

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Naldemedin (Rizmoic<sup>®</sup>)*

Hexal AG

**Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 07.04.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Eigene Tabellen</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	18
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	33

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	14
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32

**Eigene Tabellen**

Tabelle 1-A: Übersicht der Ergebnisse des medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol..... 23

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGA	American Gastroenterological Association (feststehender Begriff)
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BM	Darmentleerung (Bowel Movement)
BMI	Body-Mass Index (feststehender Begriff)
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
COWS	Clinical Opiate Withdrawal Scale (feststehender Begriff)
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A
d. h.	das heißt
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
ENS	Enterisches Nervensystem
ESMO	European Society for Medical Oncology (feststehender Begriff)
GIT	Gastrointestinaltrakt
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
inkl.	inklusive
KI	Konfidenzintervall
MACE	Schwere kardiale Komplikationen (Major Adverse Cardiac Events)
MASCC	Multinationale Vereinigung für unterstützende Pflege bei Krebserkrankungen (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed model for Repeated Measures)
µg	Mikrogramm
NRS	Numerische Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

OIC	Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation)
PAC-QOL	Patienten Fragebogen zur Messung der obstipationsspezifischen Symptome (Patient Assessment of Constipation Quality of Life)
PAC-SYM	Patienten Fragebogen zur Messung der obstipationsspezifischen Lebensqualität (Patient Assessment of Constipation Symptoms)
PAMORA	Peripher wirkender $\mu$ -Opioidrezeptor-Antagonist (peripherally acting $\mu$ -opioid receptor antagonist)
PEG	Polyethylenglykol
P-gp	Permeabilitäts-Glykoprotein (Multidrug-Resistance-Protein 1)
PT	bevorzugte Bezeichnung (preferred term)
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SOWS	Subjective Opiate Withdrawal Scale (feststehender Begriff)
ST	Standardtherapie
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Severe Adverse Event)
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Hexal AG
<b>Anschrift:</b>	Industriestraße 25 83607 Holzkirchen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Shionogi B.V.
<b>Anschrift:</b>	Kingsfordweg 151 1043GR Amsterdam Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Naldemedin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Rizmoic®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A06AH05</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Naldemedin (Rizmoic®) gehört zu den peripher wirksamen  $\mu$ -Opioidrezeptor-Antagonisten (peripherally-acting  $\mu$ -opioid receptor antagonists, PAMORA), die zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (opioid-induced constipation, OIC) bei erwachsenen Patienten indiziert sind. *(Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in dem Text auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung verzichtet. Verwendet wird die männliche Bezeichnung, wobei sämtliche Bezeichnungen für alle Geschlechter gelten.)*

Die OIC ist die häufigste Nebenwirkung einer Opioidtherapie. Gemäß Rom-IV-Kriterien wird die OIC als „Veränderung bzgl. Stuhlfrequenz und/oder Stuhlverhalten definiert, die in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer Opioidbehandlung, der Erhöhung der Opioiddosis, dem Wechsel des Opioidwirkstoffes oder jeglicher sonstigen Änderung einer bereits bestehenden Opioidbehandlung auftritt“. Die normale Darmfunktion erfordert die Koordination von Motilität, Flüssigkeitssekretion und Defäkationsreflexen. Opioide stören diese normalen Prozesse im gesamten Magen-Darm-System. Das resultierende Syndrom, die Opioid-induzierte Darmdysfunktion (opioid-induced bowel dysfunction, OIBD), geht mit Symptomen wie Obstipation, Schmerzen, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen einher. OIC ist die häufigste und schwerwiegendste Manifestation von OIBD 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Die bisher in Deutschland verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten umfassen zwei weitere PAMORA, Naloxegol und Methylnaltrexon, sowie Laxantien. Die wichtigsten Vorteile von PAMORA gegenüber Laxantien liegen in der kausalen Wirkweise von PAMORA und der Tatsache, dass für Laxantien keine medizinisch-wissenschaftliche Evidenz bezüglich der Wirksamkeit bei OIC besteht und sie keine explizite Zulassung für die Indikation OIC besitzen. Die aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien empfehlen einen frühzeitigen Einsatz von PAMORA in der Zweitlinientherapie.

Die drei in Deutschland zugelassenen PAMORA Naldemedin, Naloxegol und Methylnaltrexon zeigen ähnliche Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile bei der Behandlung von erwachsenen Patienten. PAMORA führen im enterischen Nervensystem (ENS) durch die Antagonisierung der Opioidbindung an  $\mu$ -Opioidrezeptoren zu einer Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der gastrointestinalen Motilität und Sekretion, ohne eine Beeinträchtigung der analgetischen Opioidwirkung im Zentralnervensystem (ZNS) zu induzieren, und wirken somit kausal.

Naldemedin besitzt eine hohe Bindungsaffinität auch an die  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren. Da molekularphysiologisch alle drei Opioidrezeptoren einen Effekt auf die Obstipation haben, sollte eine höhere Affinität zu den drei Opioidrezeptoren zu einer höheren Wirksamkeit führen. Für  $\delta$ -Opioidrezeptor-Antagonisten wird zusätzlich eine Verringerung von Opioid-induzierter Übelkeit und Erbrechen berichtet, weshalb ein dualer  $\mu$ - und  $\delta$ -Opioidrezeptor-Antagonist vorteilhaft für die Linderung bestimmter Nebenwirkungen sein kann.

Neben den klinischen Eigenschaften weist Naldemedin (Rizmoic<sup>®</sup>) folgende Produktvorteile auf:

- Rizmoic<sup>®</sup> kann bei Patienten angewendet werden, die ein opioidhaltiges Arzneimittel zur Behandlung tumorbedingter Schmerzen oder chronischer nichttumorbedingter Schmerzen anwenden, nachdem sie zuvor mit einem Abführmittel behandelt wurden. Für alle Patienten gemäß Zulassung existiert klinische Evidenz aus den Studien COMPOSE 1–5 (V9231, V9232, V9235, V9222 und V9236).
- Das Studienprogramm von Naldemedin ist in der Wirkstoffklasse der PAMORA das umfangreichste. Es umfasst auch Langzeitsicherheitsstudien u.a. mit Langzeitdaten zu Sicherheit und Verträglichkeit über 52 Wochen bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen sowie Studien bei Patienten mit tumorbedingten Schmerzen.
- Ein Vorteil bei der Anwendung von Rizmoic<sup>®</sup> ist, dass es 1x täglich als orale Tablette unabhängig von Mahlzeiten und zu jeder beliebigen Tageszeit eingenommen werden kann, während bei der Anwendung von Naloxegol (Moventig<sup>®</sup>) empfohlen wird, es auf

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit am Tag oder 2 Stunden nach der ersten Mahlzeit am Tag einzunehmen.

- Während Rizmoic<sup>®</sup> als orale Tablette eingenommen wird, muss Methylnaltrexon (Relistor<sup>®</sup>) als subkutane Injektion appliziert werden. Bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Palliativbehandlung) muss Methylnaltrexon (Relistor<sup>®</sup>) darüber hinaus körperlsgewichtsadaptiert dosiert werden.
- Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ist unter Rizmoic<sup>®</sup> keine Dosisanpassung notwendig, lediglich eine klinische Überwachung bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion ist indiziert. Unter Methylnaltrexon (Relistor<sup>®</sup>) sollte die Dosis bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung dagegen angepasst werden. Unter Naloxegol (Moventig<sup>®</sup>) beträgt die Anfangsdosis bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz 12,5 mg statt 25 mg 1x täglich. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen werden. Für den Arzt bedeutet dieser Therapiewechsel zusätzlichen Aufwand.
- Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion ist unter Rizmoic<sup>®</sup> ebenfalls keine Dosisanpassung notwendig. Der Einsatz von Rizmoic<sup>®</sup> bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wird nicht empfohlen. Bei Methylnaltrexon und Naloxegol gibt die Fachinformation die entsprechende Einschränkung ebenfalls vor.
- Bei Patienten mit Einnahme von moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist unter Rizmoic<sup>®</sup> ebenfalls keine Dosisanpassung notwendig, die Patienten müssen jedoch bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden. Unter Moventig<sup>®</sup> (Naloxegol) beträgt die Anfangsdosis bei Patienten, die moderate CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, 12,5 mg statt 25 mg 1x täglich. Die Dosis kann auf 25 mg erhöht werden, wenn 12,5 mg vom Patienten gut vertragen werden. Für den Arzt bedeutet dieser Therapiewechsel zusätzlichen Aufwand.
- Rizmoic<sup>®</sup> kann mit oder ohne Laxantien angewendet werden.
- Für die Behandlung mit Rizmoic<sup>®</sup> muss kein unzureichendes Ansprechen auf Laxantien vorliegen. Die Behandlungsmöglichkeit mit Methylnaltrexon (Relistor<sup>®</sup>) und Naloxegol (Moventig<sup>®</sup>) ist dagegen laut Fachinformation eingeschränkt, indem ein unzureichendes Ansprechen auf Laxantien für den fachinformationsgerechten Einsatz vorliegen muss.
- Eine Tablette Rizmoic<sup>®</sup> 200 µg ist mit ihrer runden Struktur und einem Durchmesser von 6,5 mm im Vergleich zu der ovalen Moventig<sup>®</sup> Tablette 25 mg (13 x 7 mm) deutlich kleiner.

### Der Wirkmechanismus der drei PAMORA im Detail

**Naldemedin** ist ein Derivat von Naltrexon, einem zu Naloxon strukturell ähnlichen zentralen und peripheren Opioidantagonisten. Naltrexon wurde eine Seitenkette hinzugefügt, die das Molekulargewicht und die polare Oberfläche im Vergleich zur Ausgangssubstanz erhöht und damit die Fähigkeit der Passage durch die Blut-Hirn-Schranke reduziert. Darüber hinaus fungiert Naldemedin als Substrat des Permeabilitäts-Glykoprotein (P-gp)-Efflux-Transporters. Dieser eliminiert aktiv die durch die Blut-Hirn-Schranke penetrierenden Moleküle aus dem ZNS und verhindert auf diese Weise eine mögliche Konzentrierung im ZNS.

Die Fähigkeit von Naldemedin, in das ZNS einzudringen, ist somit verringert und es ist davon auszugehen, dass Naldemedin bei der empfohlenen Dosierung seine antiobstipierenden Wirkungen ausübt, ohne die durch Opioide im ZNS vermittelten analgetischen Wirkungen aufzuheben. Im ENS inhibiert Naldemedin die Opioid-induzierte Verzögerung der Darmpassage und bewirkt auf diese Weise eine Reduzierung der obstipierenden Eigenschaften der Opioide.

**Naloxegol** ist ein Derivat des  $\mu$ -Opioidrezeptor-Antagonisten Naloxon, das mit Polyethylenglykol (PEG) konjugiert wurde. Diese PEGylierung reduziert die passive Permeabilität von Naloxegol und macht die Substanz ergänzend zu einem Substrat des P-gp-Efflux-Transporter. Bedingt durch die reduzierte Permeabilität und den erhöhten Naloxegol-Efflux über die Blut-Hirn-Schranke als P-gp-Substrat, ist die ZNS-Penetration von Naloxegol minimal. Im Arzneimittel liegt der Wirkstoff als oral zu applizierendes Naloxegoloxalat vor.

**Methylnaltrexon** ist ein quartäres Ammonium-Derivat von Naltrexon. Sein aktiver Bestandteil, Methylnaltrexoniumbromid, ist ein selektiver  $\mu$ -Opioidrezeptor-Antagonist im Gastrointestinaltrakt (GIT) mit deutlich geringerer Affinität zu den  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren. In Deutschland ist Methylnaltrexon bisher ausschließlich als subkutane Formulierung verfügbar.

### Die Wirkungsweise von Laxantien im Detail

Laxantien sind gemäß Nr. 1 Anlage I „Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)“ zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie „Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch Gesetz und zugelassene Ausnahmen“ zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit Opiat- sowie Opioidtherapie zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig, obwohl sie keine explizite Zulassung für OIC besitzen. Ziel der Laxantieneinnahme ist es, eine mechanisch erleichterte Defäkation zu erreichen. Durch unterschiedliche Wirkmechanismen wird eine Zunahme des Stuhlvolumens und/oder ein Aufweichen des Stuhls im Darm erzielt, wodurch die Darmperistaltik mechanisch unspezifisch stimuliert und ein Defäkationsreflex erreicht werden soll.

Die DGS Praxisleitlinie weist darauf hin, dass Laxantien bei einigen Patienten indiziert sein können, der Entwicklung von Symptomen einer OIC vorzubeugen, jedoch keinen direkten Einfluss auf die propulsive Motorik des Darms und die Erhöhung der intestinalen Flüssigkeitssekretion haben. Laxantien können die OIC nicht grundsätzlich beseitigen, da dies

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nur mit einem kausalen Therapieansatz, sprich der Antagonisierung der Opioidbindung an die  $\mu$ -Opioidrezeptoren und damit der Beseitigung der  $\mu$ -Opioidrezeptor-vermittelten Effekte auf den Darm erfolgen kann.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.	18.02.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von OIC bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.	<u>Naloxegol</u> oder Methylnaltrexon oder Prucaloprid <sup>c</sup> .
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  c: Prucaloprid wird an dieser Stelle als weitere vom G-BA festgelegte ZVT aufgeführt, im Folgenden aber von der ZVT begründet ausgeschlossen.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der G-BA hat infolge der Positive Opinion des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) in seiner Sitzung am 29.01.2019 im Unterausschuss Arzneimittel mit Schreiben vom 05.02.2019 folgende ZVT festgelegt:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Erwachsenen, die zuvor bereits 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.“*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Seit der Festlegung der ZVT durch den G-BA wurden zwei relevante deutsche Leitlinien veröffentlicht, zum einen die „Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH), und zum anderen die erste OIC spezifische Praxisleitlinie in Deutschland „DGS-Praxisleitlinie Opioidinduzierte Obstipation“ der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin. Darüber hinaus wurden internationale Leitlinien aktualisiert und ein europäisches Konsensuspapier veröffentlicht. Die genannten Leitlinien waren zum Zeitpunkt der Bestimmung der ZVT durch den G-BA nicht verabschiedet und enthalten relevante Therapieempfehlungen für Patienten im Anwendungsgebiet von Naldemedin.

Für Patienten mit OIC, die zuvor bereits 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)*“ keine regelhafte und zweckmäßige Behandlungsoption mehr. Diese Auffassung findet sich sowohl in den beiden neuen deutschen Leitlinien als auch in der klinischen Praxisleitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO), dem Europäischen Konsensuspapier von Farmer et al., der Empfehlung der Multinationalen Vereinigung für unterstützende Pflege bei Krebserkrankungen (Multinational Association for Supportive Care in Cancer, MASCC), den Leitlinien der American Gastroenterological Association (AGA) und in einem systematischen Review von Müller-Lissner et al..

Die gesamte Zielpopulation von Patienten mit OIC, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden und für die ein weiterer therapeutischer Bedarf besteht, sollte mit einem PAMORA behandelt werden. Eine Trennung der Zielpopulation von Naldemedin in zwei Subpopulationen ist nicht mehr zweckmäßig, da sich die Behandlungsempfehlung für die Patienten in den beiden Populationen nicht mehr unterscheidet.

Das zu bewertende Arzneimittel Naldemedin ist ein PAMORA und sollte mit Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse und der gleichen Therapielinie verglichen werden. Die Bewertung einer zulassungs- und leitlinienkonformen Gabe von Naldemedin kann deswegen nur gegenüber einem anderen PAMORA erfolgen. Es stehen zwei in Deutschland zugelassene PAMORA als Vergleichstherapie zur Verfügung: Naloxegol und Methylnaltrexon.

Weder Laxantien noch Prucaloprid erfüllen die Kriterien, welche der G-BA für eine ZVT vorsieht:

Laxantien haben keine explizite Zulassung für OIC. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen den Einsatz von Laxantien als Erstlinientherapie, nicht jedoch als Zweitlinientherapie für Patienten mit OIC. Es gibt keine Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Laxantien im Anwendungsgebiet von Naldemedin belegen. Laxantien gehören nicht zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet von Naldemedin.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Prucaloprid besitzt keine Zulassung für OIC und wird in den Leitlinien entweder als Drittlinientherapie nach PAMORA empfohlen oder wird aufgrund der fehlenden Evidenz nicht zur Behandlung von OIC empfohlen.

Die ZVT für Naldemedin zur Behandlung von OIC bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden, ist aus diesen Gründen für die gesamte Zielpopulation: **Naloxegol oder Methylnaltrexon.**

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### Medizinischer Nutzen

Die Ableitung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt auf Basis der randomisierten kontrollierten Langzeitsicherheitsstudie COMPOSE 3. Die Studie COMPOSE 3 wurde als eine Placebo-kontrollierte Studie konzipiert und beinhaltet einen Vergleich gegenüber einer Therapie, die ein Patientenmanagement der OIC nach den Vorgaben des behandelnden Arztes sowie der entsprechenden lokalen Guidelines erlaubt. In beiden Behandlungsarmen war nicht nur die Weiterführung einer Behandlung mit Laxantien, sondern auch deren Anpassung (Dosierung und Häufigkeit) erlaubt. Die Gabe von Laxantien war während der Behandlungsdauer nicht verboten, musste aber dokumentiert werden. Ebenso war der Gebrauch von Notfallmedikation (wie z.B. Kochsalzeinläufe, Fleets®-Einläufe, Bisacodyl) erlaubt und entsprechend zu dokumentieren. Im Folgenden wird der Placebo-Arm der COMPOSE 3 Studie daher mit Placebo + Standardtherapie (ST) bezeichnet.

Es konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST für Morbidität, insbesondere bei der Häufigkeit der Darmentleerungen, bei obstipationsspezifischen Symptomen gemessen anhand des PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation Symptoms), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen als PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation Quality of Life) sowie bei der Entzugssymptomatik gemessen anhand der SOWS (Subjective Opiate Withdrawal Scale) und COWS (Clinical Opiate Withdrawal Scale) nachgewiesen werden.

### Mortalität

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Mortalität anhand der Todesfälle während der Studiendauer untersucht. Die Erfassung erfolgte im Rahmen der standardisierten Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE). Ergebnisse zu UE, die zum Tod führen, werden nachfolgend unter „Sicherheit und Verträglichkeit“ berichtet.

## ***Morbidität***

### *Häufigkeit der Darmentleerungen (BM, bowel movement)*

Für den Endpunkt Häufigkeit der BM operationalisiert als Steigerung der Stuhlfrequenz zu Woche 52 um mindestens eine BM pro Woche gegenüber dem Ausgangswert (Responderanalyse) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST (55,2% vs. 43,1%) mit einem relativen Risiko (RR) von 1,28 (95%-KI: [1,15; 1,44];  $p < 0,0001$ ). Bei der Analyse der mittleren Änderungen der Häufigkeit der BMs gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM (Mixed model for Repeated Measures) konnte ebenfalls zu jedem der betrachteten Zeitpunkte sowie im durchschnittlichen Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden.

### *PAC-SYM*

Für die Responderanalyse zum Endpunkt PAC-SYM (Verbesserung um -0,6 Punkte zu Woche 52) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST im Gesamtscore (RR = 1,18 [95%-KI: 1,08; 1,29];  $p = 0,0002$ ), in der Abdominaldomäne (RR = 1,13 [95%-KI: 1,03; 1,24];  $p = 0,0146$ ) und in der Stuhldomäne (RR = 1,19 [95%-KI: 1,10; 1,29];  $p < 0,0001$ ). In der Rektaldomäne des PAC-SYM konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST festgestellt werden (RR = 1,10 [95%-KI: 1,00; 1,20];  $p = 0,0523$ ). Bei der Analyse der mittleren Änderungen gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zeigten sich für den PAC-SYM Gesamtscore und für alle Symptom-Domänen zu jedem der betrachteten Zeitpunkte sowie im durchschnittlichen Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST.

## ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

### *PAC-QOL*

Für die Responderanalyse zum Endpunkt PAC-QOL (Verbesserung um -0,5 Punkte zu Woche 52) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST im Gesamtscore (RR = 1,20 [95%-KI: 1,11; 1,29];  $p < 0,0001$ ) und in allen betrachteten Domänen des PAC-QOL: Physisches Unwohlsein (RR = 1,14 [95%-KI: 1,07; 1,22];  $p = 0,0002$ ), Psychisches Unwohlsein (RR = 1,18 [95%-KI: 1,08; 1,29];  $p = 0,0003$ ), Ängste und Sorgen (RR = 1,20 [95%-KI: 1,11; 1,31];  $p < 0,0001$ ) und Zufriedenheit (RR = 1,21 [95%-KI: 1,11; 1,32];  $p < 0,0001$ ). Bei der Analyse der mittleren Änderung gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zeigte sich im PAC-QOL Gesamtscore und in allen QoL-Domänen ebenfalls zu jedem der betrachteten Zeitpunkte sowie im durchschnittlichen Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST.

### ***Sicherheit und Verträglichkeit***

Der Anteil der *Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE)* (68,4% vs. 72,1%) und der Anteil der *Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE (SUE)* (9,7% vs. 11,8%) war im Behandlungsarm Naldemedin + ST jeweils etwas niedriger als im Behandlungsarm Placebo + ST. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind jedoch statistisch nicht signifikant (RR = 0,95 [95%-KI: 0,88; 1,02]; p = 0,1837 bzw. RR = 0,82 [95%-KI: 0,59; 1,13]; p = 0,2623).

Der Anteil der *Patienten mit mindestens einem schweren UE* (11,9% vs. 10,8%) sowie der Anteil der *Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führen* (6,3% vs. 5,8%) waren in beiden Behandlungsarmen annähernd vergleichbar (RR = 1,10 [95%-KI: 0,81; 1,50]; p = 0,6056 bzw. RR = 1,08 [95%-KI: 0,70; 1,68]; p = 0,8229).

Die Zahl der *Patienten mit UE, die zum Tod führen*, war in beiden Behandlungsarmen gering (1 (0,2%) vs. 3 (0,5%)) und unterschied sich nicht statistisch signifikant (RR = 0,33 [95%-KI: 0,03; 3,19]; p = 0,3736). Gleiches gilt für den Anteil der *Patienten mit einem unter Schwere kardiale Komplikationen (Major Adverse Cardiac Event, MACE) gruppierten UE* (4 (0,6%) vs. 5 (0,8%); RR = 0,80 [95%-KI: 0,22; 2,96]; p = 0,7527). Der Anteil der *Patienten mit schweren MACE* war in beiden Behandlungsarmen gleich (3 (0,5%) vs. 3 (0,5%); RR = 1,00 [95%-KI: 0,20; 4,92]; p = 1,0000).

UE aus der *Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“* traten häufiger unter Naldemedin + ST als unter Placebo + ST auf (32,7% vs. 25,5%). Der Unterschied ist statistisch signifikant, jedoch (gemessen an der Lage des Konfidenzintervalls) nicht größer als geringfügig (RR = 1,28 [95%-KI: 1,07; 1,53]; p = 0,0066). UE nach *PT* traten statistisch signifikant häufiger unter Naldemedin + ST als unter Placebo + ST bei den *PT* „*Abdominalschmerz*“ (8,2% vs. 3,1%; RR= 2,68 [1,60; 4,48]; p = 0,0001), „*Asthenie*“ (1,61% vs. 0,16%; RR= 9,97 [1,28; 77,63]; p = 0,0114), „*Diarrhö*“ (11,0% vs. 5,3%; RR= 2,05 [1,38; 3,07]; p = 0,0004) sowie „*Erbrechen*“ (6,0% vs. 3,1%; RR= 1,94 [1,13; 3,34]; p = 0,0208) auf.

### ***Opioidentzugssymptome***

Für den Endpunkt *Änderung der Entzugssymptomatik gemessen anhand der Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS)* konnte bei der Analyse der mittleren *Änderung der Punktzahl* gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zu Woche 6, 12, 24, 36 und 52 ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden.

Für den Endpunkt *Änderung der Entzugssymptomatik gemessen anhand der Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS)* konnte bei der Analyse der mittleren *Änderung der Punktzahl* gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zu Tag 1 (120 Minuten nach Dosisgabe) ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden.

### ***Schmerzintensität***

Für den Endpunkt *Änderung der Schmerzintensität gemessen anhand einer Numerischen Rating Skala (NRS)* konnte bei der Analyse der mittleren *Änderung der Punktzahl* gegenüber

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

dem Ausgangswert mittels MMRM kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST gezeigt werden.

**Medizinischer Zusatznutzen**

Zum Nachweis des patientenrelevanten medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber der ZVT 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. In COMPOSE 3 wurde die Kontrollgruppe als Placebo + Standardtherapie abgebildet, in KODIAC-08 wurde aufgrund des offenen Designs auf das Placebo verzichtet. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft. Bei Ergebnissen zur Sicherheit und Verträglichkeit innerhalb der Studie KODIAC-08 wird trotz des offenen Studiendesign von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen, da die Erfassung, Klassifizierung und die Darstellung der UE im Rahmen klinischer Studien hinreichend standardisiert ist, um diese Einschätzung zu rechtfertigen. In der Studie KODIAC-08 wurden keine Endpunkte zu Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst, weshalb in diesen Kategorien kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte. Da die Reduktion der Gesamtmortalität kein Therapieziel der Behandlung einer OIC darstellt, wurde die Mortalität in beiden Studien im Rahmen der Beobachtung der SUE erfasst.

***Sicherheit und Verträglichkeit***

Für den Endpunkt UE zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin gegenüber Naloxegol mit einem RR von 0,84 (95% KI [0,75; 0,94]).

Für den Endpunkt SUE zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein RR von 0,95 (95%-KI [0,56; 1,63]). Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

Für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führen, zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin gegenüber Naloxegol mit einem RR von 0,19 (95%-KI [0,07; 0,53]).

Für den Endpunkt UE, die zum Tod führen, zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein RR von 0,66 (95% KI [0,02; 23,43]). Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

Für den Endpunkt MACE zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein RR von 1,58 (95% KI [0,15; 16,59]). Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

Für den Endpunkt UE nach PT in der Kategorie Flatulenz zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin gegenüber Naloxegol mit einem RR von 0,10 (95%-KI [0,03; 0,41]). In den anderen Kategorien konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Naldemedin und Naloxegol festgestellt werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt SUE nach PT oder SOC zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich in den einzelnen Kategorien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Naldemedin und Naloxegol.

Insgesamt treten unter Naldemedin signifikant weniger UE auf. Hervorzuheben ist, dass sich bei UE, die zum Studienabbruch führten, sowie bei dem PT Flatulenz Effekte zeigten, die als dramatisch bezeichnet werden können, da sie eine Verminderung der Inzidenzraten um den Faktor 5 bis 10 bedeuten. Ein Effekt in dieser Größenordnung kann nicht allein durch eine Verzerrung erklärt werden.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von OIC bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.	Ja, Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Die Ableitung des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol erfolgt anhand der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08. Die im indirekten Vergleich betrachteten Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit sind valide und patientenrelevant. Aufgrund der mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit, die grundsätzlich mit indirekten Vergleichen verbunden ist, wird die Wahrscheinlichkeit des

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzens als Anhaltspunkt klassifiziert. In der nachfolgenden Tabelle 1-A werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Naldemedin im Vergleich zur ZVT Naloxegol dargestellt. Aufgrund der hohen Anzahl an betrachteten UE nach SOC und PT im indirekten Vergleich werden auf SOC- und PT-Ebene nur die Ereignisse aufgeführt, für die signifikante Unterschiede zwischen Naldemedin und Naloxegol beobachtet wurden.

Tabelle 1-A: Übersicht der Ergebnisse des medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol

Endpunktkategorie Endpunkt	Naldemedin vs. Naloxegol Effektschätzer [95%-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
UE, die zum Tod führen	RR: 0,66 [0,02; 23,43]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<b>Morbidität</b>		
<i>Keine verwertbaren Daten vorhanden</i>		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<b>Lebensqualität</b>		
<i>Keine verwertbaren Daten vorhanden</i>		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>		
UE	<b>RR: 0,84 [0,75; 0,94]</b> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Deskriptiv dargestellt*
SUE	RR: 0,95 [0,56; 1,63]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE, die zum Studienabbruch führen	<b>RR: 0,19 [0,07; 0,53]</b> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß mindestens** gering
MACE	RR: 1,58 [0,15; 16,59]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<i>UE nach PT</i>		
Flatulenz	<b>RR: 0,10 [0,03; 0,41]</b> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering
<p>Fett hervorgehobene Zahlen entsprechen statistisch signifikanten Ergebnissen.</p> <p>* Die jeglichen UE werden deskriptiv dargestellt, da hier auch UE nach PT enthalten sind, die nicht per se als patientenrelevant gelten. Darunter sind z.B. Laborwertänderungen mit milder Intensität.</p> <p>** Für die Studie KODIAC-08 ließ sich nicht feststellen, ob es sich bei den beobachteten Ereignissen mehrheitlich um schwere oder um nicht-schwere Ereignisse handelte. Ausgehend von mehrheitlich nicht-schweren Ereignissen lässt sich ein geringer Zusatznutzen ableiten; bei mehrheitlich schweren Ereignissen sogar ein beträchtlicher (bedeutende Vermeidung von Nebenwirkungen).</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

***Mortalität***

Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Ziel einer OIC-Therapie dar, wurde jedoch im Rahmen der Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit im Endpunkt "UE, die zum Tod führten" erfasst und im vorliegenden Dossier dort dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Naldemedin und Naloxegol im indirekten Vergleich.

***Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Eine Durchführung von Analysen in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs war nicht möglich, da für die ZVT Naloxegol aus der Studie KODIAC-08 keine entsprechenden Daten zur Verfügung standen.

***Sicherheit und Verträglichkeit***

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:

- 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]

Für die Gesamtrate UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin gegenüber Naloxegol, der auf eine insgesamt verbesserte Sicherheit hindeutet. Bei UE, die zum Studienabbruch führen, und für das UE „Flatulenz“ zeigte sich jeweils ein in der Größenordnung sehr deutlicher („dramatischer“) Effekt, der als Reduktion des Risikos um 81% respektive 90% zu interpretieren ist. Laut IQWiG Methodenpapier sind die beobachteten Effekte größer, als dass sie allein durch eine mögliche Verzerrung erklärt werden können. Die Ergebnisse belegen das überlegene Sicherheitsprofil von Naldemedin gegenüber Naloxegol.

Im Vergleich mit Naloxegol zeigen sich patientenrelevante Vorteile für Naldemedin im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen. Die Behandlung mit Naldemedin bedeutet daher eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der ZVT im Sinne von § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung: Für UE, die zum Studienabbruch führen, zeigte sich ein mindestens geringer Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber Naloxegol. Das Ausmaß des Zusatznutzens wäre sogar höher einzustufen, wenn die Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, mehrheitlich schwer in ihrer Intensität waren und somit eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen vorläge. Diese Information lag allerdings für die Studie KODIAC-08 nicht vor. In der Gesamtschau wird daher von einem „mindestens geringen“ Zusatznutzen in diesem Endpunkt ausgegangen. Für das UE "Flatulenz" zeigt sich ebenfalls eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der ZVT, so dass auch hier ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vorliegt.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet.

***Subgruppenanalysen***

Eine Durchführung von Subgruppenanalysen im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs war nicht möglich, da für die ZVT Naloxegol innerhalb der Studie KODIAC-08 keine entsprechenden Daten zur Verfügung stehen.

***Zusammenfassung des medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin bei Erwachsenen mit OIC, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden, im Vergleich zu Naloxegol***

In der Gesamtschau ist die Ergebnissicherheit aufgrund der in Modul 4 beschriebenen Limitationen des adjustierten indirekten Vergleichs und des Fehlens von Daten zur Morbidität und Lebensqualität auf Endpunktebene wie auch insgesamt als Anhaltspunkt zu klassifizieren.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Naldemedin im Vergleich zu Naloxegol sind in der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit (gemäß der AM-NutzenV) folgende Ergebnisse maßgeblich:

- Signifikante ("dramatische") Vorteile im Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führen
- Signifikante ("dramatische") Vorteile im Endpunkt UE nach PT „Flatulenz“

In beiden Endpunkten zeigten sich dramatische Vorteile mit einer gegenüber der ZVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, hier insbesondere durch die relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. In den sonstigen Endpunkten zur Sicherheit und Verträglichkeit zeigen sich zudem signifikante Vorteile in der Kategorie jeglicher UE und numerische Vorteile in den schwerwiegenden UE bei Abwesenheit von signifikanten Nachteilen in irgendeinem Sicherheitsendpunkt.

Für die Endpunktdimensionen Morbidität und Lebensqualität liegen für den Vergleich zur ZVT keine Daten vor. Daher wird hier auf den medizinischen Nutzen gegenüber der Kontrollgruppe in der Studie COMPOSE 3 verwiesen. Gegenüber Placebo in Verbindung mit Standardtherapie wurden in den relevanten Endpunkten zur Morbidität, der Darmentleerung, den Symptomen in der Patientenbewertung der Verstopfung (PAC-SYM) als auch in der Lebensqualität gemäß der Patientenbewertung der Verstopfung (PAC-QOL) ausschließlich signifikante Vorteile von Naldemedin gezeigt. Gleichzeitig ergaben sich keine Hinweise auf größere Schäden gegenüber Placebo + Standardtherapie in den UE, den SUE, den schweren UE oder den UE, die zum Therapieabbruch führten. Einzig in der SOC Gastrointestinale Erkrankungen und in den PT Abdominalschmerz, Asthenie, Diarrhö und Erbrechen zeigten sich signifikante Nachteile.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Dieser Nachteil kann Folge einer Überkompensation, also einer Überwirksamkeit, von Naldemedin sein.

Damit ergibt sich ein deutlicher Nutzen von Naldemedin gegenüber Placebo + Standardtherapie unter Einbeziehung der Daten für alle vier Endpunktdimensionen. Darüber hinaus zeigt sich in der Mortalität kein Nachteil und in der ebenfalls wichtigen Endpunktdimension Sicherheit ein Vorteil in zwei Endpunkten.

**In der Gesamtschau ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber der ZVT Naloxegol bei der Behandlung von Erwachsenen mit OIC, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.**

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### Definition OIC und Charakterisierung Patientengruppe

Die OIC ist die häufigste Nebenwirkung einer Opioidtherapie. Gemäß Rom-IV-Kriterien wird die OIC als „Veränderung bzgl. Stuhlfrequenz und/oder Stuhlverhalten definiert, die in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer Opioidbehandlung, der Erhöhung der Opioiddosis, dem Wechsel des Opioidwirkstoffes oder jeglicher sonstigen Änderung einer bereits bestehenden Opioidbehandlung auftritt“.

Die OIC betrifft abhängig von Dauer, Dosierung und Regelmäßigkeit der Opioidgabe und der Schmerzursache (tumorbedingter vs. nichttumorbedingter Schmerz) zwischen 15% bis 86% der Patienten unter Opioidtherapie.

Bis zu einem Drittel der Patienten berichten, dass sie schon einmal ihre Opioidaufnahme unterbrochen, ihre Opioiddosis verringert oder Opioid abgesetzt haben, um die Symptome der Obstipation zu lindern. Prävalenz und Intensität von OIC steigen mit Dauer, Höhe und Regelmäßigkeit der Opioidaufnahme. Im Gegensatz zu anderen Nebenwirkungen einer Opioidbehandlung, die insbesondere am Anfang der Therapie und oft nur vorübergehend auftreten, bleibt eine einmal entstandene OIC über die gesamte Zeit der Opioidbehandlung bestehen und OIC Beschwerden nehmen im zeitlichen Verlauf eher zu als ab. Eine Toleranzentwicklung wie bei anderen Opioidnebenwirkungen (z.B. Sedierung) besteht für die OIC in der Regel also nicht. Mit Absetzen oder Dosisreduzierung der Opioidtherapie bildet sich auch die OIC zurück. OIC ist mit einem höheren Lebensalter assoziiert. Gemäß einer Stichprobenuntersuchung der Bevölkerung in Frankreich, welche die Prävalenz von OIC untersuchte, ist ein Alter von  $\geq 50$  Jahren mit OIC assoziiert. Der Anteil der Männer unter den mit Opioiden behandelten Patienten mit OIC lag bei 29%, der Anteil der Frauen bei 71%. Das durchschnittliche Alter der Patienten unter Opioidtherapie mit OIC betrug 54 Jahre im Vergleich zu 47 Jahren bei Patienten unter Opioidtherapie ohne OIC. In der Gruppe der mit Opioiden behandelten Patienten mit OIC entfällt der größte Anteil (62,1% der Patienten mit OIC) auf Patienten im Alter  $\geq 50$  Jahren.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Zielpopulation von Naldemedin (Rizmoic<sup>®</sup>) umfasst Erwachsene mit OIC aufgrund von tumorbedingter wie auch nichttumorbedingter Schmerztherapie mit Opioiden, die bereits mit einem Laxans behandelt wurden. Die Zielpopulation der Patienten mit nichttumorbedingtem Schmerz und Opioidtherapie wurde im Rahmen der multizentrischen, randomisierten placebo-kontrollierten Phase-III-Studien COMPOSE 1, COMPOSE 2 zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit und COMPOSE 3 zur Bewertung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit von Naldemedin + Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + Standardtherapie untersucht. Patienten mit Tumorschmerz und Opioidtherapie wurden in der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie COMPOSE 4 und deren Verlängerungsstudie COMPOSE 5 hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Naldemedin gegenüber Placebo untersucht.

**Abgrenzung OIC gegenüber chronischer, funktioneller Obstipation**

Die chronische, funktionelle Obstipation ist eine häufige, heterogene, multifaktorielle und polysymptomatische Erkrankung, welche ebenfalls die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt und durch eine vermehrte Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen gekennzeichnet ist. Mögliche Ursachen einer chronischen, funktionellen Obstipation sind eine neurologische, endokrine oder systemische Erkrankung.

Die OIC hingegen ist kausale Folge einer Opioidaufnahme. Die Aktivierung der  $\mu$ -Rezeptoren im GIT durch die Opioidaufnahme bewirkt symptomatisch eine Hemmung der Darmentleerung, eine Verzögerung der Darmpassagezeit und eine Verhärtung des Stuhls. Eine Auflösung der Obstipationssymptome aufgrund einer Opioidaufnahme ist daher nur durch den Einsatz eines  $\mu$ -Rezeptor-Antagonisten, der die Wirkung der Opiode auf die  $\mu$ -Rezeptoren und somit die Entstehung der Symptomatik im GIT verringert, möglich.

Obwohl sich Diagnose und Symptomatik der beiden Erkrankungen also stark ähneln, unterscheiden sich beide Erkrankungen hinsichtlich der Krankheitsursache und demzufolge auch in Bezug auf die kausale Therapie.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die Eigenschaften der Erkrankung OIC erfordern eine kausale Therapie. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen einen möglichst frühen Einsatz von PAMORA bei OIC. Die PAMORA Methylnaltrexon und Naloxegol decken grundsätzlich diesen therapeutischen Bedarf, haben jedoch limitierte Evidenz und Einschränkungen im Anwendungsgebiet.

Bei **Methylnaltrexon** wurde gemäß Fachinformation die OIC Behandlung von erwachsenen Nichttumorschmerz-Patienten in kontrollierten klinischen Studien über einen Zeitraum von nicht länger als drei Monaten untersucht. Aufgrund der Kürze der Beobachtungsdauer benennt

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

die Fachinformation zu Methylnaltrexon eine eingeschränkte Behandlungsdauer. Es liegt Evidenz im Anwendungsgebiet der Evidenzstufe 1 (Evidenzstufe 1a: Metaanalyse einer RCT bzw. Evidenzstufe 1b: RCT) für Methylnaltrexon vor, jedoch ist die Beobachtungszeit mit 4 bis 12 Wochen in allen Studien eher gering.

Bei **Naloxegol** umfassen die Zulassungsstudien ausschließlich OIC Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen. Es liegt keine Evidenz der Evidenzstufe 1 (Evidenzstufe 1a: Metaanalyse einer RCT bzw. Evidenzstufe 1b: RCT) für Naloxegol bei Tumorkranken mit OIC vor.

Eine weitere Einschränkung ist die Notwendigkeit eines inadäquaten Ansprechens auf Laxantien und die Empfehlung für eine Unterbrechung bzw. Beendigung der Therapie mit Laxantien als Voraussetzung für den fachinformationsgerechten Einsatz der PAMORA. Insbesondere für Patienten, bei denen OIC in Kombination mit funktioneller Obstipation auftritt bzw. multifaktoriell ist, wäre das Weiterführen einer Therapie mit Laxantien neben PAMORA laut DGS Praxisleitlinie angezeigt.

**Methylnaltrexon** ist indiziert zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten ab dem Alter von 18 Jahren, die auf eine Behandlung mit Standardlaxantien nicht ausreichend angesprochen haben. Bei der Therapie von erwachsenen Patienten mit chronischen Schmerzen (außer palliativ behandelte Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung) mit Methylnaltrexon sollte gemäß Fachinformation die Behandlung mit Laxantien abgesetzt werden, sobald die Behandlung mit Methylnaltrexon begonnen wird.

**Naloxegol** ist indiziert zur Behandlung von opioid-induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere Laxantien angesprochen haben. So wird bei Beginn der Therapie mit Naloxegol gemäß Fachinformation empfohlen, die Erhaltungstherapie mit Laxantien zu unterbrechen, bis die klinische Wirkung von Naloxegol bestimmt werden kann.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Naldemedin**

Es gibt in der Behandlung von OIC einen therapeutischen Bedarf über alle in der Praxis etablierten konventionellen medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus, der durch **Naldemedin** gedeckt werden kann. Für den Einsatz von Naldemedin gibt es gemäß Fachinformation keine Einschränkung in Hinblick auf ein vorheriges unzureichendes Ansprechen auf Laxantien und auch nicht hinsichtlich einer Unterbrechung bzw. Absetzung einer Laxantienbehandlung bei Therapiebeginn mit Naldemedin für Patienten mit OIC in Kombination mit funktioneller Obstipation. Naldemedin kann mit oder ohne Laxantien angewendet werden.

Das Studienprogramm von Naldemedin ist das umfangreichste unter den PAMORA. Es enthält Langzeitsicherheitsstudien bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen und Studien bei Patienten mit tumorbedingten Schmerzen. Insgesamt liegen Ergebnisse aus sieben interventionellen Studien (COMPOSE 1–7) vor. Insgesamt wurden im Naldemedin

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienprogramm 1.644 OIC Patienten mit Naldemedin behandelt. Die Studien zeigen, dass Naldemedin eine anhaltende Wirksamkeit bei nachgewiesener Langzeitsicherheit bietet. Mehrere publizierte Netzwerk-Metaanalysen bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Naldemedin.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von OIC bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.	64.992

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von OIC bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.	Erwachsene mit OIC, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.	Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen.	64.992

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von OIC bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.	1.547,31 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von OIC bei Erwachsenen, die auf eine Behandlung mit Standardlaxanzien nicht ausreichend angesprochen haben.	Methylnaltrexon (Relistor®)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten ab dem Alter von 18 Jahren, die auf eine Behandlung mit Standardlaxanzien nicht ausreichend angesprochen haben.	<u>Patienten mit chronischen Schmerzen:</u> 9.303,49 € – 16.247,71 €
				<u>Patienten mit Palliativbehandlung:</u> 8.156,00 € – 8.642,58 €
A	Behandlung von OIC bei Erwachsenen, die unzureichend auf ein oder mehrere Laxanzien angesprochen haben.	Naloxegol (Moventig®)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere Laxanzien angesprochen haben.	1.424,45 €
<b>Weitere vom G-BA für die Zielpopulation bestimmte ZVT</b>				
A	Symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.	Prucaloprid (Resolor®)	Symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.	1.029,13 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Naldemedin wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Rizmoic<sup>®</sup> (Naldemedin) mit Stand Januar 2020 übernommen.

### **Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

#### *Dosierung und Dauer der Anwendung*

Die empfohlene Dosis Naldemedin ist 200 µg (eine Tablette) täglich. Rizmoic<sup>®</sup> kann mit oder ohne Abführmittel angewendet werden. Es kann zu jeder beliebigen Tageszeit eingenommen werden, aber die Einnahme jeden Tag immer zur gleichen Uhrzeit wird empfohlen. Eine Änderung des analgetischen Therapieschemas vor Einleitung der Rizmoic<sup>®</sup>-Behandlung ist nicht erforderlich.

Rizmoic<sup>®</sup> muss abgesetzt werden, wenn die Behandlung mit dem Opioid-Analgetikum beendet wird.

#### *Art der Anwendung*

Naldemedin ist zum Einnehmen. Rizmoic<sup>®</sup> soll 1x täglich zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### **Besondere Patientengruppen**

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Aufgrund der begrenzten therapeutischen Erfahrungen bei Patienten ab 75 Jahren sollte die Naldemedin-Therapie bei Patienten dieser Altersgruppe vorsichtig eingeleitet werden.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Aufgrund der begrenzten therapeutischen Erfahrungen sollen Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion klinisch überwacht werden, wenn bei ihnen eine Naldemedin-Therapie begonnen wird.

*Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wird die Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

*Opioidhaltige Schmerzmittel*

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten vor, die mit einem oder mehreren opioidhaltigen Schmerzmitteln behandelt werden, deren tägliche Dosierung mehr als 400 mg Morphin entspricht. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten vor, die wegen einer durch  $\mu$ -Opioidrezeptor-Partialagonisten (z. B. Buprenorphin) verursachten Verstopfung behandelt werden.

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naldemedin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit bekannter oder vermuteter gastrointestinaler Obstruktion oder Perforation oder Patienten mit erhöhtem Risiko für eine wiederkehrende Obstruktion wegen der Gefahr einer gastrointestinalen Perforation (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Gastrointestinale Perforation*

Nach der Markteinführung wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Naldemedin Fälle von gastrointestinaler Perforation, darunter auch einige mit tödlichem Verlauf, bei Patienten berichtet, bei denen bereits ein erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale (GI) Perforation (wie z. B. Divertikelerkrankung und maligne Grunderkrankungen des Gastrointestinaltrakts oder Bauchfellmetastasen) bestand. Naldemedin darf nicht bei Patienten mit bekannter oder vermuteter gastrointestinaler Obstruktion oder bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für rezidivierende Obstruktionen angewendet werden, weil die Möglichkeit einer gastrointestinalen Perforation besteht (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Vorsicht bei der Anwendung von Naldemedin ist angezeigt bei Patienten mit Erkrankungen, die zu einer strukturellen Schädigung der Wand des Gastrointestinaltrakts führen könnten (wie z. B. peptische Ulkuskrankheit, Ogilvie-Syndrom, maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Morbus Crohn). Bei jedem Patienten sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Naldemedin

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

insgesamt berücksichtigt werden. Die Patienten müssen bezüglich der Entwicklung von schwerem, persistierendem oder sich verschlimmerndem Abdominalschmerz überwacht werden. Bei Verdacht auf eine Obstruktion oder Perforation muss Naldemedin abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

*Gastrointestinale Nebenwirkungen*

Unter Rizmoic<sup>®</sup> wurde über abdominale Nebenwirkungen berichtet (wie z. B. Abdominalschmerz, Erbrechen und Diarrhoe). Die Patienten sollen angewiesen werden, schwere, persistierende oder schlimmer werdende Symptome ihrem Arzt zu melden. Bei schwerer Diarrhoe oder schwerem Abdominalschmerz soll der Patient überwacht und gegen Dehydrierung mittels Rehydratationstherapie und gegebenenfalls mit einer anderen geeigneten Behandlung behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

*Opioidentzugssyndrom*

Ein Opioidentzugssyndrom ist das gemeinsame Auftreten von drei oder mehr der nachfolgend genannten Anzeichen oder Symptome: Dysphorie, Übelkeit oder Erbrechen, Muskelschmerzen, Tränensekretion oder Rhinorrhoe, Pupillenerweiterung oder Piloerektion, Schwitzen, Diarrhoe, Gähnen, Fieber oder Schlaflosigkeit. Ein Opioidentzugssyndrom entwickelt sich in der Regel innerhalb von Minuten bis mehreren Tagen nach Anwendung eines Opioid-Antagonisten. Aufgrund der Möglichkeit des Auftretens eines Opioidentzugs ist Vorsicht geboten. Die Patienten sind anzuweisen, die Behandlung mit Naldemedin abzusetzen und sich an ihren Arzt zu wenden, wenn es zum Opioidentzug kommt. Im Rahmen des klinischen Studienprogramms mit Naldemedin sind Fälle von möglichem Opioidentzugssyndrom aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke (wie z. B. primären malignen Hirntumoren, ZNS-Metastasen oder anderen entzündlichen Erkrankungen, aktiver multipler Sklerose und fortgeschrittener Alzheimer-Krankheit) können ein erhöhtes Risiko für Opioidentzug oder eine verminderte analgetische Wirkung haben. Bei diesen Patienten sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Naldemedin insgesamt berücksichtigt und eine engmaschige Überwachung auf Opioidentzugssymptome durchgeführt werden.

*Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen*

Im Rahmen des klinischen Studienprogramms wurde Naldemedin nicht bei Patienten mit kurz zurückliegendem, d. h. innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening aufgetretenem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke untersucht. Diese Patienten sollten während der Einnahme von Rizmoic<sup>®</sup> klinisch überwacht werden.

Eine an gesunden freiwilligen Probanden mit Naldemedin durchgeführte QTc-Studie ergab keine Hinweise auf eine Verlängerung des QT-Intervalls. Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen waren von dem klinischen Studienprogramm zu Naldemedin nicht ausgeschlossen. Die am häufigsten angegebenen Risikofaktoren waren ein BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> sowie eine Vorgeschichte mit Hypertonie und/oder Dyslipidämie.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Schwer eingeschränkte Leberfunktion*

Naldemedin wurde bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht untersucht. Die Anwendung von Naldemedin bei diesen Patienten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

*Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Naldemedin mit starken CYP3A-Inhibitoren (wie z. B. Grapefruitsaft, Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin und Clarithromycin) führt zu einem Anstieg der Naldemedin-Exposition und kann das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Naldemedin mit starken CYP3A-Induktoren (wie z. B. Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin) führt zu einer Abnahme der Naldemedin-Exposition und kann die Wirksamkeit von Naldemedin herabsetzen. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Naldemedin mit moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Efavirenz) wurde nicht untersucht und muss daher mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

*Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*****Wirkungen anderer Arzneimittel auf Naldemedin***

Naldemedin wird in erster Linie durch CYP3A verstoffwechselt, unter Beteiligung des Enzyms UGT1A3, und ist Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

*Wechselwirkungen mit CYP3A-Inhibitoren*

Itraconazol, ein starker CYP3A-Inhibitor, führte zu einer Zunahme der Naldemedin-Exposition um das 2,9-Fache, die zu einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Naldemedin mit starken CYP3A-Inhibitoren wie Grapefruitsaft, Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin und Clarithromycin sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren unvermeidlich ist, muss der Patient bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A-Inhibitoren, wie z. B. Fluconazol, kann die Plasmakonzentration von Naldemedin erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Naldemedin mit moderaten CYP3A-Inhibitoren muss der Patient bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die gleichzeitige Anwendung mit leichten CYP3A-Inhibitoren ist mit keinem Wechselwirkungsrisiko verbunden.

*Wechselwirkungen mit starken und moderaten CYP3A-Induktoren*

Rifampicin, ein starker CYP3A-Induktor, führte zu einer signifikanten Abnahme der Exposition gegenüber Naldemedin um 83 %.

Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wie Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Naldemedin mit moderaten Induktoren (z. B. Efavirenz) wurde nicht untersucht, und die Patienten müssen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

*Wechselwirkungen mit starken P-gp-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von P-gp-Inhibitoren wie Ciclosporin kann die Plasmakonzentration von Naldemedin erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Naldemedin mit starken P-gp-Inhibitoren muss der Patient bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden.

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Schwangerschaft*

Bisher liegen keine Daten aus der Anwendung von Naldemedin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Die Anwendung von Naldemedin während der Schwangerschaft kann aufgrund der noch nicht ausgereiften Blut-Hirn-Schranke des Feten einen Opioidzug beim Fetus hervorrufen.

Naldemedin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Naldemedin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

*Stillzeit*

Es ist nicht bekannt ob Naldemedin/Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Verfügbare Daten von Ratten haben gezeigt, dass Naldemedin in die Milch der Muttertiere ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Bei therapeutischer Dosierung werden die meisten Opioide (z. B. Morphin, Meperidin, Methadon) in minimalen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es besteht theoretisch die Möglichkeit, dass Naldemedin bei einem gestillten Neugeborenen einen Opioidzug auslöst, wenn die Mutter einen Opioidrezeptoragonisten anwendet.

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Naldemedin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Fertilität*

Es liegen keine Daten vom Menschen zur Wirkung von Naldemedin auf die Fertilität vor. Für Naldemedin wurden keine klinisch relevanten schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität oder Fortpflanzungsleistung von männlichen und weiblichen Ratten festgestellt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Naldemedin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**Überdosierung***Gesunde freiwillige Probanden*

In klinischen Studien wurden gesunde freiwillige Probanden mit einer Einzeldosis Naldemedin von bis zu 100 mg und mehreren Dosen von bis zu 30 mg/Tag über 10 Tage behandelt. Es wurden dosisabhängige Zunahmen gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Abdominalschmerz, Diarrhoe und Übelkeit beobachtet. Diese Nebenwirkungen waren leicht oder mittelschwer und bildeten sich wieder zurück.

*Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation*

In klinischen Studien wurden Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation mit einer Einzeldosis Naldemedin (0,01 mg bis 3 mg) und mehreren Dosen von 0,4 mg/Tag behandelt. Ein Patient, der eine Einzeldosis Naldemedin von 1 mg einnahm, zeigte ein schweres Arzneimittelzugssyndrom mit Übelkeit und Magenkrämpfen und erhielt Esomeprazol und Ondansetron gegen Übelkeit und Midazolamhydrochlorid gegen Magenkrämpfe. Die Symptome bildeten sich wieder zurück. In klinischen Studien zeigten Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die eine Tagesdosis von 0,4 mg (das Doppelte der empfohlenen Dosis) über 4 Wochen erhielten, eine gesteigerte Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen, einschließlich Diarrhoe und Abdominalschmerz, die häufig innerhalb von 1–2 Tagen nach der ersten Dosis auftraten.

*Behandlung*

Es gibt kein spezifisches Antidot für Naldemedin. Naldemedin ist nicht durch Hämodialyse aus dem Körper eliminierbar. Bei Überdosierung sollen die Patienten engmaschig bezüglich potenzieller Anzeichen und Symptome eines Opioidentzugssyndroms beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) und eine angemessene unterstützende Behandlung erhalten.

Über die genannten Vorgaben hinaus sind der Fachinformation keine Informationen zur Diagnostik, der Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, der Infrastruktur, der Behandlungsdauer, kurz- oder langfristigen Überwachungsmaßnahmen oder Anforderungen an die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen zu entnehmen.

**Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu Rizmoic® zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Naldemedin unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand Dossier: April 2020) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.**