

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Naldemedin D-512

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 Gemeinsa-

men 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 Screeding-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 Screeding hatten, weiterführen. Im Prinzip ist die COMPOSE-3-Studie als Versorgungsstudie, als Studie des klinischen All-

tags 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 durch-

probiert 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 Laxanstherapie 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 Patientin-

nen 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 spricht: 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 angeklungen, 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 Nal-

demedin-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 Führungsstrichen – 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 Schlussstatement 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. – Vielen Dank.

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