen zu bewerten, nicht über die Zulassung und nicht über die grundsätzliche Berechtigung, dass dieses Medikament in den Markt geführt werden dürfte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Also, für mich haben wir über beide Gruppen gesprochen, und offensichtlich hat niemand eine Frage zu Ihren Anmerkungen oder zu sonstigen Anmerkungen zum indirekten adjustierten Vergleich. Vor diesem Hintergrund, Herr Professor Mühlbauer, bin ich ganz an das gebunden, was an Fragen aus dem Auditorium gestellt wird, weil wir üblicherweise hier Leute haben, auch bei den Bänken, die schon über methodische Fragen zu urteilen wissen. Aber ich frage jetzt einfach mal in die Runde, weil Sie es so vornehm adressiert haben: Möchte jemand noch etwas zur Problematik des indirekten adjustierten Vergleichs sagen? Da gibt es kritische Anmerkungen, das IQWiG, das haben wir alle zur Kenntnis genommen; die haben Sie alle bestärkt, das haben wir auch zur Kenntnis genommen, zumindest die Bänke. Jetzt sehe ich Herrn Mühlbauer noch mal und dann – eine andere Wortmeldung habe ich nicht – würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, abschließend Stellung zu nehmen, weil wir gleich die nächste Anhörung haben. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ganz kurz die Bemerkungen noch mal, die die AkdÄ zu diesem indirekten Vergleich hatte – ich rede von der COMPOSE-3-Studie und die gegenüber der KODIAC-08-Studie. In der KODIAC-08-Studie gibt es keinen Wirksamkeitsendpunkt. Das heißt also, der Vergleich von zwei Nutzen-Risiko-Verhältnissen schließt sich quasi automatisch aus. Wir haben einen völlig unterschiedlichen Ansatz der Herangehensweise oder Heranführung der Patienten in die Studie. Wir haben in der Screeningphase bei KODIAC-08 ein per Protokoll nötiges Absetzen aller Laxantien. Das kann klinisch gerechtfertigt sein, um eine Diagnosesicherung zu betreiben, aber mit Sicherheit haben wir dann unterschiedliche Patientenkollektive. Dann kommt noch dazu, dass die Begleittherapie mit einem Nichtopioidlaxans – ich sage das jetzt mal ein bisschen flapsig – in der KODIAC-08-Studie verboten war, während sie in der COMPOSE-3-Studie erlaubt war und wenn ich es richtig verstanden habe, bei ungefähr 50 oder sogar etwas über 50 Prozent der Patienten. Das heißt, ich halte die indirekte Vergleichbarkeit dieser beiden Studien für absolut nicht gegeben. Dementsprechend sehe ich auch hier keine Daten, die einen Nutzenvergleich oder sogar eine Zusatznutzenbewertung erlauben würden. – Das ist die klare Einstellung der AkdÄ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Gibt es dazu Anmerkungen? – Das sehe ich nicht. – Okay. Dann würde ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht zusammenfassend Stellung zu nehmen. Wir brauchen jetzt die zVT-Diskussion nicht mehr Punkt für Punkt nachzuspielen, sonst dauert das noch mal eine Stunde. Vielleicht können Sie etwas zu dem indirekten Vergleich aus Ihrer Sicht sagen. Sie sehen den als adäquat an, sonst hätten Sie ihn nicht vorgelegt. Herr Mühlbauer hat es gerade adressiert, das IQWiG hat es auch adressiert. – Herr Dr. Kirsch, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kirsch (Hexal): Ich würde Herrn Schwenke bitten, vielleicht kurz zu dem Punkt indirekter Vergleich noch eine Antwort auf die Kommentierung zu geben, dann würde ich das Schlusstatement machen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Schwenke. Sie haben heute noch wenig gemacht, normalerweise sind Sie immer mehr dran. Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Hexal): Zum indirekten Vergleich ist es in der Tat so – das IQWiG hat es auch ausgeführt –, es gibt diverse Limitationen. Es ist aber schlichtweg immer noch die best verfügbare Evidenz, die wir aufbringen konnten, die wir gezeigt haben. Wir sehen immer noch, dass der indirekte Vergleich Erkenntnisse liefert; natürlich nicht in der Härte und in der Präzision, wie man das bei Head-to-Head-Studien, also bei vergleichenden Studien sieht. Aber wir können schon diverse Erkenntnisse daraus ziehen. Wir sehen, dass wir trotz der Limitationen bezüglich des Studiendesigns insgesamt 52-Wochen-Daten haben. Ich will es ganz kurz fassen: Wir sehen hier Signale, die sehr deutliche Signale sind, die Vorteile in der Sicherheit zeigen. Wir sehen insgesamt, dass die beiden Produkte recht vergleichbar sind, was die Sicherheitsdaten angeht. Wir haben in der Tat leider keine Wirksamkeitsdaten aus der KODIAC-08-Studie, die die Vergleichbarkeit einschränken, sodass wir dazu nichts sagen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann jetzt Herr Kirsch zur Zusammenfassung und Bewertung.

Herr Dr. Kirsch (Hexal): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Mit Naldemedin steht ein neuer Wirkstoff aus der Gruppe der sogenannten PAMORA zur Verfügung, der sowohl auf der Basis der bestehenden Studienlage als auch seines Wirkprofils einen bislang ungedeckten therapeutischen Bedarf bei Patienten mit OIC decken kann. Relevante Fachgesellschaften in Deutschland, aber auch international haben den Wirkstoff Naldemedin noch vor der Markteinführung in ihre aktuellen Leitlinienempfehlungen zur Therapie der OIC aufgenommen. Sie sprechen sich für einen frühzeitigen Einsatz von PAMORA nach Laxansversagen mit hohem Empfehlungs- und Evidenzgrad aus. Wie wir es auch heute in der Anhörung von behandelten Klinikern und Praktikern vernommen haben, sind Laxantien bei OIC zum einen regelhaft unwirksam, sodass die Patienten diese Therapie eigenständig wieder absetzen. Werden zum anderen PAMORA nach Laxansversagen in der Praxis bei OIC-Patienten in der Versorgung eingesetzt, wie es unter anderem auch die DGS-Praxisleitlinie vorsieht, und ist es in der therapeutischen Praxis so, dass sich Laxantien und PAMORA am Entscheidungspunkt für den Einsatz von Naldemedin nicht gleichberechtigt gegenüberstehen, wie es die vorgeschlagene zVT aus unserer Sicht impliziert. Zu betonen ist auch nochmals, dass Prucaloprid gemäß den neuen deutschen und auch internationalen Leitlinien weder eine zugelassene noch eine zweckmäßige Therapieoption bei OIC darstellt und daher als zVT aus unserer Sicht ausscheidet. Der Wirkstoff Naldemedin hat in den Zulassungsstudien seinen medizinischen Nutzen in den Kategorien Morbidität und Lebensqualität überzeugend belegt und zeigt auf der Basis des gewählten indirekten Vergleichs mit einem anderen PAMORA der best verfügbaren Evidenz, die wir haben, einen Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen in der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit, was seinen therapeutischen Stellenwert bei OIC-Patienten, die unter hohem Leidensdruck stehen, nochmals unterstreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kirsch, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Antworten gegeben haben. Wir werden das, was hier in der letzten guten Stunde diskutiert worden ist, in unsere Entscheidung einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke schön und einen schönen Resttag für diejenigen, die uns jetzt verlassen.

Schluss der Anhörung: 12:09 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-129 Naldemedine

Stand: August 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Naldemedin [Opioid-induzierte Obstipation]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe unter *II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Natriumphosphat (Freka-Clyss[®], Klistier Fresenius[®]),
Macrogol/NaCl/KCl/NaHCO₃ (versch. Hersteller)

entsprechend der Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie (verordnungsfähige Medizinprodukte)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschluss zur AM-RL / Anlage I; Nr. 1.:

Abführmittel nur zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit [...] Opiat- sowie Opioidtherapie [...]

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Naldemedin	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation
Gleitmittel	
Paraffin, dickfl. A06AA01 Obstinol M®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation.
Kontaklaxanzien	
Bisacodyl A06AB02 Dulcolax®	Zur Anwendung bei Obstipation, bei Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern, sowie zur Darmentleerung bei diagnostischen und therapeutischen Eingriffen am Darm (vergl. Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Wie andere Abführmittel sollte Dulcolax ohne differentialdiagnostische Abklärung der Verstopfungsursache nicht täglich oder über einen längeren Zeitraum angewendet werden.
raffiniertes Rizinusöl A06AB05 Laxopol®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung.
Senoside A06AB06 z.B. Aristochol®, Bekunis®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation). Bei einer Verstopfung, die länger als eine Woche andauert, ist ein Arzt aufzusuchen.
Cascararinde A06AB07 Legapas®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation). Bei einer Verstopfung, die länger als eine Woche andauert, ist ein Arzt aufzusuchen.
Natriumpicosulfat	Zur Anwendung bei Obstipation sowie bei Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

A06AB08 Laxoberal®	Wie andere Abführmittel sollte Laxoberal ohne differentialdiagnostische Abklärung der Verstopfungsursache nicht täglich oder über einen längeren Zeitraum eingenommen werden.
Koloquinthenfrüchte A06AB10 Koloquinthen-Essenz Bombastus®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).
Aloe A06AB13 Kräuterlax Kräuter- Dragees®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation). In der Gebrauchsinformation wird der Patient auf Folgendes hingewiesen: Bei einer Verstopfung, die länger als 1 Woche andauert, ist ein Arzt aufzusuchen. Kräuterlax® Kräuter-Dragees zum Abführen werden angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.
Indische Flohsamen, - schalen, Tinnevelly- Sennesfrüchte A06AB56 Agiolax®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).
Kreuzdornbeeren A06AB	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).
Rhabarberwurzel A06AB	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation).
Quellmittel	
indische Flohsamenschalen Mucofalk® A06AC01	<ul style="list-style-type: none"> - chronische Obstipation - Erkrankungen, bei denen eine erleichterte Darmentleerung mit weichem Stuhl angestrebt wird, z. B. bei schmerzhafter Stuhlentleerung nach operativen Eingriffen im Enddarmbereich, bei Analfissuren, Hämorrhoiden - [...]
Leinsamen Darmaktiv Leinsamen® A06AC05	Zur Normalisierung der Darmfunktion bei Verstopfung und bei funktioneller Darmträgheit, die beispielsweise durch Bewegungsmangel, Diätfehler, ballaststoffarme Ernährung und Fremdkost im Urlaub verursacht wird. [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Osmotisch wirkende Laxanzien

Magnesiumsulfat A06AD04 F.X. Passage SL®	Akute und chronische Verstopfung.
Lactulose A06AD11 Bifiteral®	<ul style="list-style-type: none">- Obstipation, die durch ballaststoffreiche Kost und andere allgemeine Maßnahmen nicht ausreichend beeinflusst werden kann.- Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern.- [...]
Lactiol A06AD12 Importal®	Zur symptomatischen Behandlung der Obstipation, die durch schlackenreiche Kost und andere Maßnahmen nicht beeinflusst werden kann. [...]
Natriumsulfat A06AD13	Zur kurzfristigen Anwendung bei Verstopfung (Obstipation) [...]
Macrogol 4000 A06AD15 Laxofalk®	Chronische Obstipation bei Erwachsenen. In der Gebrauchsinformation wird der/die Patient/in auf Folgendes hingewiesen: Die Behandlung mit Laxofalk® ergänzt Ihre Bemühungen einer Verstopfung durch eine Änderung Ihrer Ernährungsgewohnheiten und Ihres Lebensstils entgegenzuwirken: Achten Sie z. B. auf einen hohen Faseranteil (Ballaststoffe) in Ihrer Nahrung und nehmen Sie viel Flüssigkeit zu sich (z. B. Mineralwasser, Fruchtsäfte). Sport und Bewegung unterstützen Ihre Verdauung ebenfalls.
Macrogol, NaCl, NaHCO ₃ , KCl A06AD65 Movicol®	Zur Anwendung bei chronischer Obstipation.

Periphere Opioidrezeptorantagonisten

Methylnaltrexon A06AH01 Relistor®	Relistor ist angezeigt zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten ab dem Alter von 18 Jahren, die auf eine Behandlung mit Standardlaxanzien nicht ausreichend angesprochen haben.
Naloxegol A06AH03 Moventig®	Moventig ist indiziert zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere Laxantien angesprochen haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Andere Laxanzien

Sorbitol, Docusat A06AG10 Norgalax®	Norgalax ist ein Laxans/Gleitmittel. Es wird angewendet – zur symptomatischen Behandlung von Obstipationen und – zur Vorbereitung von Kolon und Rektum für endoskopische Untersuchungen.
Na-Citrat, Sorbitol, Na-Dodecyl- sulfoacetat A06AG20 Microlax®	Zur kurzfristigen Anwendung bei Obstipation sowie bei Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern. [...]
Glycerol A06AX01 Glycilax®	Diese Arzneimittel sind Laxantien. Die Zäpfchen werden angewendet zum Abführen bei Verstopfung und schmerzhafter Stuhlentleerung.
NaHCO ₃ , NaH ₂ PO ₄ A06AX02 Lecicarbon®	Zur kurzfristigen Anwendung bei verschiedenen Ursachen der Obstipation, z.B. bei schlackenarmer Kost oder mangelnder Bewegung sowie bei Erkrankungen, die eine erleichterte Defäkation erfordern. [...]
Prucaloprid A06AX05 Resolor®	Resolor ist für die symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen bestimmt, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.
Escherichia coli A07EF01 Mutaflor®	[...] chronische Obstipation.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen. Stand: Juli 2017

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Systematische Recherche:	7
Indikation für die Recherche von Naldemedine:	8
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	9
Systematische Reviews	11
Leitlinien	16
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	24
Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 12.07.2017	24
SR, HTAs in Medline (PubMed) am 12.07.2017	24
Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.07.2017	25
Literatur:	26

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation opioid induzierte Obstipation durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.07.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 406 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 11 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation für die Recherche von Naldemedine:

Naldemedine wird eingesetzt zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BM	Bowel Movement
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MNTX	Methylnaltrexon
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OIC	Opioid induced constipation
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
RCT	Randomized Controlled Trial
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

Es liegen keine relevanten IQWiG Berichte / G-BA Beschlüsse vor.

Cochrane Reviews

Candy B et al., 2015 [2]. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care.	1. Fragestellung To determine the effectiveness and differential efficacy of laxatives used to manage constipation in people receiving palliative care.
	2. Methodik Population: Adult participants receiving palliative care who were given a laxative, either as a prophylactic or because they were constipated Intervention: all laxatives Komparator: placebo, usual care, another active intervention Endpunkte: relief of constipation (e.g. laxation response, relief of symptoms related to constipation, quality of life, need for additional laxatives, acceptability/ tolerability) and adverse effects Studientyp: RCT Suchzeitraum: bis September 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 Studien/ n=370 Patienten
	3. Ergebnisdarstellung All trials under-reported key design features. Much of the information from the studies was of an unclear risk of bias. <u>Co-danthramer plus poloxamer versus senna plus lactulose (N=51/K=1):</u> 17 participants receiving 80 mg or more of a strong opioid analgesia (either diamorphine or morphine) "had a significantly higher stool frequency when taking lactulose plus senna than while receiving co-danthramer, P < 0.01". For participants' assessments of bowel function, they reported no

statistical difference between laxatives.

Magnesium hydroxide plus liquid paraffin versus senna plus lactulose (N=118 / K=1):

No difference was reported in laxation response between the crossover groups

Significantly greater proportion of participants needed rescue laxatives while taking senna plus lactulose compared with magnesium hydroxide plus liquid paraffin

Misrakasneham versus senna (N=36 / K=1):

No statistical difference between the misrakasneham and the senna groups in satisfactory bowel movements

Senna versus lactulose (N=75 / K=1):

No statistical difference between the senna and the lactulose groups in laxation response, in defecation-free periods and in the mean number of defecation days

No statistical difference in the general state of health of the participants between the trial arms.

Docusate plus senna versus placebo plus senna (N=74 / K=1):

No statistical difference in laxation [and constipation associated symptoms] between docusate plus senna and placebo plus senna

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The review cannot provide any information on what may be the optimal laxative management for constipation in people receiving palliative care.

Systematische Reviews

<p>Siemens W et al., 2015 [11].</p> <p>Advances in pharmacotherapy for opioid-induced constipation -- a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Efficacy and safety of drugs with adult opioid-induced constipation</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with opioid-induced constipation Intervention: Pharmacological interventions Komparator: Placebo, other drug, same drug with other dosage Endpunkte: Objektive Endpunkte: Bowel movement (BM) frequency, BM within 4 hours, time to first BM Studientyp: RCT</p> <p>Suchzeitraum: bis August 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 Studien (14 für Metaanalyse) / Keine Angaben zur Fallzahl</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Methylnaltrexon (MNTX) (N=1760 / K=7): Für alle Endpunkte mit MNTX signifikant größerer Effekt als mit Placebo</p> <p>Alvimopan (N=1525 / K=3): Bowel movement frequency mit Alvimopan signifikant größerer Effekt als mit Placebo</p> <p>Naloxegol (N=1545 / K=3): Bowel movement frequency, time to first bowel movement mit Naloxegol signifikant größerer Effekt als mit Placebo</p> <p>Lubiproston (N=877 / K=2): Für alle Endpunkte mit Lubiproston signifikant größerer Effekt als mit Placebo</p> <p>CB-5954 (N=131 / K=1): Bowel movement frequency mit CB-5954 signifikant größerer Effekt als mit Placebo</p> <p>Prucaloprid (N=196 / K=1): Bowel movement frequency mit Prucaloprid zeigt nur zu einzelnen Messzeitpunkten einen signifikant größeren Effekt als Placebo</p>

	<p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren With respect to the selected OOMs, every drug was effective to some extent.</p> <p>BM frequency measures varied between the RCTs and hindered comparisons.</p> <p>Anmerkungen FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Primärstudien • Einschluss von Dosisfindungs-Studien • Einschluss von Studien, die nur als Abstract publiziert wurden • Teilweise keine Angabe von P-Werten • Kein Patienten-berichteten Endpunkte • Nur grobe Darstellung der Methoden und Ergebnisse der Metaanalyse (keine Begründung für Ausschluss von Studien, keine Angaben zur Heterogenität, keine Forest Plots)
--	---

<p>Bader S et al., 2012 [1].</p> <p>Is the pharmacological treatment of constipation in palliative care evidence based? a systematic literature review</p>	<p>1. Fragestellung Zur Untersuchung der Evidenz klinisch etablierter Therapien zur medikamentösen Behandlung der Obstipation bei palliativmedizinischen Patienten.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit Obstipation in palliativer Situation Intervention: Opioid-Antagonisten und Laxanzien Komparator: Placebo Endpunkte: Stuhlhäufigkeit</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 kontrollierte Studien / (n=k.A.)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p>

Patienten in einer Palliativsituation

Methylnaltrexon (MNTX) versus placebo:

- in *Studien* statistisch ausreichend belegt, dass die s.c.-Applikation bei etwa 50% aller Patienten in palliativmedizinischer Betreuung mit opioidinduzierter Obstipation, die unter konventioneller Therapie über 2 Tage keinen Stuhlgang hatten, innerhalb weniger Stunden eine Darmentleerung auslöst.
- *Keine* Studie verglich jedoch die Anwendung von MNTX mit einer Optimierung der „konservativen“ Laxanzientherapie.
- im Hinblick auf die häufig komplexe Pathophysiologie der *Obstipation* bei multimorbiden Patienten in palliativer Situation, z. B. bei Patienten mit abdominalem Tumorbefall, ist es wichtig anzumerken, dass für Patienten mit dem Risiko einer Darmperforation eine strenge Kontraindikation für die Verwendung von MNTX besteht (Evidenz: ↑↑)

Naloxon versus placebo:

- *Studienlage* für Naloxon zur Therapie der opioidbedingten Obstipation im palliativen Bereich ist deutlich schlechter.
- Wirksamkeit der Substanz ist statistisch durch eine kleine *randomisierte*, placebokontrollierte Studie an Patienten in einer Palliativeinrichtung und eine methodisch gut durchgeführte randomisierte, placebokontrollierte Studie an ambulanten Tumorkranken belegt.
- Eine in der ersten Studie festgestellte Dosis-Wirkungs-Assoziation bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen unterstreicht die Aussage dieser Studie.
- Diese Ergebnisse sind jedoch auf schwerer kranke Patienten in palliativem Setting mit multiplen zusätzlichen Ursachen der Obstipation nur eingeschränkt übertragbar.
- Hinzu kommt, dass diese Kombination nur p.o. gegeben werden kann, was ihre Verwendung gerade in der Palliativmedizin limitiert (Evidenz: ↑).
- Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Substanzen (Naloxon, Senna, Lactulose, Codanthramer, ein Ayurvedapräparat (Misrakasneham), Magnesiumhydroxid, flüssiges Paraffin, Natriumpicosulfat und Docusat) in Wirkung und Nebenwirkungen (Aussage beruht auf 6 kontrollierten Studien, deren Aussagekraft aufgrund einer geringen Patientenzahl oder Einschränkungen in Studiendesign und -durchführung stark limitiert ist)

Opioid-induzierte Obstipation bei Tumor-bedingten bzw. nicht Tumor-bedingten Schmerzen

geringen Vorteil bezüglich der Wirksamkeit von PEG und Natriumpicosulfat gegenüber Lactulose sowie eine etwas bessere

	<p>Verträglichkeit von PEG gegenüber Natriumpicosulfat.</p>
<p>Ford AC et al., 2013: [6]. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Treatment of Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-Analysis.</p>	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren Lediglich für MNTX und Naloxon bei opiatinduzierter Obstipation für Patienten ohne Risiko für eine Darmperforation bestätigen Studien ausreichender Qualität die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten in palliativer Situation. Die Studienlage für herkömmliche Laxanzien bestätigt die relativ gute Verträglichkeit von Lactulose, PEG, Senna, Natriumpicosulfat und Natriumdocusat in diesem Patientenkollektiv. Zur Wirksamkeit bezüglich der einzelnen Substanzen ist aber auf der Basis dieser Studien keine Aussage zu treffen, was eine Wirksamkeit theoretisch nicht ausschließt, aber eben auch nicht belegt.</p> <p>5. Fragestellung There has been no definitive synthesis of the evidence for any benefit of available pharmacological therapies in opioid-induced constipation (OIC). We conducted a systematic review and meta-analysis to address this deficit.</p> <p>6. Methodik Population: Adults (> 90 % of participants aged > 16 years) receiving opioid or opiate drugs. Intervention: Methylnaltrexone, naloxone, alvimopan, prucalopride (or other 5-HT receptor agonists / antagonists), lubiprostone, or linaclotide,) with each other, or placebo Komparator: Placebo oder eines der eine der o.g. Medikamente Endpunkte: Primary: Efficacy of pharmacological therapies, compared with each other or with placebo; secondary: adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1950 bis 12/2012 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 kontrollierte Studien / (n=4,101)</p> <p>7. Ergebnisdarstellung <i>Methylnaltrexone vs. placebo (six RCTs, 1,610 patients):</i> - RR = 0.66; 95 % CI 0.54 – 0.84 <i>Naloxone vs. placebo (four trials, 798 patients):</i> - RR = 0.64; 95 % CI 0.56 – 0.72 <i>Alvimopan vs. placebo (four RCTs, 1,693 patients):</i> - RR = 0.71; 95 % CI 0.65 – 0.78 ➔ These were superior to placebo for the treatment of OIC (RR of failure to respond to therapy = 0.69; 95 % CI 0.63 – 0.75).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Total numbers of adverse events, diarrhea, and abdominal pain were significantly commoner when data from all RCTs were pooled. - Only one trial of prucalopride was identified, with a nonsignificant trend toward higher responder rates with active therapy - Two RCTs of lubiprostone were found, with significantly higher responder rates with lubiprostone in both, but reporting of data precluded meta-analysis.
	<p>8. Anmerkungen/Fazit der Autoren μ-Opioid receptor antagonists are safe and effective for the treatment of OIC. More data are required before the role of prucalopride or lubiprostone in the treatment of OIC are clear.</p>

Leitlinien

<p>Manchikanti L et al., 2017 [8].</p> <p>Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines</p>	<p>Leitlinie der American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP)</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche, formale Bewertung von Evidenz / Empfehlungsgraden,</p> <p>Suchzeitraum: bis unklar (aber Update der Leitlinie aus 2012)</p> <p>Level of Evidence (LoE):</p> <p>Level I Strong Evidence obtained from multiple relevant high quality randomized controlled trials for effectiveness or Evidence obtained from multiple relevant high quality observational studies or large case series for assessment of preventive measures, adverse consequences, effectiveness of other measures</p> <p>Level II Moderate Evidence obtained from at least one relevant high quality randomized controlled trial or multiple relevant moderate or low quality randomized controlled trials or Evidence obtained from at least 2 high quality relevant observational studies or large case series for assessment of preventive measures, adverse consequences, and effectiveness of other measures.</p> <p>Level III Fair Evidence obtained from at least one relevant high quality nonrandomized trial or observational study with multiple moderate or low quality observational studies or At least one high quality high quality relevant observational studies or large case series for assessment of preventive measures, adverse consequences, effectiveness of other measures.</p> <p>Level IV Limited Evidence obtained from multiple moderate or low quality relevant observational studies or Evidence obtained from moderate quality observational studies or large case series for assessment of preventive measures, adverse consequences, and effectiveness of other measures.</p> <p>Level V Consensus based Opinion or consensus of large group of clinicians and/or scientists for effectiveness as well as to assess preventive measures, adverse consequences, effectiveness of other measures.</p>

	<p>Grades of Recommendation (GoR):</p> <p>Strong There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) strong evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, with no or minor exceptions; c) minor or no concerns about study quality; and/or d) the extent the panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.</p> <p>Moderate There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on: a) good evidence for a true net effect (e.g. benefits exceed harms); b) consistent results, with minor and/or few exceptions; c) minor and/or few concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.</p> <p>Weak There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on: a) limited evidence for a true net effect (e.g., benefits exceed harms); b) consistent results, but with important exceptions; c) concerns about study quality; and/or d) the extent of panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.</p>
	<p>Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multiple publications have evaluated opioid antagonists in the prevention or treatment of opioid-induced bowel dysfunction, but the evidence is insufficient to recommend such antagonists to prevent bowel dysfunction (Kein Evidenzgrad/ Empfehlungsgrad angegeben)
<p>Müller-Lissner S et al., 2016 [9]. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical</p>	<p>Leitlinie (keine Anbindung an Fachgesellschaft)</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematische Literaturrecherche, formale Bewertung von Evidenz / Empfehlungsgraden (aber keine detaillierte Beschreibung);</p>

<p>Guideline</p>	<p>gesponsert von Mundipharma International</p> <p>Suchzeitraum: bis September 2014</p> <p>Level of Evidence (LoE): nach dem <i>Strength of recommendation taxonomy (SORT) system</i> (high/ moderate / low)</p> <p>Grades of Recommendation (GoR): Strong or Weak</p>
	<p>Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The Choice of a Laxative to Treat Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction Depends on the Perceived Efficacy and the Preference of the Patient; Indirect Evidence Favors Bisacodyl, Sodium Picosulfate, Macrogol (Polyethelene Glycol), and Sennosides as First Choice (LoE: kein Konsens / GoR: kein Konsens) • Peripherally Acting μ-Opioid Receptor Antagonists Effectively Reduce OIC (LoE: strong / GoR: strong) • In Patients with Chronic Cancer or Noncancer Pain, Prolonged-Release Naloxone/Oxycodone Combination Effectively Reduces OIC While Maintaining Equal Analgesia to Prolonged-Release Oxycodone Alone (LoE: strong / GoR: strong) • Oral Naloxegol Is Effective and Safe in Reducing OIC in Patients with Chronic Pain (LoE: strong / GoR: kein Konsens) • Methylnaltrexone Injections Can Effectively Relieve OIC in Patients with Postoperative Cancer and Noncancer Chronic Pain. However, concerns regarding reversal of analgesia and intestinal perforation in relation to its post-operative use have been raised (LoE: strong / GoR: strong) • Both Laxatives and Opioid Antagonists for OIC Have Benefits on QoL (LoE: kein Konsens / GoR: strong)

<p>Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2015 [7].</p> <p>Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung</p>	<p>Leitlinie unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: S3 Leitlinie, systematische Literaturrecherche, formale Bewertung von Evidenz / Empfehlungsgraden nach SIGN und AWMF</p> <p>Suchzeitraum: bis Oktober/ November 2011</p> <p>Level of Evidence (LoE):</p> <p>1++ Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</p> <p>1+ Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</p> <p>1- Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)</p> <p>2++ Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist</p> <p>2+ Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist</p> <p>2- Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist</p> <p>3 Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien</p> <p>4 Expertenmeinung</p> <p>Grade of Recommendation (GoR):</p> <p>A Starke Empfehlung: „soll“ B Empfehlung: „sollte“ 0 Empfehlung offen: „kann“</p>
---	---

	<p>Empfehlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laxantien zur Behandlung oder Vorbeugung von opioidbedingter Obstipation <i>sollen</i> routinemäßig verordnet werden. (Empfehlungsgrad A, LoE 1+) • Es gibt keine Evidenz, nach der ein Laxans gegenüber anderen zu bevorzugen ist. (Evidenzbasiertes Statement, LoE1+) • Bei opioidbedingter therapieresistenter Obstipation <i>kann</i> eine Kombination aus Laxantien mit unterschiedlichem Wirkmechanismus eingesetzt werden. (Empfehlungsgrad 0, LoE 1+) • Bei einer opioidbedingten Obstipation <i>soll</i> eine subkutane Methylnaltrexon-Injektion in Betracht gezogen werden, wenn herkömmliche Laxantien nicht ausreichend wirken. (Empfehlungsgrad A, LoE 1+) 														
<p>Deutsche Schmerzgesellschaft, 2014 [4,5].</p> <p>Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). Langfassung. Stand Januar 2015. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 145/003. (Inkl. Leitlinienreport)</p>	<p>Leitlinie unter Federführung der Deutschen Schmerzgesellschaft</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: S3 Leitlinie, systematische Literaturrecherche, formale Bewertung von Evidenz / Empfehlungsgraden nach Oxford Center of Evidence-Based-Medicine und AWMF</p> <p>Suchzeitraum: bis Oktober 2013</p> <p>Level of Evidence (LoE):</p> <table border="1" data-bbox="531 1592 1358 1998"> <thead> <tr> <th>Level</th> <th>Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1a</td> <td>Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs))</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)</td> </tr> <tr> <td>1c</td> <td>Alle oder keiner</td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td>SR (mit Homogenität^a) der Kohortenstudien</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Einzelne Kohortenstudie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. <80% Nachbeobachtungsraten)</td> </tr> <tr> <td>2c</td> <td>Ergebnisforschung; ökologische Studien</td> </tr> </tbody> </table>	Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen	1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs))	1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)	1c	Alle oder keiner	2a	SR (mit Homogenität ^a) der Kohortenstudien	2b	Einzelne Kohortenstudie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. <80% Nachbeobachtungsraten)	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien
Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/Nebenwirkungen														
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs))														
1b	Einzelne RCT (mit engem Konfidenzintervall)														
1c	Alle oder keiner														
2a	SR (mit Homogenität ^a) der Kohortenstudien														
2b	Einzelne Kohortenstudie (eingeschlossen RCT mit schlechter Qualität; z. B. <80% Nachbeobachtungsraten)														
2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien														

3a	SR (mit Homogenität ^a) von Fall-Kontroll-Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll-Studie
4	Fallserie (und qualitativ schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien) ^e
5	Expertenmeinung ohnekritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder Grundprinzipien

Grade of Recommendation (GoR):

Empfehlungsgrad	Formulierung	Bedeutung	Symbol
Starke positive Empfehlung	„Soll“	Die meisten Patienten sollen die Therapie erhalten.	↑↑
Positive Empfehlung	„Sollte“	Die Mehrheit der Patienten soll die Behandlung erhalten. Aufgrund medizinischer Gründe und/oder Patientenpräferenzen erhalten viele Patienten die Therapie nicht.	↑
Offen	„Kann angewendet werden“	Datenlage unsicher. Einige Patienten können die Therapie erhalten.	↔
KKP (klinischer Konsenspunkt)	„Standard in der Behandlung“	Empfohlen als gute klinische Praxis im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe als ein Standard der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist	KKP
Negative Empfehlung	„Sollte nicht“	Die Mehrheit der Patienten sollte die Intervention nicht erhalten.	↓
Starke negative Empfehlung	„Soll nicht“	Die meisten Patienten sollen die Intervention nicht erhalten.	↓↓

Empfehlungen:

- Differenzialindikation von opioidhaltigen Analgetika:
Bei der Auswahl eines opioidhaltigen Analgetikums und seiner Applikation sollen Begleiterkrankungen des Patienten, Kontraindikationen für transdermale Systeme oder eine orale Einnahme, das Nebenwirkungsprofil des opioidhaltigen Analgetikums sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.
(Klinischer Konsenspunkt, starker Konsens)
- Behandlung von Obstipation:
Die Behandlung von Obstipation mit Laxanzien sollte bei den meisten Patienten prophylaktisch begonnen werden. Bei vielen Patienten kann während der gesamten Therapiedauer mit opioidhaltigen Analgetika die Gabe von Laxanzien erforderlich sein.
(Klinischer Konsenspunkt, starker Konsens)

<p>National Collaborating Centre for Cancer (NCCC), 2012 [10].</p> <p>Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. Full Guideline. Stand Mai 2012; Update August 2016</p>	<p>Leitlinie der NCCC</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: This guideline was developed following the NICE short clinical guideline process. This document includes all the recommendations, details of how they were developed and summaries of the evidence they were based on.</p> <p>Suchzeitraum: 1950-2011</p> <p>LoE: k.A.</p> <p>GoR: k.A.</p> <hr/> <p>Empfehlungen:</p> <p><i>Patienten in einer Palliativsituation</i></p> <p><i>a) Adults (18 years and older) with advanced and progressive disease, who require strong opioids for pain control.</i></p> <p><i>b) No patient subgroups have been identified as needing specific consideration.</i></p> <p>Evidence statements:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>No evidence was identified on the effectiveness of laxative treatment with or without opioid switching in patients experiencing constipation as a side effect of strong opioid treatment.</i> <p><i>Recommendations:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Inform patients that constipation affects nearly all patients receiving strong opioid treatment. - Prescribe laxative treatment (to be taken regularly at an effective dose) for all patients initiating strong opioids. - Inform patients that treatment for constipation takes time to work and adherence is important. - Optimise laxative treatment for the management of constipation before considering switching strong opioids.
<p>Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenerologie und Mortalität (DGNM),</p>	<p>Leitlinie unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</p> <p>S2k-Leitlinie</p>

Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS), 2012 [3].

Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. (sk2)

Stand: Februar 2013.
AWMF-
Registriernummer:
021/019

Methodik

Grundlage der Leitlinie: Die DGNM hat 2011 gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) die S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom herausgegeben. Die im Rahmen der dort durchgeführten systematischen Literatursuche diente als Basis für diese Leitlinie.

Suchzeitraum: k.A.

Empfehlungsstärken:

Empfehlungsstärke	Formulierung	Bedeutung für Ärzte	Bedeutung für Patienten	Symbol
stark positiv	„soll“	Die meisten Patienten sollten die empfohlene Intervention erhalten „Definitely Do it“	Nahezu alle Patienten würden sich für die empfohlene Intervention entscheiden und nur eine kleine Minderheit nicht	↑↑↑
abgeschwächt positiv	„sollte“ oder „kann“	Unterschiedliche Entscheidungen sind bei verschiedenen Patienten angemessen, die von der Situation des Patienten abhängen, aber auch von persönlichen Vorstellungen und Präferenzen „Probably Do it“	Eine Mehrzahl der Patienten (>50%) würde sich für die Intervention entscheiden, aber viele auch nicht	↑
abgeschwächt negativ	„sollte eher nicht“	„Probably don't do it“	Eine Mehrzahl der Patienten (>50%) würde sich gegen die Intervention entscheiden, aber viele auch nicht.	↓
stark negativ	„soll nicht“	„Definitely don't do it“	Nahezu alle Patienten würden sich gegen die Intervention entscheiden und nur eine kleine Minderheit nicht	↓↓↓
unklar	„keine Empfehlung“ sollte eine begründete Ausnahme bleiben. In der klinischen Praxis muss oft trotz fehlender Daten dennoch eine Entscheidung getroffen werden.			↔

Konsensusstärken:

starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 – 95% der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 – 75% der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von weniger als 50% der Teilnehmer

Empfehlungen:

- Periphere Opiatantagonisten können bei Opiat-induzierter Obstipation eingesetzt werden.

(Starker Konsens)

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 12.07.2017

#	Suchfrage
#1	opioid*:ti,ab,kw and induced:ti,ab,kw and bowel:ti,ab,kw and dysfunction:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2	opioid*:ti,ab,kw and induced*:ti,ab,kw and constipation*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	MeSH descriptor: [Constipation] explode all trees
#4	constipation*:ti or obstipation*:ti or dyschezia*:ti or "colonic inertia":ti (Word variations have been searched)
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	constipation*:ti,ab,kw or obstipation*:ti,ab,kw or dyschezia*:ti,ab,kw or "colonic inertia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	MeSH descriptor: [Opioid-Related Disorders] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees
#9	opioid*:ti,ab,kw
#10	opiat*:ti,ab,kw
#11	#7 or #8 or #9 or #10
#12	#11 and #6
#13	#12 or #5
#14	#13 Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 12.07.2017

#	Suchfrage
#1	Search (((opioid*[Title/Abstract]) AND induced[Title/Abstract]) AND bowel[Title/Abstract]) AND dysfunction[Title/Abstract])
#2	Search (((opioid*[Title/Abstract]) AND induced[Title/Abstract]) AND constipation*[Title/Abstract]))
#3	Search "constipation"[MeSH Terms]
#4	Search (((constipation*[Title]) OR obstipation*[Title]) OR dyschezia[Title]) OR "colonic inertia"[Title])
#5	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4)
#6	Search (((constipation*[Title/Abstract]) OR obstipation*[Title/Abstract]) OR dyschezia*[Title/Abstract]) OR "colonic inertia"[Title/Abstract])
#7	Search "opioid related disorders"[MeSH Terms]
#8	Search "analgesics, opioid"[MeSH Terms]
#9	Search (opioid*[Title/Abstract]) OR opiat*[Title/Abstract]
#10	Search (#7 OR #8 OR #9)
#11	Search (#10 AND #6)
#12	Search (#11 OR #5)
#13	Search ((#12) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR

	Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))))) Filters: Publication date from 2012/07/01 to 2017/07/11
#14	Search (#13 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])
#15	Search (#14 NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])))
#16	Search (#15 NOT retracted publication[ptyp])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.07.2017

#	Suchfrage
#1	Search (((opioid*[Title/Abstract] AND bowel[Title/Abstract] AND dysfunction[Title/Abstract])
#2	Search (((opioid*[Title/Abstract] AND constipation*[Title/Abstract]))
#3	Search "constipation"[MeSH Terms]
#4	Search (((constipation*[Title/Abstract] OR obstipation*[Title/Abstract] OR dyschezia*[Title/Abstract] OR "colonic inertia"[Title/Abstract])
#5	Search "analgesics, opioid/adverse effects"[MeSH Terms]
#6	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	Search ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title]))
#8	Search (#6 AND #7)
#9	Search (#6 AND #7) Filters: Publication date from 2012/07/01 to 2017/07/12

Literatur:

- 1. **Bader S, Weber M, Becker G.** Ist die pharmakologische Therapie der Obstipation in der Palliativmedizin evidenzbasiert? Eine systematische Literaturübersicht. Schmerz 2012;26(5):568-586.
- 2. **Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P.** Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(5):Cd003448. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003448.pub4/epdf>.
- 3. **Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM), Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie [online]. Registernummer 021 - 019. 28.02.2013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF); 2013. [Zugriff: 12.07.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-019I_S2k_Chronische_Obstipation_2013-06_01.pdf.
- 4. **Deutsche Schmerzgesellschaft.** Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS" [online]. Registernummer 145 - 003. 01/2015 (Überarbeitung). Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF); 2014. [Zugriff: 26.07.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003I_S3_LONTS_2015-01.pdf.
- 5. **Deutsche Schmerzgesellschaft.** Methodenreport der S3 Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS"“ [online]. Registernummer 145 - 003. 09/2014. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF); 2014. [Zugriff: 26.07.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003m_S3_LONTS_2014-09.pdf.
- 6. **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(10):1566-1574.
- 7. **Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH).** Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 1.1, 2015 [online]. Registernummer 128 - 001OL. Berlin (GER): AWMF; 2015. [Zugriff: 12.07.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLI_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf.
- 8. **Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin K, Trescot AM, et al.** Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. Pain Physician 2017;20(2S):S3-S92.
- 9. **Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, et al.** Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. Pain Med 2016 [Epub ahead of print].

- 10. **National Collaborating Centre for Cancer (NCCC)**. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults [online]. August 2016 London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2012. [Zugriff: 12.07.2017]. (Clinical guideline; Band 140). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg140/evidence/full-guideline-pdf-186485297>.
- 11. **Siemens W, Gaertner J, Becker G**. Advances in pharmacotherapy for opioid-induced constipation - a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(4):515-532.