

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Naldemedin (Rizmoic®)

Hexal AG

Modul 3 A

*Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation
bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem
Abführmittel behandelt wurden*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 07.04.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Eigene Tabellen	4
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	21
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	22
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	27
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	27
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	37
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	46
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	53
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	60
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	60
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	62
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	73
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	73
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	76
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	80
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	82
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	88
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	91
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	94
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	95
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	98
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	98
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	104
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	105
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	105
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	112
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	112
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	112
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	114

3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	117
-------	--------------------------------------	-----

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	60
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	81
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	85
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	88
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	89
Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	114

Eigene Tabellen

Tabelle 3-A: OIC Prävalenzangaben aus der Literatur	49
Tabelle 3-B: Durchschnittliche relative jährliche Steigerung des Anteils Versicherter mit ≥ 1 Opioidverordnung (2000-2010)	51
Tabelle 3-C: Prognose der Anzahl an GKV-Patienten im Anwendungsgebiet von Naldemedin	52
Tabelle 3-D: Herleitung der GKV-Zielpopulation (Schritt 1 bis 4).....	58
Tabelle 3-E: Unsicherheiten bei den Berechnungsschritten zur Herleitung der Zielpopulation	59
Tabelle 3-F: Übersicht der Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen in den COMPOSE 1-3 Studien	93
Tabelle 3-G: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan.....	105

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-A: Wirkung von Opioiden im Gastrointestinaltrakt	28
Abbildung 3-B: Entstehung einer OIC aufgrund der Opioidwirkung im Gastrointestinaltrakt	29
Abbildung 3-C Parameter und Erhebungsinstrumente zur OIC Diagnose	32
Abbildung 3-D: Bristol-Stuhlformen-Skala (BSFS)	32
Abbildung 3-E: Forest Plot zum Endpunkt „Nichterreichen von durchschnittlich ≥ 3 BM pro Woche mit einer Steigerung um ≥ 1 BM pro Woche im Vergleich zum Ausgangswert“	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AGA	American Gastroenterological Association (feststehender Begriff)
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BFI	Bowel Function Index (feststehender Begriff)
BSFS	Bristol-Stuhlformen-Skala (Bristol Stool Form Scale)
BM	Darmentleerung (Bowel Movement)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzgl.	bezüglich
CGI	Skala für den klinischen Gesamteindruck (Clinical Global Impression Scale)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CYP	Cytochrom P450 (Cytochrome P450)
CYP3A	Cytochrom P450, Familie 3, Subfamilie A
CNTS	Chronischer nichttumorbedingter Schmerz
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin
DGSS	Deutsche Schmerzgesellschaft
d.h.	das heißt
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
EAPC	Europäische Gesellschaft für Palliativmedizin (European Association for Palliative Care)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EG	Europäische Gemeinschaft

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, seit 2010 mit EMA abgekürzt)
ENS	Enterisches Nervensystem
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology (feststehender Begriff)
EU	Europäische Union
EURD	In der Europäischen Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates)
e.V.	eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
g	Gramm
gem.	gemäß
ggf.	gegebenenfalls
GIT	Gastrointestinaltrakt
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-Code	10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (feststehender Begriff)
IMS	Intercontinental Medical Statistics (feststehender Begriff)
IU	International Unit (feststehender Begriff)
jährl.	jährlich
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KESS	Knowles-Eccersley-Scott Symptom
LONTS	Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nichttumorbedingten Schmerzen
LIR	Unzureichendes Ansprechen auf Laxantien (Laxative Inadequate Response)
MASCC	Multinationale Vereinigung für unterstützende Pflege bei Krebs-erkrankungen (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
O	Oral

Abkürzung	Bedeutung
OIBD	Opioid-induzierte Darmdysfunktion (opioid-induced bowel dysfunction)
OIC	Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation)
OTC	rezeptfreies Arzneimittel (Over-the-counter)
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)
P	Parenteral
PAMORA	Peripher wirkender μ -Opioidrezeptor-Antagonist (peripherally acting μ -opioid receptor antagonist)
P-gp	Permeabilitäts-Glykoprotein (Multidrug-Resistance-Protein 1)
PKV	Private Krankenversicherung
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SBM	Spontane Darmentleerung (Spontaneous Bowel Movement)
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	sogenannte
syst.	systematisch
TS	Tumorbedingter Schmerz
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT1A3	UDP-Glucuronosyltransferase Family 1 Member A3 (feststehender Begriff)
UK	United Kingdom
US	United States
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Naldemedin zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden (Fachinformation Naldemedin 2020), ist:

Naloxegol oder Methylnaltrexon.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Naldemedin ist zugelassen für die „Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden“ (Fachinformation Naldemedin 2020). Das laut Fachinformation Abschnitt 4.1 genehmigte Anwendungsgebiet unterscheidet sich von dem zum Zeitpunkt der Beratungsanforderung bei der European Medicines Agency (EMA) eingereichten Wortlaut, der wie folgt lautete: „Erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation (OIC).“ Für dieses ursprünglich zur Zulassung eingereichte Anwendungsgebiet hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seinem Beratungsgespräch am 06.09.2017 (Vorgang 2017-B-129) folgende ZVT bestimmt (G-BA 2017a):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Erwachsenen ist:

Ein 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.“ (G-BA 2017a).

Am 13.12.2018 wurde von der EMA die Positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für Naldemedin mit dem folgenden Anwendungsgebiet veröffentlicht: „Rizmoic is indicated for the treatment of opioid-induced constipation (OIC) in adult patients who have previously been treated with a laxative.“ (EMA 2018). Die Ergänzung „(...) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden“, präzisiert das Anwendungsgebiet dahingehend, dass es als Vorbehandlung eine Therapie mit Laxantien fordert. Somit stimmt das zugelassene Anwendungsgebiet mit den pivotalen Studien überein, in denen die eingeschlossenen Patienten nicht Laxantien-naiv, sondern mit mindestens einem Laxans vorbehandelt sein mussten (Shionogi 2015a, 2015b, 2016; 2017a; 2017b).

Der G-BA hat die ZVT infolge der Positive Opinion des CHMP in seiner Sitzung am 29.01.2019 im Unterausschuss Arzneimittel mit Schreiben vom 05.02.2019 folgendermaßen angepasst (G-BA 2019a):

„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.

Die Angaben der Fachinformationen der Arzneimittel sind zu berücksichtigen.“ (G-BA 2019a).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Seit der ZVT Bestimmung des G-BA (G-BA 2017a, 2019a) wurden zwei relevante deutsche Leitlinien veröffentlicht: 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) (AWMF 2019) und die erste OIC spezifische Praxisleitlinie in Deutschland „DGS-Praxisleitlinie Opioidinduzierte Obstipation“ der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS 2019). Beide Leitlinien waren zum Zeitpunkt der ZVT Bestimmung des G-BA (G-BA 2017a, 2019a) nicht verabschiedet und enthalten relevante Therapieempfehlungen für Patienten im Anwendungsgebiet von Naldemedin.

Gemäß der beiden deutschen Leitlinien (AWMF 2019; DGS 2019) und in Übereinstimmung mit der klinischen Praxisleitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) (Larkin 2018), dem Europäischen Konsensuspapier (Farmer 2019), den Leitlinien der American Gastroenterological Association (AGA) (Crockett 2018), der Empfehlung der Multinationalen Vereinigung für unterstützende Pflege bei Krebserkrankungen (Multinational Association for Supportive Care in Cancer, MASCC) (Davies 2019) und einem systematischen Review (Müller-Lissner 2016) ist für die Patienten mit OIC, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden, „*ein weiteres, nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V)*“ (G-BA 2019a) keine regelhafte und zweckmäßige Behandlungsoption.

Die gesamte Zielpopulation von Patienten mit OIC, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden, sollte gemäß der deutschen S3-Leitlinie und Praxisleitlinie (AWMF 2019; DGS 2019), und konsistent mit den internationalen Leitlinien (Crockett 2018; Davies 2019; Farmer 2019; Larkin 2018; Müller-Lissner 2016), mit einem peripher wirkenden μ -Opioidrezeptor-Antagonisten (PAMORA) behandelt werden. Eine Trennung der Zielpopulation von Naldemedin in Subpopulationen ist nicht zweckmäßig, da sich die Behandlungsempfehlung für die Patienten in der Zielpopulation nicht unterscheidet (AWMF 2019; Crockett 2018; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018; Müller-Lissner 2016).

Das zu bewertende Arzneimittel Naldemedin ist ein PAMORA und sollte basierend auf den einschlägigen nationalen und internationalen Leitlinien-Empfehlungen mit Wirkstoffen der gleichen Wirkstoffklasse und der gleichen Therapielinie verglichen werden. Die Bewertung einer zulassung- 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 (Fachinformation Naloxegol 2019) und Methylnaltrexon (Fachinformation Methylnaltrexon 2017).

Die ZVT für Naldemedin zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden (Fachinformation Naldemedin 2020), ist aus diesen Gründen für die gesamte Zielpopulation: Naloxegol oder Methylnaltrexon.

Darüber hinaus erfüllen weder Laxantien noch Prucaloprid die Kriterien, welche der G-BA für eine ZVT vorsieht. Im Folgenden werden deswegen sowohl der Ausschluss von Laxantien als ZVT und somit der Ausschluss der Subpopulation A von der Zielpopulation als auch der Ausschluss von Prucaloprid aus der ZVT anhand der ZVT Kriterien des G-BA gem. 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA (G-BA 2019b) begründet.

Begründung für den Ausschluss von Laxantien

Laxantien erfüllen nicht die Kriterien des G-BA, die bei der Bestimmung der ZVT zu berücksichtigen sind (G-BA 2019b):

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

Die vom G-BA benannten (G-BA 2017a) nicht-verschreibungspflichtigen Gleitmittel, Kontaktlaxantien, Quellmittel, osmotisch wirksame Laxantien, Sorbitol/Docusat, Glycerol, Carbonat und E-Coli.-Präparate sind nicht explizit bei Opioid-induzierter Obstipation zugelassen (G-BA 2017a) und erfüllen somit nicht das Kriterium „Zulassung für das Anwendungsgebiet“ (Fachinformation Bisacodyl 2014; Fachinformation Macrogol 2017; Fachinformation Natriumpicosulfat 2015; Gebrauchsinformation Sennosid 2009).

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein:

„Im Anwendungsgebiet von Naldemedine sind Medizinprodukte mit laxativer Wirkung nach Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie verordnungsfähig.“ (G-BA 2017a) und kommen somit gemäß Kriterium 2 im Anwendungsgebiet grundsätzlich in Betracht.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist:

„Es liegen keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet der Opioid-induzierten Obstipation vor.“ (G-BA 2017a).

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

Gemäß Fachinformation wird Naldemedin nach der Erstlinientherapie mit Laxantien eingesetzt, d.h. für die Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden (Fachinformation Naldemedin 2020). Die ZVT muss daher dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie von Patienten mit OIC in diesem Anwendungsgebiet entsprechen. Laxantien erfüllen diese Voraussetzungen nicht.

Im Folgenden werden die relevanten Therapieoptionen aus Leitlinien und die Evidenzlage im Anwendungsgebiet dargestellt, um den Ausschluss von Laxantien als ZVT zu begründen.

Die deutsche S3-Leitlinie der AWMF und die Praxisleitlinie der DGS, sowie die klinische Praxisleitlinie der ESMO, ein europäisches Expertenkonsensuspapier, die Leitlinie der AGA und die MASCC Empfehlung benennen die langjährig empfohlenen Laxantien, z.B. Bisacodyl, Natriumpicosulfat und Macrogol als weiterhin in der Praxis übliche **Erstlinientherapie** (AWMF 2019; Crockett 2018; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018). Die DGS

weist darauf hin, dass Laxantien bei einigen Patienten indiziert sein können, den Symptomen einer OIC vorzubeugen, jedoch keinen Einfluss auf die propulsive Motorik des Darms und die Erhöhung der intestinalen Flüssigkeitssekretion haben (DGS 2019). Aus diesem Grund wird ihre Wirksamkeit bei OIC insgesamt als unzureichend betrachtet (DGS 2019).

Die deutsche S3-Leitlinie sagt wörtlich: „*Laxantien zur Behandlung oder Vorbeugung von opioidbedingter Obstipation sollen routinemäßig verordnet werden.*“ (AWMF 2019).

Die DGS Praxisleitlinie benennt Laxantien auch als **Erstlinientherapie**, führt aber ergänzend aus, dass die Evidenz für Laxantien in der Behandlung von OIC begrenzt sei: „*Konventionelle Laxanzien zählen aufgrund ihrer geringen Kosten international unverändert zu den sog. Erstlinientherapien zur Behandlung einer OIC, obwohl die verfügbare Evidenz bzgl. ihrer anti-obstipativen Wirksamkeit bei der OIC überschaubar ist und weniger als die Hälfte aller von einer OIC Betroffenen unter diesen Therapien über einen zufriedenstellenden Behandlungserfolg berichten.*“ (DGS 2019). „*Unter den konventionellen Laxanzien sollten Macrogol (Polyethylenglykol), Bisacodyl, Natriumpicosulfat und Sennapräparate als Arzneimittel der ersten Wahl zum Einsatz kommen. Allerdings gibt es zum spezifischen Einsatz dieser Laxanzien bei OIC nahezu keine Evidenz aus aktiv- oder Placebo-kontrollierten klinischen Studien.*“ (DGS 2019). Zitiert wird unter anderem ein Review von Candy et al., der die Wirksamkeit von Laxantien bei palliativen Patienten nicht belegt und schlussfolgert, dass es keinen Unterschied bei den Laxantien untereinander gibt (Candy 2015). Der in der DGS Leitlinie zitierte Review von Ruston et al. schlussfolgert ebenfalls, dass es unzureichende Evidenz für die Wirksamkeit von Laxantien bei OIC Patienten gibt (Ruston 2013). „*Ursache dieser unzureichenden Wirkung [der Laxantien] ist ihre unspezifische Wirkung, die bei funktionellen Störungen durchaus sinnvoll sein kann, bei einer OIC jedoch durch die spezifischen Effekte der Opioide auf das autonome enterale Nervensystem ausgehebelt werden.*“ (DGS 2019).

Die ESMO empfiehlt ebenfalls Laxantien als begleitende Therapie bei allen Patienten, die Opioidanalgetika erhalten und nicht durch bereits bestehenden Durchfall für Laxantien kontraindiziert sind: „*Unless contraindicated by pre-existing diarrhoea, all patients receiving opioid analgesics should be prescribed a concomitant laxative.*“ (Larkin 2018).

Auch das Europäische Expertenkonsensuspapier von Farmer et al. benennt Standardlaxantien wie osmotische Substanzen (Macrogol) und Stimulantien (Bisacodyl, Picosulfat und Sennapräparate) als gute Wahl für die **Erstlinientherapie** von OIC: „*Standard laxatives, such as osmotic agents (macrogol) and stimulants (bisacodyl, picosulphate and senna) are good first-line choices in the management of OIC.*“ (Farmer 2019), weist aber gleichzeitig auf deren negatives Verträglichkeitsprofil hin. Dazu zitiert das Konsensuspapier eine Studie von Emmanuel et al. bei Patienten mit chronischen Schmerzen, die schlussfolgert, dass Laxantien eine unspezifische Wirkung haben und nicht auf die zugrunde liegenden Mechanismen der OIC abzielen; ihre Verwendung ist mit abdominalen Beschwerden assoziiert, welche die Lebensqualität negativ beeinflussen: „*laxatives have a nonspecific action and do not target underlying mechanisms of opioidinduced constipation; their use is associated with abdominal symptoms that negatively impact quality of life.*“ (Emmanuel 2017).

Die amerikanische Leitlinie der AGA ist konsistent zu den europäischen Leitlinien und empfiehlt Laxantien bei OIC Patienten als **Erstlinientherapie** (starker Empfehlungsgrad, mäßiges Evidenzlevel): „*In patients with OIC, the AGA recommends use of laxatives as first-line agents. Strong recommendation, moderate-quality evidence.*” (Crockett 2018).

Die MASCC konstatiert ebenfalls, dass konventionelle Laxantien als **Erstlinientherapie** bei Patienten mit sekundärer Obstipation angesehen werden sollen: „*Conventional laxatives should be considered first-line treatment in patients with secondary constipation.*“ (Davies 2019).

Die Leitlinien sehen übereinstimmend Laxantien als **Erstlinientherapie**. Gemäß Fachinformation wird Naldemedin nach der Erstlinientherapie mit Laxantien eingesetzt, d.h. für die Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden (Fachinformation Naldemedin 2020). Bei leitliniengerechtem Einsatz von Laxantien und fachinformationsgerechtem Einsatz von Naldemedin ist daher davon auszugehen, dass die Erstlinientherapie mit Laxantien bereits erfolgt ist, wenn OIC Patienten für eine Behandlung mit Naldemedin in Frage kommen.

Keine der deutschen Leitlinien spricht bei OIC eine evidenzbasierte starke Empfehlung für einen Wirkstoffwechsel (Monotherapie) oder eine Kombinationstherapie von verschiedenen Laxantien aus, wenn ein Patient auf ein Laxans nur unzureichend anspricht oder Unverträglichkeiten auftreten (AWMF 2019; DGS 2019). Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit von Kombinationstherapien mit Laxantien bei Patienten mit OIC (AWMF 2019; Candy 2011; Candy 2015; DGS 2019). Eine Kombination aus Präparaten unterschiedlicher Wirkprinzipien sollte „*speziellen Einzelfällen vorbehalten bleiben, bei denen der Einsatz der in dieser Indikation evident wirksam(er)en PAMORAs nicht in Frage kommt.*“ (DGS 2019).

Auch europäische Konsensusempfehlungen kommen zu dem gleichen Schluss (Farmer 2019, Davies 2019). Gemäß europäischen Expertenkonsensus wird bei OIC nach dem ersten Laxans (Empfehlung einer Co-Verschreibung mit dem initialen Opioid) ein PAMORA empfohlen, sobald Opioid-induzierte Obstipationssymptome auftreten (Farmer 2019). Erst bei unzureichendem Ansprechen einer PAMORA-Therapie wird in der Drittlinientherapie ein weiteres Laxans, andere Opiod-Anatagonisten oder ein Wechsel der Opioidtherapie empfohlen (Davies 2019; Farmer 2019).

Die vom G-BA benannte Subpopulation A von Patienten, die für ein oder ein weiteres Laxans in Frage kommen, ist demnach nicht Teil der Zielpopulation von Naldemedin und wird in diesem Dossier nicht betrachtet.

Fazit zum Ausschluss der Laxantien

- Laxantien haben keine explizite Zulassung für OIC.
- Nationale und internationale Leitlinien empfehlen den Einsatz von Laxantien als Erstlinientherapie, nicht auch 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, d.h. in der Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.

Das erste, dritte und vierte Kriterium des G-BA gem. 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA (G-BA 2019b) zur Bestimmung der ZVT sind nicht erfüllt. Laxantien sind für OIC nicht explizit zugelassen, der patientenrelevante Nutzen von Laxantien im Anwendungsgebiet wurde vom G-BA in einem expliziten Nutzendossier-Verfahren nicht festgestellt und Laxantien gehören nicht zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet und kommen daher nicht als ZVT für Naldemedin in Frage.

Begründung für den Ausschluss von Prucaloprid

Prucaloprid erfüllt nicht die Kriterien des G-BA, die bei der Bestimmung der ZVT zu berücksichtigen sind (G-BA 2019b):

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

Prucaloprid „ist für die symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen bestimmt, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen“ (Fachinformation Prucaloprid 2019). Prucaloprid ist somit grundsätzlich im Anwendungsgebiet Obstipation zugelassen, verfügt aber im Vergleich zu Naloxegol (Fachinformation Naloxegol 2019) und Methylnaltrexon (Fachinformation Methylnaltrexon 2017) über keine spezifische Zulassung in der Indikation OIC. Prucaloprid ist zugelassen für chronische, funktionelle Verstopfung, nicht aber für Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation, OIC). Die DGS Praxisleitlinie sowie die AWMF S3-Leitlinie verweisen daher auf den Off -Label Einsatz von Prucaloprid bei OIC (AWMF 2019; DGS 2019).

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein:

Nicht zutreffend.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist:

“Es liegen keine Beschlüsse zur Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet der Opioid-induzierten Obstipation vor.“ (G-BA 2019a)

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

Gemäß Fachinformation wird Naldemedin nach der Erstlinientherapie mit Laxantien eingesetzt, d.h. für die Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden (Fachinformation Naldemedin 2020). Die ZVT muss daher dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie von Patienten mit OIC in diesem Anwendungsgebiet gehören. Prucaloprid wird in den Leitlinien als Drittlinientherapie mit Hinweis auf den Off-Label Einsatz empfohlen und kommt daher nicht als ZVT in Frage. Im Folgenden werden die Therapieoptionen in der dritten Linie nach Leitlinien dargestellt, um den Ausschluss von Prucaloprid zu begründen.

Prucaloprid wird gemäß DGS Leitlinienempfehlungen und Europäischem Expertenkonsensuspapier als Drittlinientherapie nach dem Einsatz von PAMORA empfohlen (AWMF 2019; DGS 2019; Farmer 2019). Prucaloprid kann gemäß DGS Leitlinie (Evidenzlevel 1++, Evidenzgrad A, Konsensgrad 100%) bei Laxantien-refraktärer chronischer Obstipation im Einzelfall und unter Berücksichtigung des Off-Label Gebrauchs nach den PAMORA als Mittel der dritten Wahl zur OIC Behandlung in Betracht gezogen werden (DGS 2019).

Gemäß Stufenplan in den deutschen S3-Leitlinien kann Prucaloprid erst in Stufe 4 als Off-Label Behandlung nach den PAMORA eingesetzt werden (AWMF 2019).

Das Konsensuspapier von Farmer et al. verweist auf den Einsatz von Prucaloprid in Drittlinientherapie bei OIC Patienten, also nach dem Einsatz von Laxantien und PAMORA. Farmer et al. weisen außerdem darauf hin, dass Drittlinientherapien inkl. Prucaloprid von Fachärzten eingesetzt werden sollen (Farmer 2019).

Die Leitlinie des AGA Institute spricht keine Empfehlung für den Einsatz von Prucaloprid aus und begründet dies mit unzureichender Evidenz im Anwendungsgebiet OIC (Crockett 2018). So sind für Prucaloprid zwar Ergebnisse einer 4-wöchigen Phase-II-Studie bei OIC Patienten vorhanden (Sloots 2010), eine weitere 12-wöchige Phase-III-Studie bei Patienten mit OIC wurde allerdings vom verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer eingestellt (ClinicalTrials.gov 2014).

Fazit zum Ausschluss von Prucaloprid

Zusammenfassend entspricht Prucaloprid nicht dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie von OIC Patienten im Anwendungsgebiet, da es gemäß Kriterium 1 keine Zulassung für OIC besitzt und gemäß Kriterium 4 in den Leitlinien entweder als Drittlinientherapie nach den PAMORA empfohlen wird oder aufgrund der fehlenden Evidenz keine Empfehlung für OIC besitzt (AWMF 2019; Crockett 2018; DGS 2019; Fachinformation Prucaloprid 2019; Farmer 2019). Somit erfüllt Prucaloprid nicht die Kriterien des G-BA für eine ZVT.

Wahl der PAMORA Naloxegol und Methylnaltrexon als ZVT

Um die Wahl der PAMORA Naloxegol und Methylnaltrexon als ZVT zu begründen, werden im Folgenden die relevanten Therapieoptionen aus nationalen und internationalen Leitlinien für

die Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Erwachsenen, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden, sowie deren Evidenz im Anwendungsgebiet, dargestellt.

Die deutsche S3-Leitlinie spricht eine starke Empfehlung (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1+) für die Zweitlinienbehandlung mit PAMORA aus: *„Bei einer opioidbedingten Obstipation soll die Gabe von peripher wirksamen Opioidantagonisten (PAMORA) wie z.B. Methylnaltrexon, Naldemedin, Naloxegol, [...] in Betracht gezogen werden, wenn herkömmliche Laxantien nicht ausreichend wirken.“* (AWMF 2019). Die Leitlinie bezieht sich dabei auf mehrere randomisierte, kontrollierte Studien, Metaanalysen und Reviews (Candy 2018; Hanson 2019; Luthra 2018; Nee 2018; Nishie 2019; Sridharan 2018), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexon (Mehta 2016; Siemens 2016), Naldemedin (Esmadi 2019) und Naloxegol (Hanson 2019) bei OIC Patienten belegen (AWMF 2019). Die der Leitlinie zu Grunde liegende Evidenz bezieht sich auf Tumorschmerzpatienten (palliativ und nicht palliativ) und Patienten mit einer Opioidbehandlung für Schmerzen aufgrund anderer Ursachen. Die Empfehlungen der S3-Leitlinie (AWMF 2019) sind außerdem konsistent zu OIC spezifischen Leitlinien (Crockett 2018; DGS 2019; Farmer 2019), die sich nicht ausschließlich auf palliative Tumorkranken beziehen. Die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie sind daher ohne Einschränkung auf alle Patienten im Anwendungsgebiet von Naldemedin übertragbar.

Die Praxisleitlinie der DGS stützt den Einsatz von PAMORA im Anwendungsgebiet basierend auf einem Review von Webster (Webster 2015): *„Kommt es unter der konventionellen Laxanzienbehandlung zu keiner nennenswerten Verbesserung der OIC, [...] sollte die Behandlung mit einem PAMORA (d.h. einem spezifisch agierenden Wirkstoff) fortgeführt werden.“* (DGS 2019). Die Leitlinie führt aus: *„Peripher wirksame μ -Opioidrezeptor-Antagonisten [...] wie z.B. Naloxegol, Methylnaltrexon und Naldemedin lindern in Placebo-kontrollierten klinischen Studien die Beschwerden einer OIC signifikant und erwiesen sich als gut verträglich.“* (DGS 2019) und bezieht sich dabei auf systematische Übersichtsarbeiten und Konsensuspapiere (Evidenzlevel 1++), die die Wirksamkeit und Sicherheit der PAMORA bei OIC beschreiben (Brenner 2017; Farmer 2019; Müller-Lissner 2016; Murphy 2018; Nelson 2016; Sridharan 2018). Aufgrund dessen lautet die Empfehlung der DGS: *„Bei Entwicklung einer OIC nach diesbezüglich unauffälliger Vorgeschichte sollten primär die sog. PAMORAs (peripherally acting μ -Opioid receptor antagonists) zum Einsatz kommen, um diese spezielle Form der Opioid-bedingten Nebenwirkung gezielt und ursächlich zu behandeln und die Beschwerden Betroffener nachhaltig zu lindern.“* (DGS 2019).

Beide deutschen Leitlinien (AWMF 2019; DGS 2019) sind konsistent zu den einschlägigen internationalen Leitlinien (Crockett 2018; Davies 2019; Farmer 2019; Larkin 2018; Müller-Lissner 2016). Das europäische Konsensuspapier benennt PAMORA als wirksame Therapie bei der Behandlung von OIC und stellt diesbezüglich fest, dass mehrere Opioidantagonisten mit lokaler Wirkung im Darm oder (außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS)) peripher wirkende Opioidrezeptor-Antagonisten (PAMORA) auf den Markt gekommen bzw. in der Entwicklung sind und sich als sicher und wirksam bei der Behandlung von OIC erwiesen haben: *„Several opioid antagonists with local action within the gut or (outside the CNS) peripherally-*

acting-opioid receptor antagonists (PAMORAs) have become available and others are being developed. These have been shown to be safe and effective in treating OIC [...].” (Farmer 2019). Farmer et al. berufen sich dabei auf die Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien zu Methylnaltrexon und Naloxegol bei Tumor- und Nichttumorpatienten (Candy 2011; Chey 2014; Iyer 2011; Mackey 2010; Michna 2011; Rauck 2017; Siemens 2016; Webster 2013; Webster 2014).

Auch die ESMO empfiehlt PAMORA wie Methylnaltrexon oder Naloxegol bei einer fortbestehenden OIC: *„In unresolved OIC, peripheral opioid antagonists such as methylnaltrexone or naloxegol may be of value.“* (Larkin 2018).

Die amerikanische Leitlinie der AGA empfiehlt bei OIC Patienten, die Laxantien-refraktär sind, die Behandlung mit Naldemedin gegenüber keiner Behandlung (Starker Empfehlungsgrad, hohes Evidenzlevel), die Behandlung mit Naloxegol gegenüber keiner Behandlung (Starker Empfehlungsgrad, mäßiges Evidenzlevel) und die Behandlung mit Methylnaltrexon gegenüber keiner Behandlung (Schwacher Empfehlungsgrad, niedriges Evidenzlevel):

- *„In patients with laxative refractory OIC, the AGA recommends naldemedine over no treatment. Strong recommendation, high-quality evidence.“*
- *“In patients with laxative refractory OIC, the AGA recommends naloxegol over no treatment. Strong recommendation, moderate-quality evidence.“*
- *“In patients with laxative refractory OIC, the AGA suggests methylnaltrexone over no treatment. Conditional recommendation, low-quality evidence.“* (Crockett 2018).

Laut MASCC soll der Einsatz von PAMORA bei OIC immer in Betracht gezogen werden: *„Peripherally acting mu-opioid receptor antagonists (PAMORAs) should always be considered in patients with opioid-induced constipation.“* (Davies 2019).

Die PAMORA Methylnaltrexon und Naloxegol sind die einzigen Wirkstoffe im Anwendungsgebiet, die Leitlinienempfehlungen und Evidenz der Stufe 1a und 1b haben:

- Methylnaltrexon wurde in mehreren systematischen Reviews mit Metaanalysen untersucht (Hanson 2019; Luthra 2018; Mehta 2016; Nee 2018; Nishie 2019; Siemens 2016; Sridharan 2018), die acht RCTs umfassen (Candy 2011; Iyer 2011; Mackey 2010; Michna 2011; Nalamachu 2015; Portenoy 2008; Rauck 2019; Thomas 2008).
- Die Zulassungsstudien zu Naloxegol umfassen OIC Patienten mit nichttumorbedingtem Schmerz (Hanson 2019; Luthra 2018; Nee 2018; Nishie 2019; Sridharan 2018). Dennoch verweist die EMA explizit darauf, dass sich die Wirkung von Naloxegol nicht für Patienten mit tumorbedingtem Schmerz unterscheiden dürfte (EMA 2014).

Fazit für die Wahl der PAMORA Naloxegol und Methylnaltrexon als ZVT

- Nur die PAMORA Naloxegol und Methylnaltrexon haben eine explizite Zulassung im Anwendungsgebiet von Naldemedin.
- Die aktuellen OIC Leitlinien der AWMF, DGS, ESMO und AGA, das Europäische Expertenkonsensuspapier, die Empfehlungen der MASCC und der systematische Review von Müller-Lissner et al. messen der Behandlung mit PAMORA einen neuen, früheren Stellenwert im Therapieschema bei als die vorherigen Leitlinien (AWMF 2019; Crockett 2018; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018; Müller-Lissner 2016).
- Naldemedin ist ebenfalls ein PAMORA und wird von der deutschen S3-Leitlinie, der AGA Leitlinie, der MASCC Empfehlung und dem europäischen Konsensuspapier Farmer et al. zusammen mit Methylnaltrexon und Naloxegol für die Behandlung von Patienten mit OIC, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden, empfohlen.
- Nur für die PAMORA Naldemedin, Methylnaltrexon und Naloxegol gibt es Evidenz der Evidenzstufe 1a (Metaanalyse auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien) bei OIC.
- Laxantien und Prucaloprid haben keine explizite Zulassung im Anwendungsgebiet „*OIC bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden*“, keine evidenzbasierte Empfehlung in nationalen und internationalen Leitlinien für die Behandlung von Patienten in diesem Anwendungsgebiet und keine Evidenz der Stufe 1a und 1b. Laxantien und Prucaloprid werden somit als ZVT für Naldemedin ausgeschlossen.
- Somit kommt für die gesamte Zielpopulation von Patienten mit OIC, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden, nur Naloxegol und Methylnaltrexon als ZVT in Betracht.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen aus Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 basieren auf der Verfahrensordnung des G-BA, dem gesetzlichen Rahmen gemäß § 35a SGB V, der Beratungsanfrage (Vorgang 2017-B-129) (Shionogi 2017a), der Niederschrift zum Beratungsgespräch (G-BA 2017a, 2017b) und des Schreibens durch den G-BA zur Anpassung der ZVT infolge der Positive Opinion der CHMP (G-BA 2019a).

Das vorliegende Anwendungsgebiet ist der aktuellen Fachinformation zu Naldemedin mit Stand Januar 2020 entnommen (Fachinformation Naldemedin 2020). Die Informationen zu Laxantien, Prucaloprid, Naloxegol und Methylnaltrexon ist den jeweiligen Fachinformationen entnommen (Fachinformation Bisacodyl 2014; Fachinformation Macrogol 2017;

Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naloxegol 2019; Fachinformation Natriumpicosulfat 2015; Fachinformation Prucaloprid 2019; Gebrauchsinformation Sennosid 2009).

Für die Recherche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde am 16.03.2020 nach Leitlinien und Konsensusempfehlungen im Anwendungsgebiet gesucht und die Leitlinien der AWMF, die Praxisleitlinie der DGS und ESMO, ein Europäisches Konsensuspapier und die amerikanischen Leitlinien der AGA und MASCC und ein systematischer Review identifiziert (AWMF 2019; Crockett 2018; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018; Müller-Lissner 2016). Die Leitlinie „Opioide, Langzeitanwendung zur Behandlung bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ der DGSS ist seit Oktober 2019 nicht mehr gültig und wird derzeit überarbeitet, weswegen sie im Folgenden nicht weiter berücksichtigt wird.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ALIUD PHARMA GmbH (Fachinformation Bisacodyl) 2014. *Fachinformation Laxans AL*; Stand: Januar 2014. Verfügbar unter: https://fachwelt.aliud.de/media/5717/laxans-al_201401_veroeff20150119.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2020. *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: Langversion 2.1 Januar 2020*, AWMF-Registernummer: 128/001-OL. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL1_S3_Palliativmedizin_2020-02.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
3. Brenner D. M., Stern E. und Cash B. D. 2017. *Opioid-Related Constipation in Patients With Non-cancer Pain Syndromes: a Review of Evidence-Based Therapies and Justification for a Change in Nomenclature*. Current gastroenterology reports 19 (12), S. 1–6.
4. Candy B., Jones L., Goodman M. L. et al. 2011. *Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients*. The Cochrane database of systematic reviews 2011 (1), S. CD003448.
5. Candy B., Jones L., Larkin P. J. et al. 2015. *Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care*. The Cochrane database of systematic reviews 2015 (5), S. CD003448.
6. Candy B., Jones L., Vickerstaff V. et al. 2018. *Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care*. The Cochrane database of systematic reviews (6), S. CD006332.

7. Chey W. D., Webster L., Sostek M. et al. 2014. *Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain*. The New England journal of medicine 370 (25), S. 2387–2396.
8. ClinicalTrials.gov 2014. *Prucalopride Effects on Subjects With Chronic Non-cancer Pain Suffering From Opioid Induced Constipation (OIC)*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01117051>, abgerufen am: 19.11.2019.
9. Crockett S. D., Greer K. B., Heidelbaugh J. J. et al. 2019. *American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation*. Gastroenterology 156 (1), S. 218–226.
10. Davies A., Leach C., Caponero R. et al. 2019. *MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer*. Supportive care in cancer 2019, S. 1–11.
11. Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) 2019. *DGS PraxisLeitlinien Schmerzmedizin: Opioidinduzierte Obstipation V2.0: Hilfsmittel für die tägliche Praxis; Version: 2.0 für Fachkreise; Erscheinungsjahr: 2019*. Verfügbar unter: https://www.dgs-praxisleitlinien.de/application/files/6415/5083/3602/PLL_OIC.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
12. Emmanuel A., Johnson M., McSkimming P. et al. 2017. *Laxatives Do Not Improve Symptoms of Opioid-Induced Constipation: Results of a Patient Survey*. Pain Medicine 18 (10), S. 1932–1940.
13. Esmadi M., Ahmad D. und Hewlett A. 2019. *Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation: A meta-analysis*. Journal of gastrointestinal and liver diseases 28 (1), S. 41–46.
14. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Moventig, INN-naloxegol: EPAR - Public Assessment Report: EMA/CHMP/738815/2014*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/moventig-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 14.09.2019.
15. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Rizmoic (naldemedine) - Summary of opinion (initial authorisation): EMA/845509/2018 vom 13 Dezember 2018*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rizmoic_en.pdf, abgerufen am: 12.09.2019.
16. Farmer A. D., Drewes A. M., Chiarioni G. et al. 2019. *Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement*. United European gastroenterology journal 7 (1), S. 7-20.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-129*.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-129*.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *Naldemedine zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation. Beratungsanforderung 2017-B-129. Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion.*
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 - zuletzt geändert am 18. Juli 2019 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2019 B2 in Kraft getreten am 19. November 2019.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1970/VerfO_2019-07-18_iK-2019-11-19.pdf, abgerufen am: 13.12.2019.
21. Hanson B., Siddique S. M., Scarlett Y. et al. 2019. *American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation.* Gastroenterology 156 (1), S. 229-253.e5.
22. Hexal AG (Fachinformation Naldemedin) 2020. *Fachinformation Rizmoic® 200 Mikrogramm Filmdoubletten:* Stand: Januar 2020.
23. Iyer S. S., Randazzo B. P., Tzanis E. L. et al. 2011. *Effect of subcutaneous methylnaltrexone on patient-reported constipation symptoms.* Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 14 (1), S. 177–183.
24. Kyowa Kirin GmbH (Fachinformation Naloxegol) 2019. *Fachinformation Moventig® 12,5 mg/25 mg Filmdoubletten:* Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.
25. Larkin P. J., Cherny N. I., La Crippa D. et al. 2018. *Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.* Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 29 (Suppl 4), S. iv111-iv125.
26. Luthra P., Burr N. E., Brenner D. M. et al. 2018. *Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis.* Gut 0000, S. 1–11.
27. Mackey A. C., Green L., Greene P. et al. 2010. *Methylnaltrexone and gastrointestinal perforation.* Journal of pain and symptom management 40 (1), S. e1-3.
28. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (Fachinformationen Natriumpicosulfat) 2015. *Fachinformation Agiolax® Pico Madaus:* Stand: Dezember 2015. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am 16.03.2020.
29. Mehta N., O'Connell K., Giambrone G. P. et al. 2016. *Efficacy of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation: a meta-analysis and systematic review.* Postgraduate medicine 128 (3), S. 282–289.
30. Michna E., Weil A. J., Duerden M. et al. 2011. *Efficacy of subcutaneous methylnaltrexone in the treatment of opioid-induced constipation: a responder post hoc analysis.* Pain Medicine 12 (8), S. 1223–1230.

31. Midro Lörrach GmbH (Gebrauchsinformation Sennosid) 2009. *Gebrauchsinformation Midro® Tee: Stand: November 2009*. Verfügbar unter: http://www.midro.de/fileadmin/midro/downloads/Gebrauchs_Info_Tee.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
32. Müller-Lissner S., Bassotti G., Coffin B. et al. 2017. *Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline*. Pain Medicine 18 (10), S. 1837–1863.
33. Murphy J. A. und Sheridan E. A. 2018. *Evidence Based Review of Pharmacotherapy for Opioid-Induced Constipation in Noncancer Pain*. The Annals of pharmacotherapy 52 (4), S. 370-379.
34. Nalamachu S. R., Pergolizzi J., Taylor R. et al. 2015. *Efficacy and Tolerability of Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: A Responder Analysis of 2 Randomized, Placebo-Controlled Trials*. Pain Practice 15 (6), S. 564–571.
35. Nee J., Zakari M., Sugarman M. A. et al. 2018. *Efficacy of Treatments for Opioid-induced Constipation: Systematic Review and Meta-Analysis*. Clinical gastroenterology and hepatology 16 (10), S. 1569-1584.e2.
36. Nelson A. D. und Camilleri M. 2016. *Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance*. Therapeutic advances in chronic disease 7 (2), S. 121–134.
37. neuraxpharm Arzneimittel GmbH (Fachinformation Macrogol) 2017. *Fachinformation Macrogol-neuraxpharm®: Stand: August 2017*. Verfügbar unter: <https://www.neuraxpharm.de/download/macrogol/>, abgerufen am: 16.03.2020.
38. Nishie K., Yamamoto S., Yamaga T. et al. 2019. *Peripherally acting μ -opioid antagonist for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and meta-analysis*. Journal of gastroenterology and hepatology 34 (5), S. 818–829.
39. Portenoy R. K., Thomas J., Moehl Boatwright M. L. et al. 2008. *Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study*. Journal of pain and symptom management 35 (5), S. 458–468.
40. Rauck R., Slatkin N. E., Stambler N. et al. 2017. *Randomized, Double-Blind Trial of Oral Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Chronic Noncancer Pain*. Pain Practice 17 (6), S. 820–828.
41. Rauck R., Slatkin N. E., Stambler N. et al. 2019. *Safety of oral methylnaltrexone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain*. Journal of pain research 12, S. 139–150.
42. Ruston T., Hunter K., Cummings G. et al. 2013. *Efficacy and side-effect profiles of lactulose, docusate sodium, and sennosides compared to PEG in opioid-induced constipation: a systematic review*. Canadian oncology nursing journal = Revue canadienne de nursing oncologique 23 (4), S. 236–240.

43. Shionogi GmbH (Shionogi) 2017a. *Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung. ZVT Anfrage für Naldemedine zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation (OIC).*
44. Shionogi Inc. (Shionogi) 2015a. *Naldemedine Clinical Study Report: 1314V9231 (COMPOSE 1).*
45. Shionogi Inc. (Shionogi) 2015b. *Naldemedine Clinical Study Report: 1315V9232 (COMPOSE 2).*
46. Shionogi & Co., Ltd. (Shionogi) 2016. *Naldemedine Clinical Study Report: 1331V9236 (COMPOSE 4).*
47. Shionogi Inc. (Shionogi) 2017b. *Naldemedine Clinical Study Report: 1326V9235 (COMPOSE 3).*
48. Shire Deutschland GmbH (Fachinformation Prucaloprid) 2019. *Fachinformation Resolor® 1 mg / 2 mg Filmtabletten: Stand: Februar 2019.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.
49. Siemens W. und Becker G. 2016. *Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and meta-analyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes.* Therapeutics and clinical risk management 12, S. 401–412.
50. Sloots, C. E. J., Rykx A., Cools M. et al. 2010. *Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation.* Digestive diseases and sciences 55 (10), S. 2912–2921.
51. Sridharan K. und Sivaramakrishnan G. 2018. *Drugs for Treating Opioid-Induced Constipation: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials.* Journal of pain and symptom management 55 (2), S. 468–479.e1.
52. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Fachinformation Methylnaltrexon) 2017. *Fachinformation Relistor® 12 mg/0,6 ml Injektionslösung: Stand: Januar 2017.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.
53. Thomas J., Karver S., Cooney G. A. et al. 2008. *Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness.* The New England journal of medicine 358 (22), S. 2332–2343.
54. Webster L., Chey, W. D., Tack J. et al. 2014. *Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation.* Alimentary Pharmacology & Therapeutics 40 (7), S. 771–779.
55. Webster L., Dhar S., Eldon M. et al. 2013. *A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of naloxegol in patients with opioid-induced constipation.* PAIN 154 (9), S. 1542–1550.
56. Webster L. R., Brenner D. M., Barrett A. C. et al. 2015. *Analysis of opioid-mediated analgesia in Phase III studies of methylnaltrexone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain.* Journal of pain research 8, S. 771–780.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition und Krankheitsbeschreibung

Die OIC ist die häufigste Nebenwirkung einer Opioidtherapie (Andresen 2016). 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.“ (DGS 2019). Zur Diagnose einer OIC müssen zudem mindestens zwei der folgenden Symptome vorliegen, die auch zur Definition von funktionaler Obstipation herangezogen werden (DGS 2019; Simren 2017):

- Starkes Pressen ($\geq 25\%$ der Darmentleerungen)
- Klumpiger oder harter Stuhl ($\geq 25\%$ der Darmentleerungen)
- Gefühl unvollständiger Entleerung ($\geq 25\%$ der Darmentleerungen)
- Gefühl anorektaler Obstruktion ($\geq 25\%$ der Darmentleerungen)
- Manuelle Manöver zur Erleichterung der Defäkation ($\geq 25\%$ der Darmentleerungen)
- < 3 Stühle pro Woche

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 (Abramowitz 2013; Bell 2009b; Cook 2008; DGS 2019; Ducrotté 2017; Kalso 2004; Moore 2005; Papaleontiou 2010; Rosti 2010; Tuteja 2010).

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 (Bell 2009b; Cook 2008). Für die Patienten bedeutet die OIC signifikante Einschränkungen des physisch und psychischen Wohlbefindens und der Aktivitäten des alltäglichen Lebens, eine eingeschränkte Lebensqualität und eine vermehrte Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Bell 2009a; Christensen 2016; Coyne 2014; Fernandes 2016; Iyer 2010; Morlion 2015; Søndergaard 2017; Wittbrodt 2018).

Ätiologie und Entstehung

Die normale Darmfunktion erfordert die Koordination von Motilität, Flüssigkeitssekretion und Defäkationsreflexen. Opioide stören diese normalen Prozesse im gesamten Magen-Darm-System (siehe Abbildung 3-A). Das resultierende Syndrom, Opioid-induzierte Darmdysfunktion (opioid-induced bowel dysfunction, OIBD), geht mit Symptomen wie Obstipation, Schmerzen, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen einher (Andresen 2013; Farmer 2019). 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 (Farmer 2019).

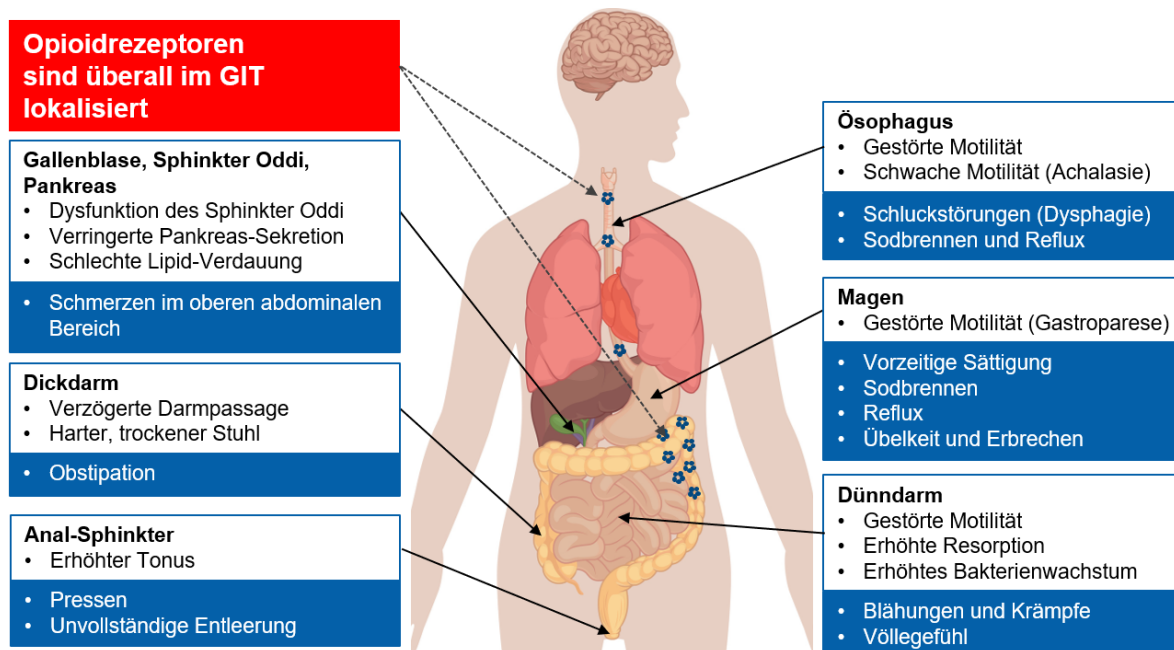


Abbildung 3-A: Wirkung von Opioiden im Gastrointestinaltrakt

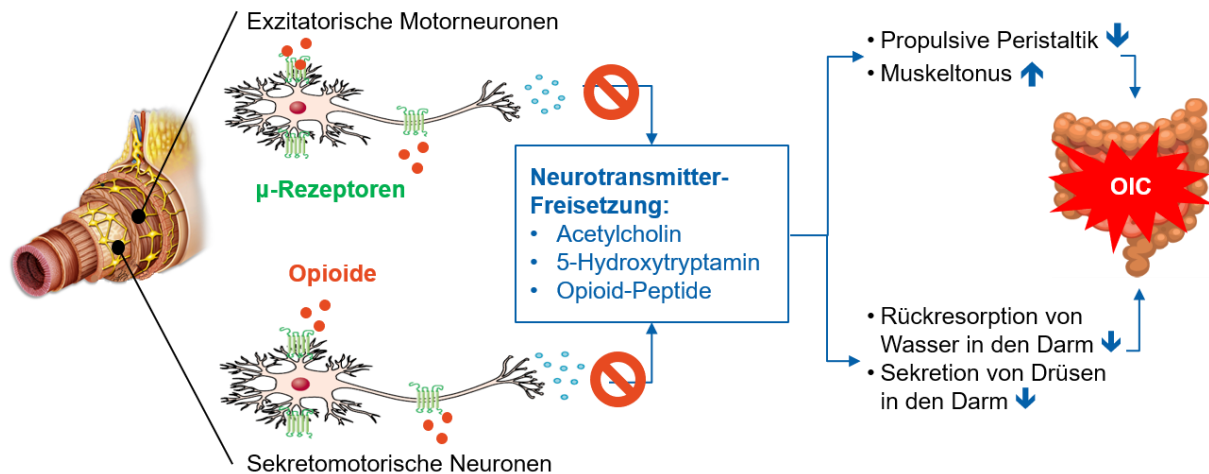
GIT: Gastrointestinaltrakt

Modifiziert nach: Farmer 2019

Diese Beeinträchtigungen der gastrointestinalen Funktionen basieren darauf, dass Opioide die μ -Opioidrezeptoren (μ -Rezeptoren) im enterischen Nervensystem (ENS) aktivieren, was zu folgenden Effekten im Gastrointestinaltrakt (GIT) und der Entstehung von OIC führt, siehe Abbildung 3-B (Andresen 2016; Viscusi 2019):

1. Erhöhter Muskeltonus: Der Ruhetonus der GIT-Sphinktere ist erhöht, was ebenfalls die Verweildauer im GIT verlängert und eine Darmentleerung verzögert.
2. Verminderte Peristaltik: Opioide hemmen die peristaltischen Bewegungen, wodurch die gastrointestinale Passagezeit verlängert wird.
3. Erhöhte Resorption von Flüssigkeit: Opioide hemmen die Sekretion von Kopf- und Bauchspeicheldrüsen sowie von Magen, Dün- und Dickdarm. Außerdem geht die

längere Verweildauer im GIT mit einer erhöhten Flüssigkeitsresorption einher. Dies führt zu einem trockenen und harten Stuhl.



Opiode aktivieren μ -Rezeptoren des ENS im GIT mit folgenden Effekten:

1. Erhöhter Muskeltonus (Hemmung der Entleerung)
2. Verminderte Peristaltik (Verzögerung der Darmpassage)
3. Erhöhte Resorption von Flüssigkeit (Verhärtung des Stuhls)

OIC

Abbildung 3-B: Entstehung einer OIC aufgrund der Opioidwirkung im Gastrointestinaltrakt
ENS: Enterisches Nervensystem; GIT: Gastrointestinaltrakt; OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation)

Modifiziert nach: Farmer 2019; Viscusi 2019

Verlauf

Prävalenz und Intensität von OIC steigen mit Dauer, Höhe und Regelmäßigkeit der Opioidaufnahme (Bell 2009b). Je länger ein Patient unter einer Opioidtherapie ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, eine OIC zu entwickeln. Auch die Wahl der Opioids substanz und Applikationsart spielen eine Rolle bei der Entwicklung einer OIC (DGS 2019). Die Entstehung einer OIC und das Ausbilden von klinischen Symptomen sind je nach Patienten unterschiedlich. Während sich bei einigen Patienten die ersten Beschwerden einer OIC bereits nach ein paar Tagen manifestieren und innerhalb kurzer Zeit verschlimmern, entsteht bei anderen Patienten erst im Laufe von Wochen und Monaten eine klinisch manifeste OIC (DGS 2019). 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 (DGS 2019). Eine Toleranzentwicklung wie bei anderen Opioidnebenwirkungen (z.B. Sedierung) besteht für die OIC in der Regel also nicht (Andresen 2016; Pappagallo 2001). Mit Absetzen oder Dosisreduzierung der Opioidtherapie bildet sich auch die OIC zurück (Bell 2009b).

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

OIC ist mit einem höheren Lebensalter assoziiert (Andresen 2016; DGS 2019). Gemäß einer Stichprobenuntersuchung der Bevölkerung in Frankreich, welche die Prävalenz von OIC untersuchte, ist ein Alter von ≥ 50 Jahren mit OIC assoziiert (Ducrotté 2017). 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 ≥ 50 Jahren (Ducrotté 2017).

Inwieweit auch das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für eine OIC darstellt, wird von der Literatur unterschiedlich bewertet. Die DGS-Praxisleitlinie und die Publikationen von Andresen et al. und Webster et al. geben an, dass das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für OIC gilt (Andresen 2016; DGS 2019; Webster 2015a).

In der Übersichtsarbeit von Müller-Lissner et al. hingegen wird berichtet, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Prävalenz hat (Müller-Lissner 2017). Müller-Lissner et al. bezieht sich hierbei auf eine Studie von Tuteja et al., in der 146 Patienten mit regelmäßiger Opioidaufnahme aufgrund von moderatem bis schwerem chronischen nichttumorbedingten Schmerz zum Auftreten von OIBD befragt wurden. OIBD Symptome wurden anhand des Bowel-Disease-Questionnaire erhoben. Als Ergebnis war die OIC Prävalenz bei Frauen zwar numerisch höher, allerdings statistisch nicht signifikant (Odds Ratio: 1,25; p-Wert: 0,59) (Tuteja 2010).

Abgrenzung OIC gegenüber chronischer, funktioneller Obstipation

Die chronische, funktionelle Obstipation ist eine häufige, heterogene, multifaktorielle und polysymptomatische Erkrankung, welche die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt und durch eine vermehrte Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen gekennzeichnet ist (Wald 2007). Mögliche Ursachen einer chronischen, funktionellen Obstipation sind eine neurologische, endokrine oder systemische Erkrankung (Andresen 2013).

Gemäß DGS Praxisleitlinie wird eine chronische, funktionelle Obstipation diagnostiziert, wenn über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten unbefriedigende Darmentleerungen berichtet werden, die mindestens zwei der folgenden Leitsymptome aufweisen (DGS 2019; Simren 2017):

- Starkes Pressen
- Klumpiger oder harter Stuhl
- Subjektiv unvollständige Entleerung
- Subjektive Obstruktion oder
- Manuelle Manöver zur Erleichterung der Defäkation, jeweils bei $\geq 25\%$ der Darmentleerungen, oder
- < 3 Stühle pro Woche

Die OIC hingegen ist kausale Folge einer Opioidaufnahme (Andresen 2016; Pappagallo 2001). Die Aktivierung der μ -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 μ -Rezeptor-Antagonist, der die Wirkung der Opiode auf die μ -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 (Andresen 2016).

Diagnostik

Die OIC wird anhand der Rom-IV Kriterien diagnostiziert (DGS 2019; Farmer 2019; Lacy 2016). Demzufolge kann eine OIC festgestellt werden, wenn:

1. erstmals nach Beginn bzw. Wechsel oder Dosiserhöhung von Wirkstoff / Darreichungsform einer Opioidbehandlung mindestens zwei der nachfolgend aufgeführten Beschwerden auftreten:
 - Starkes Pressen ($\geq 25\%$ der Darmentleerungen)
 - Klumpiger oder harter Stuhl ($\geq 25\%$ der Darmentleerungen)
 - Gefühl unvollständiger Entleerung ($\geq 25\%$ der Darmentleerungen)
 - Gefühl anorektaler Obstruktion ($\geq 25\%$ der Darmentleerungen)
 - Manuelle Manöver zur Erleichterung der Defäkation ($\geq 25\%$ der Darmentleerungen)
 - < 3 Stühle pro Woche
2. sowie ohne Laxantieneinnahme nur selten spontane, weiche oder flüssige Stühle auftreten.

Da die OIC durch Symptome und nicht durch pathophysiologische Merkmale oder Biomarker definiert wird, ähnelt sie vielen anderen medizinischen Symptomen, wie zum Beispiel der chronischen idiopathischen Obstipation (funktionelle Obstipation), obstruierender Darmkrebs, Parkinson-Krankheit, Diabetes und Obstipation induziert durch andere Medikamente wie z.B. durch Antidepressiva oder Eisenpräparate. Daher ist es zunächst wichtig, Komorbiditäten auszuschließen, die für eine Obstipation verantwortlich sein könnten oder diese verschlimmern könnten. Darüber hinaus ist es wichtig, den Patienten auf eine zugrundeliegende rektale Evakuierungsstörung (z.B. dyssynerge Defäkation oder große Rektozele) zu untersuchen, die die Obstipation verschlimmert (Camilleri 2014; Nelson 2016; Webster 2016).

Gegenwärtige Verfahren zur Diagnose von OIC umfassen sowohl objektive als auch subjektive Erhebungsinstrumente, siehe Abbildung 3-C (Camilleri 2014; Gaertner 2015; Nelson 2016; Ueberall 2011). Objektive Erhebungsinstrumente sind z.B. Stuhlgangfrequenz / Änderung der

Stuhlgangsfrequenz, Zeitspanne bis zur Darmentleerung, Darmentleerung innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme der Medikation, Magen-Darm-(oder Kurzdarm) Transitzeit, oder die Bristol-Stuhlformen-Skala (Bristol Stool Form Scale, BSFS).

Subjektive Parameter umfassen Fragebögen zur Messung der obstipationsspezifischen Symptome (Patient Assessment of Constipation Symptoms, PAC-SYM) bzw. der obstipationsspezifischen Lebensqualität (Patient Assessment of Constipation Quality of Life, PAC-QOL) und Skalen wie den Bowel Function Index (BFI), und der Skala für den klinischen Gesamteindruck (Clinical Global Impression Scale, CGI).

Kategorie	Instrument/Skala
Objektive Parameter	• Häufigkeit/ Änderung der Häufigkeit des Stuhlgangs • Zeitspanne bis zur Darmentleerung • Einsatzhäufigkeit spezifischer stuhlfördernder Maßnahmen/ Arzneistoffe • Darmentleerung innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme der Medikation • Magen-Darm-(oder Kurzdarm) Transitzeit • Bewertung der Stuhlkonsistenz (BSFS)
Subjektive Parameter	Selbstauskunftsinstrumente/ Fragebögen: • Messung der obstipationsspezifischen Symptome (PAC-SYM) • Messung der obstipationsspezifischen Lebensqualität (PAC-QOL) • Bowel Function Index (BFI) • Skala für den klinischen Gesamteindruck (CGI)

Abbildung 3-C Parameter und Erhebungsinstrumente zur OIC Diagnose

Modifiziert nach: DGS 2019

Unter allen Erhebungsinstrumenten ist der BSFS ein oft eingesetztes klinisches Bewertungsschema, welches Form und Beschaffenheit des menschlichen Stuhls abhängig von der Dauer der Passagezeit im Darm in 7 Stuhltypen beurteilt (siehe Abbildung 3-D). Die Passagezeit nimmt dabei von Typ 1 (einzelne, feste Kügelchen) zu Typ 7 (flüssig) ab. Bei Typ 1 kann die Zeit der Darmpassage bis zu 100 Stunden dauern, während sie bei Typ 7 ca. 10 Stunden beträgt. Für eine OIC Diagnose muss entweder Typ 1 (einzelne, feste Kügelchen) oder Typ 2 (wurstartig, klumpig) vorliegen (Lewis 1997).

Bristol-Stuhlformen-Skala (BSFS)

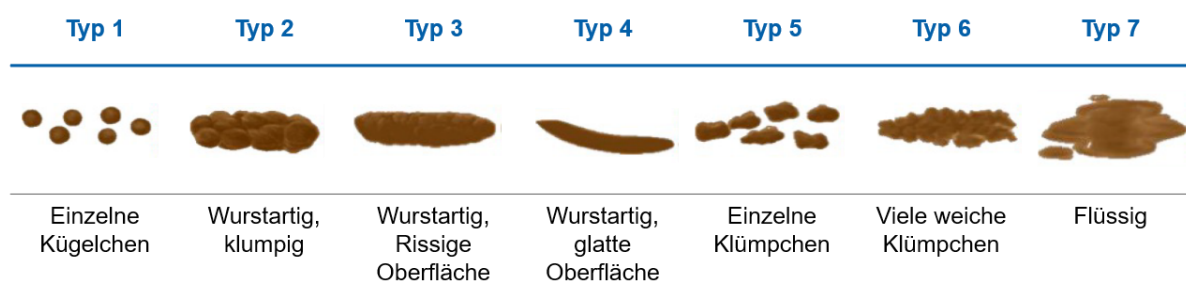


Abbildung 3-D: Bristol-Stuhlformen-Skala (BSFS)

Modifiziert nach: Lewis 1997

Therapie der OIC

Das Ziel einer OIC Therapie ist es, die Effekte der Opioiden auf die μ -Opioidrezeptoren im Darm aufzuheben und somit die Darmmotorik wieder zu normalisieren, ohne dabei die analgetische Wirkung der Opioidtherapie zu beeinträchtigen (Farmer 2019).

Die Therapieempfehlungen bei einer OIC haben sich dabei in den letzten Jahren durch die Publikation von mehreren OIC spezifischen Leitlinien bzw. Konsensusempfehlungen gewandelt (AWMF 2020; Crockett 2019; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018). So sind seit dem Jahr 2018 zwei deutsche Leitlinien (AWMF 2020; DGS 2019), drei europäische Leitlinien (Davies 2019; Farmer 2019; Larkin 2018) und eine amerikanische Leitlinie (Crockett 2019) mit spezifischen Empfehlungen zu den Behandlungsoptionen von Patienten mit OIC erschienen. Die aktuelle, über Leitlinien hinweg konsistente Empfehlung ist, dass bei Entwicklung einer OIC nach diesbezüglich unauffälliger Vorgeschichte und dem Einsatz von Laxantien als Erstlinientherapie, PAMORA zum Einsatz kommen sollen, um diese spezielle Form der opioidbedingten Nebenwirkung gezielt und ursächlich zu behandeln und die Beschwerden Betroffener nachhaltig zu lindern (AWMF 2020; Crockett 2019; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018).

Die Behandlungsoptionen von Patienten mit OIC werden im Folgenden detaillierter dargestellt.

Erstlinientherapie

Sowohl die deutsche S3-Leitlinie der AWMF und die Praxisleitlinie der DGS, als auch drei europäische Leitlinien und die Leitlinie der AGA benennen die langjährig empfohlenen Laxantien als weiterhin in der Praxis übliche Erstlinientherapie (AWMF 2020; Crockett 2019; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018).

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 (G-BA 2018), obwohl sie keine explizite Zulassung für OIC besitzen.

Als bevorzugte konventionelle Laxantien in der Erstlinientherapie von OIC führen die Leitlinien Macrogol, Bisacodyl, Natriumpicosulfat und Sennapräparate auf, betonen jedoch weiterhin die fehlende klare Evidenz zum Behandlungs- und Kombinationsschema von konventionellen Laxantien bei OIC (AWMF 2020; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018). Konventionelle Laxantien sollten gemäß Konsens mit Beginn der Opioidtherapie eingesetzt werden (AWMF 2020; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018). Ziel der Laxantieneinnahme ist es, eine Defäkation zu erleichtern. Durch unterschiedliche Wirkprinzipien der einzelnen Laxantiengruppen (z.B. osmotisch, salinisch, motilitäts- bzw. sekretionsbeeinflussend) wird eine Zunahme des Stuhlvolumens und/oder ein Aufweichen des Stuhls im Darm erreicht, wodurch die Darmperistaltik stimuliert und ein Defäkationsreflex erreicht werden soll. Es gibt verschiedene Arzneimittel, die zur Gruppe der zu Lasten der GKV verordnungsfähigen Laxantien zählen (G-BA 2018, 2020). Die Wirksamkeit der Laxantien ist

limitiert und nur bei einem geringen Anteil von Patienten geeignet, die Entstehung einer OIC zu vermeiden oder so zufriedenstellend zu behandeln, dass den Betroffenen ein weitestgehend beschwerdefreies Leben ermöglicht wird (DGS 2019).

Die unspezifische Wirkweise von Laxantien, die peristaltische Aktivität durch eine Volumenvergrößerung des Darminhalts zu erhöhen und somit eine Defäkation zu erleichtern, ist unter einer Opioidtherapie nicht zielführend (Camilleri 2017; DGS 2019). Da Opioide im Gastrointestinaltrakt die peristaltischen Reflexe zur propulsiven motorischen Aktivität negativ beeinflussen und somit die Motilitäts- und Sekretionsprozesse inhibieren, kann der Darminhalt auch durch eine Laxantieneinnahme die Darmpassage nicht schneller passieren (Akbarali 2017; Bardsley 2016; Camilleri 2017).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass konventionelle Laxantien bei Patienten unter Opioidtherapie häufig unwirksam sind oder Nebenwirkungen (z.B. Koliken, Krämpfe, Intoxikation, Elektrolyt- und Vitaminstörungen) hervorrufen, da sie nur symptomatisch wirken (Bell 2009b; Brenner 2014; Camilleri 2014; DGS 2019; Emmanuel 2017; Ruston 2013; Stern 2018).

Zweitlinientherapie

Die nationalen und internationalen Leitlinien stimmen überein und empfehlen ein PAMORA für die Behandlung von Patienten mit OIC, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden (AWMF 2020; Crockett 2019; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018). Die DGS schreibt hierzu: „*Kommt es unter der konventionellen Laxanzienbehandlung zu keiner nennenswerten Verbesserung der OIC [...] sollte die Behandlung mit einem PAMORA (d.h. einem spezifisch agierenden Wirkstoff) fortgeführt werden.*“ (DGS 2019).

Die Empfehlungen für PAMORA gelten über alle OIC Patienten hinweg (Crockett 2019; Farmer 2019), d.h. sie unterscheiden sich nicht zwischen nichttumorbedingten Schmerzen (DGS 2019) und tumorbedingten Schmerzen (Davies 2019; Larkin 2018) und gelten ebenfalls für Patienten in palliativmedizinischer Versorgung (AWMF 2020).

In Deutschland sind bei der OIC neben Naldemedin (Rizmoic[®]) derzeit zwei weitere PAMORA zugelassen: Naloxegol (Moventig[®]) (Fachinformation Naloxegol 2019) und Methylnaltrexon (Relistor[®]) (Fachinformation Methylnaltrexon 2017).

Im Gegensatz zu den konventionellen Mitteln gegen Obstipation vermitteln PAMORA im ENS durch die kompetitive Antagonisierung der Opioidbindung an μ -Opioidrezeptoren einen unmittelbar kausalen Therapieansatz der OIC, indem sie die Wiederherstellung und Aufrechterhaltung der gastrointestinalen Motilität und Sekretion ermöglichen, ohne eine Beeinträchtigung der analgetischen Opioidwirkung im ZNS zu induzieren (Andresen 2016; Brenner 2017; Leppert 2016).

Im Folgenden werden die relevanten Empfehlungen zur Behandlung der OIC aus den deutschen und europäischen Leitlinien zusammenfassend dargestellt.

S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Im August 2019 hat die AWMF eine „Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung“ veröffentlicht, die ein spezifisches Kapitel zur OIC enthält (AWMF 2020).

Die Empfehlung zur **Erstlinientherapie** lautet: „*Laxantien zur Behandlung oder Vorbeugung von opioidbedingter Obstipation sollen routinemäßig verordnet werden [Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1+]. Es gibt keine Evidenz, nach der ein Laxans gegenüber anderen zu bevorzugen ist.*“ (AWMF 2020). Eine mögliche Kombination aus Laxantien mit unterschiedlichem Wirkmechanismus hat den Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 1+ (AWMF 2020). Somit spricht die AWMF eine starke Empfehlung (Empfehlungsgrad A) im Sinne einer „soll“ Formulierung für Laxantien in Erstlinientherapie aus und lediglich eine offene Empfehlung im Sinne einer „kann“ Formulierung für eine Kombination aus Laxantien mit unterschiedlichem Wirkmechanismus (Empfehlungsgrad 0). Die Leitlinie führt aus, dass eine prophylaktische Laxantienbehandlung häufig bei Patienten mit langanhaltender Opioidtherapie durchgeführt wird und bezieht sich dabei auf eine systematische Cochrane-Analyse von Candy et al. und die daraus resultierende Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Palliativmedizin (European Association for Palliative Care, EAPC) von Caraceni et al., Laxantien für die Behandlung oder zur Prophylaxe von OIC einzusetzen (Candy 2011; Candy 2015; Caraceni 2012). Zwischen den Laxantiensubstanzen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, weshalb es nach Candy et al. auf Basis der vorhandenen Evidenz keinen Hinweis darauf gibt, dass ein Laxans gegenüber dem anderen empfohlen werden soll (Candy 2011; Candy 2015).

Die Empfehlung zur **Zweitlinientherapie** mit PAMORA lautet (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1+) „*Bei einer opioidbedingten Obstipation soll die Gabe von peripher wirksamen Opioidantagonisten (PAMORA) wie z.B. Methylnaltrexon, Naldemedin, Naloxegol, [...] in Betracht gezogen werden, wenn herkömmliche Laxantien nicht ausreichend wirken.*“ (AWMF 2020). Die Leitlinie bezieht sich dabei auf Evidenz der Evidenzstufe 1 (Candy 2018; Hanson 2019; Luthra 2018; Nee 2018; Nishie 2019; Sridharan 2018), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexon (Mehta 2016; Siemens 2016), Naldemedin (Esmadi 2019) und Naloxegol (Hanson 2019) bei OIC Patienten belegen (AWMF 2020). Die Leitlinie weist darauf hin, dass „*die Empfehlungen dieses Kapitels [...] denen der American Gastroenterological Association für opioidinduzierte Obstipation bei Patienten mit oder ohne maligner Erkrankung [entsprechen].*“ (AWMF 2020; Crockett 2019).

Praxisleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS)

Die Empfehlung der DGS zur **Erstlinientherapie** ist eine Therapie mit Laxantien. Die Praxisleitlinie führt aber ergänzend aus, dass die Evidenz für Laxantien in der Behandlung von OIC begrenzt sei: „*Konventionelle Laxanzien zählen aufgrund ihrer geringen Kosten international unverändert zu den sog. Erstlinientherapien zur Behandlung einer OIC, obwohl die verfügbare Evidenz bzgl. ihrer antiobstipativen Wirksamkeit bei der OIC überschaubar ist und weniger als die Hälfte aller von einer OIC Betroffenen unter diesen Therapien über einen zufriedenstellenden Behandlungserfolg berichten.*“ (DGS 2019). „*Ursache dieser*

unzureichenden Wirkung [der Laxantien] ist ihre unspezifische Wirkung, die bei funktionellen Störungen durchaus sinnvoll sein kann, bei einer OIC jedoch durch die spezifischen Effekte der Opioiden auf das autonome enterale Nervensystem ausgehebelt werden.“ (DGS 2019).

Die Empfehlung zur **Zweitlinientherapie** ist der Einsatz von PAMORA. Die Praxisleitlinie der DGS stützt den Einsatz von PAMORA im Anwendungsgebiet basierend auf einem Review von Webster (Webster 2015b): *„Kommt es unter der konventionellen Laxanzienbehandlung zu keiner nennenswerten Verbesserung der OIC [...] sollte die Behandlung mit einem PAMORA (d.h. einem spezifisch agierenden Wirkstoff) fortgeführt werden.“* (DGS 2019). *„Peripher wirksame μ -Opioidrezeptor-Antagonisten [...] wie z.B. Naloxegol, Methylnaltrexon und Naldemedin lindern in Placebo-kontrollierten klinischen Studien die Beschwerden einer OIC signifikant und erwiesen sich als gut verträglich.“* (DGS 2019). Die DGS bezieht sich dabei auf systematische Übersichtsarbeiten zur Wirksamkeit und Sicherheit der PAMORA bei OIC (Brenner 2017; Farmer 2019; Müller-Lissner 2017; Murphy 2018; Nelson 2016; Sridharan 2018). Zusammenfassend empfiehlt die DGS primär eine OIC Behandlung mit PAMORA: *„Bei Entwicklung einer OIC nach diesbezüglich unauffälliger Vorgeschichte sollten primär die sog. PAMORAs [...] zum Einsatz kommen, um diese spezielle Form der Opioid-bedingten Nebenwirkung gezielt und ursächlich zu behandeln und die Beschwerden Betroffener nachhaltig zu lindern.“* (DGS 2019).

Europäische Konsensuspapiere und Leitlinien

Die Empfehlung zur **Erstlinientherapie** im europäischen Konsensuspapier von Farmer et al., der klinischen Praxisleitlinien der ESMO als auch in der Leitlinie der MASCC ist eine Behandlung der OIC mit Laxantien (Davies 2019; Farmer 2019; Larkin 2018). Gemäß MASCC sollten bei Patienten unter Therapie mit Opioidanalgetika standardmäßig Laxantien oder PAMORA mitverschrieben werden (Evidenzlevel: IV; Leitlinienkategorie: schwache Empfehlung): *„Patients prescribed opioid analgesics should be routinely co-prescribed laxatives (or a PAMORA) (level of evidence—IV; category of guideline— suggestion).“* (Davies 2019).

Die Empfehlungen zur **Zweitlinientherapie** sind ebenfalls konsistent. Nach dem ersten Laxans wird ein PAMORA empfohlen, sobald OIC Symptome auftreten (siehe Abbildung 4 in Farmer et al.). Erst bei unzureichendem Ansprechen einer PAMORA-Therapie wird ein weiteres Laxans, andere Opioid-Antagonisten oder ein Wechsel der Opioidtherapie empfohlen (Farmer 2019). Die Experten stützen ihre Empfehlungen für PAMORA auf Evidenz der Evidenzstufe 1 zu Methylnaltrexon, Naloxegol und Naldemedin.

Die Untergruppe Palliativmedizinische Pflege (Palliative Care Study Sub-Group) der MASCC veröffentlichte ebenfalls im Jahr 2019 evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung von Obstipation bei Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung (Davies 2019). Die Leitlinie unterscheidet zwischen funktioneller Obstipation und sekundärer Obstipation, zu der die OIC gehört. Bei Patienten mit OIC empfiehlt die MASCC immer den Einsatz von PAMORA (Evidenzlevel I; Leitlinienkategorie: Empfehlung): *„Peripherally acting mu-opioid receptor antagonists (PAMORAs) should always be considered in patients with opioid-induced*

constipation (level of evidence—I; category of guideline—recommendation; data from patients with cancer and patients with advanced disease).” (Davies 2019). Wenn Patienten mit OIC nicht auf PAMORA ansprechen, muss der Patient neu bewertet werden. In dem Fall kann eine Kombination mit oder ein Wechsel auf ein konventionelles Laxans oder eine andere Substanz (z.B. Lubiproston, Prucaloprid) in Betracht gezogen werden (Evidenzlevel V; Leitlinienkategorie: Empfehlung): „If patients with opioid-induced constipation do not respond to PAMORAs, then re-assess the patient and consider adding or switching to a conventional laxative or specialist medication (e.g. lubiprostone, prucalopride) (level of evidence—V; category of guideline—suggestion).” (Davies 2019). Die Leitlinie führt außerdem aus, dass Studien mit PAMORA bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und auch bei Patienten mit tumorbedingten Schmerzen durchgeführt worden sind. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass auf Basis der Daten kein Zusammenhang zwischen der Grunderkrankung des Patienten und der Wirksamkeit/ Toleranz von PAMORA hergestellt werden kann: „Studies of PAMORAs have been undertaken in patients with advanced disease and also in patients with cancer pain (as opposed to non-malignant pain). Of note, there is no data to suggest that the efficacy/tolerability of PAMORAs is population-dependent.” (Davies 2019).

Charakterisierung der Zielpopulation

Naldemedin (Rizmoic®) ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden (Fachinformation Naldemedin 2020). Die Zielpopulation von Naldemedin (Rizmoic®) 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 placebokontrollierten multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studien COMPOSE 1, COMPOSE 2 zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit (Shionogi 2015a, 2015b) und COMPOSE 3 (Shionogi 2017) 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 (Shionogi 2016b) und deren Verlängerungsstudie COMPOSE 5 (Shionogi 2016c) hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Naldemedin gegenüber Placebo untersucht.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

OIC ist die häufigste Nebenwirkung einer Schmerztherapie mit Opioiden (Andresen 2016; Caldwell 2002; Kalso 2004; Tuteja 2010) und wird von den betroffenen Patienten als das am stärksten die Lebensqualität beeinflussende („most bothersome“) Symptom beschrieben (Davis 2015).

OIC Patienten leiden unter signifikanten Einschränkungen des physischen und psychischen Wohlbefindens sowie der eingeschränkten Teilhabe an den Aktivitäten des alltäglichen Lebens (Andresen 2018b; Andresen 2018a; DGS 2019). Durch die Manifestation von physischen, emotionalen und psychischen Symptomen sind die Möglichkeiten für soziale Kontakte und die Lebensqualität von Patienten mit OIC insgesamt stark eingeschränkt (Andresen 2018b; Andresen 2018a; Bell 2009a; Penning-van Beest 2010). Untersuchungen von langfristig mit Opioiden behandelten chronischen Schmerzpatienten belegen für die von einer OIC Betroffenen signifikante Einschränkungen der Lebensqualität im Vergleich zu entsprechend behandelten Patienten ohne OIC (Bantel 2018; Bell 2009a; Bell 2009b; DGS 2019; Gupta 2015; Morlion 2015; Penning-van Beest 2010; Ueberall 2015; Ueberall 2016).

Die Patienten beschreiben unter anderem eine täglich exzessiv lange Zeit auf der Toilette und somit die eingeschränkte Möglichkeit, eine tägliche Routine im Alltag zu etablieren (Andresen 2018a; Rauck 2017). Auch die Intimität der OIC Patienten mit dem/der Partner/-in wird als stark eingeschränkt beschrieben (Andresen 2018a; Rauck 2017). Erschwerend kommt hinzu, dass Betroffene unter zahlreichen Vorurteilen ihrer Umwelt hinsichtlich der Ursache der Obstipation (Fehlernährung, mangelnde Flüssigkeitszufuhr, unzureichende körperliche Aktivität) und der medizinischen Relevanz der OIC (Unkenntnis, Verharmlosung, Bagatellisierung) leiden (DGS 2019).

Zusätzlich zu den Einschränkungen bei der Lebensqualität müssen krankheitsbedingte Arbeitsunfähigkeitszeiten und Einschränkungen der beruflichen Leistungsfähigkeit als ökonomische Gesichtspunkte berücksichtigt werden. Patienten mit OIC sind unabhängig von der Ursache ihrer Schmerzen im Vergleich zu sonst vergleichbar kranken / behandelten Patienten häufiger arbeitsunfähig, häufiger beim Arzt und häufiger in stationärer Behandlung als Patienten ohne OIC (Bell 2009a; DGS 2019).

Aktuelle Behandlungsoptionen

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, benennen nationale und internationale Leitlinien Laxantien als weiterhin in der Praxis übliche Erstlinientherapie bei der Behandlung der OIC (AWMF 2020; Crockett 2019; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018; Müller-Lissner 2017). Die Experten weisen 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 (DGS 2019). Laxantien können die OIC nicht grundsätzlich beseitigen, da dies nur mit einem kausalen Therapieansatz, sprich der Antagonisierung der Opioidbindung an die μ -Opioidrezeptoren und damit der Beseitigung der μ -Opioidrezeptor-vermittelten Effekte auf den Darm, erfolgen kann. Aus diesem Grund wird die Wirksamkeit von Laxantien bei OIC insgesamt als unzureichend betrachtet (Häuser 2014; Wirz 2019). Die

DGS sagt hierzu: „*Ursache dieser unzureichenden Wirkung [der Laxantien] ist ihre unspezifische Wirkung, die bei funktionellen Störungen durchaus sinnvoll sein kann, bei einer OIC jedoch durch die spezifischen Effekte der Opioide auf das autonome enterale Nervensystem ausgehebelt werden. [...] Allerdings gibt es zum spezifischen Einsatz dieser Laxanzien bei OIC nahezu keine Evidenz aus aktiv- oder Placebo-kontrollierten klinischen Studien.*“ (DGS 2019).

Die Praxisleitlinien betonen daher, dass die Notwendigkeit für einen spezifischen, ursächlich (kausal) wirksamen Wirkmechanismus für die Behandlung der OIC besteht (DGS 2019).

Mit den in Deutschland verfügbaren PAMORA Methylnaltrexon (Fachinformation Methylnaltrexon 2017) und Naloxegol (Fachinformation Naloxegol 2019) stehen zwei Wirkstoffe mit kausalem Wirkmechanismus zur Verfügung. PAMORA sind peripher wirkende μ -Opioidrezeptor-Antagonisten und in der Lage, gegen die opioidbedingten Symptome im Gastrointestinaltrakt ursächlich vorzugehen und dabei Beschwerden wie z.B. den gastroösophagealen Reflux, die verzögerte Absorption von oral eingenommenen Medikamenten und abdominelle Koliken zu lindern (DGS 2019). PAMORA zielen direkt auf die zugrundeliegende Pathophysiologie der OIC – die über eine Bindung der Opioide an die μ -Opioid-Rezeptoren vermittelten Effekte auf die Darmfunktion. Sie verhindern, dass Opioide an die peripheren μ -Opioid-Rezeptoren binden und eine Signaltransduktion auslösen können. Folglich werden die sekretorischen Funktionen (re-)aktiviert und die Darmmotorik normalisiert, was schließlich zu einer Defäkation führen kann. Weil PAMORA die Blut-Hirn-Schranke nur eingeschränkt passieren und somit nicht in pharmakologisch relevantem Ausmaß in das ZNS gelangen, ist davon auszugehen, dass die Opioid-vermittelte analgetische Wirkung nicht beeinträchtigt wird (Andresen 2016; Brock 2012; Poulsen 2014).

Therapeutischer Bedarf

Aufgrund der unzureichenden Behandlung der OIC mit Laxantien gibt es einen therapeutischen Bedarf für wirksame Behandlungsalternativen. Die PAMORA Methylnaltrexon und Naloxegol decken grundsätzlich diesen therapeutischen Bedarf, haben jedoch limitierte Evidenz aus Langzeitsicherheitsstudien, eine Einschränkung des Anwendungsgebietes im Label, und für Naloxegol liegen keine dezidierten Studien zu Tumorpatienten vor. Im Folgenden wird die vorhandene Studienlage zu Methylnaltrexon und Naloxegol kurz beschrieben und es wird aufgezeigt, wie Naldemedin über diese Behandlungsmöglichkeiten hinaus den therapeutischen Bedarf adressieren kann.

Gemäß Fachinformation wurde die OIC Behandlung mit Methylnaltrexon an erwachsenen Nichttumorschmerz-Patienten in kontrollierten klinischen Studien über einen Zeitraum von nicht länger als drei Monaten untersucht (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Es liegt eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie vor (Studie 3356, NCT00529087), in der 4-wöchige Behandlungsregime mit 12 mg Methylnaltrexon einmal täglich und 12 mg Methylnaltrexon jeden zweiten Tag mit Placebo verglichen wurden (Michna 2011). An die 4-wöchige Doppelblindphase schloss sich eine 8-wöchige unverblindete Phase an, während der Methylnaltrexon bedarfsabhängig angewendet wurde (Michna 2011). Außerdem liegen Daten

aus zwei randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexon zur Behandlung der OIC bei Patienten mit palliativer Behandlung vor. In beiden Studien waren die Patienten unheilbar krank und hatten eine begrenzte Lebenserwartung. Studie 301 (NCT00401362) verglich Methylnaltrexon als eine einzelne, doppelblinde, subkutane Dosis gegen Placebo. Der doppelblinden Dosis folgte eine 4-wöchige unverblindete Periode, in der Methylnaltrexon nach Bedarf verwendet werden konnte (Janku 2016; Nalamachu 2015). Studie 302 (NCT00402038) verglich doppelblind subkutane Dosen von Methylnaltrexon über 2 Wochen gegen Placebo (Lipman 2011; Thomas 2008). Aufgrund der Kürze der Beobachtungsdauer benennt die Fachinformation zu Methylnaltrexon eine eingeschränkte Behandlungsdauer: *„Die Behandlung mit Methylnaltrexon wurde an erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung in klinischen Prüfungen nicht für länger als 4 Monate untersucht und es sollte daher nur für einen begrenzten Zeitraum angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).“* (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). 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 (Fachinformation Methylnaltrexon 2017).

Die Zulassungsstudien zu Naloxegol umfassen ausschließlich OIC Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naloxegol wurde in zwei doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien bei Nichttumorschmerz-Patienten mit OIC (KODIAC-04/NCT01309841 und KODIAC-05/NCT01323790) nachgewiesen. Wirksamkeit und Dauer des Effektes wurden über eine 12-wöchige Behandlungsperiode untersucht (Chey 2014; Lawson 2016; Tack 2015). KODIAC-07 (NCT01395524) war eine 12-wöchige Verlängerungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, die es Patienten aus der KODIAC-04-Studie erlaubte, dieselbe verblindete Therapie aus KODIAC-04 für weitere 12 Wochen zu erhalten (Lawson 2016). KODIAC-08 (NCT01336205) war eine 52-wöchige, multizentrische, offene, randomisierte Parallelgruppen-Studie der Phase-III, die die Sicherheit und Verträglichkeit von Naloxegol gegenüber einer Standardtherapie bei der Behandlung von OIC Patienten mit Nichttumorschmerzen untersuchte (Webster 2014). In KODIAC-08 waren sowohl Patienten eingeschlossen, die entweder noch nicht mit Naloxegol vorbehandelt worden waren, wie auch Patienten, die im Rahmen der Studien KODIAC-05 bzw. KODIAC-07 bereits mit Naloxegol vorbehandelt waren. Es liegt keine Evidenz der Evidenzstufe 1 (Evidenzstufe 1a: Metaanalyse einer RCT bzw. Evidenzstufe 1b: RCT) für Naloxegol bei Tumorpatienten mit OIC vor (Fachinformation Naloxegol 2019).

Ein weiterer Aspekt, der die Behandlungsmöglichkeiten mit den bereits verfügbaren PAMORA Methylnaltrexon und Naloxegol einschränkt, ist die Notwendigkeit eines inadäquaten Ansprechens auf Laxantien für den fachinformationsgerechten Einsatz der PAMORA (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naloxegol 2019). Methylnaltrexon *„ist angezeigt zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten ab dem Alter von 18 Jahren, die auf eine Behandlung mit Standardlaxanzien nicht ausreichend angesprochen haben.“* (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Bei Patienten mit chronischen Schmerzen (außer palliativ behandelte Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung)

sollte die Behandlung mit Standardlaxantien abgesetzt werden, sobald die Methylnaltrexon-Therapie begonnen wird (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Außerdem ist lediglich die subkutane Injektionslösung in Deutschland verfügbar (Fachinformation Methylnaltrexon 2017).

Naloxegol „ist indiziert zur Behandlung von opioid-induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere Laxantien angesprochen haben.“ (Fachinformation Naloxegol 2019). Patienten mit inadäquatem Ansprechen auf Laxantien waren in den Zulassungsstudien zu Naloxegol definiert als Patienten, die in den beiden Wochen vor der ersten Studienuntersuchung über gleichzeitige OIC Symptome von mindestens mittelschwerer Intensität berichtet haben, die trotz der Einnahme von mindestens einer Laxantien-Klasse an mindestens 4 Tagen vor Studienbeginn auftraten (Fachinformation Naloxegol 2019). Somit muss für den fachinformationsgerechten Einsatz von Naloxegol ein inadäquates Ansprechen auf ein oder mehrere Laxantien vorliegen, was die Behandlungsmöglichkeit mit Naloxegol einschränkt.

Insbesondere für Patienten, bei denen OIC in Kombination mit funktioneller Obstipation auftritt bzw. multifaktoriell ist, wäre das Weiterführen einer Therapie mit Laxantien neben PAMORA angezeigt. So schreibt die DGS: „Bei Exazerbation einer vorbestehenden, jedoch zuvor zufriedenstellend behandelten Obstipation im Rahmen einer Opioidbehandlung sollte frühzeitig eine Zusatzbehandlung mit einem der sog. PAMORAs (peripherally acting μ -Opioid receptor antagonists) in Erwägung gezogen werden.“ (DGS 2019). Im Unterschied zu Naldemedin wird die Behandlungsmöglichkeit mit Methylnaltrexon und Naloxegol laut Fachinformation eingeschränkt, indem ein unzureichendes Ansprechen auf Laxantien und teilweise eine Unterbrechung bzw. Beendigung der Therapie mit Laxantien als Voraussetzung für die Behandlung benannt wird (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naloxegol 2019). Die Fachinformation von Naloxegol empfiehlt, dass „[b]ei Beginn der Therapie mit Naloxegol [...] jegliche zurzeit angewendete Erhaltungstherapie mit Laxantien zu unterbrechen [ist], bis die klinische Wirkung von Naloxegol bestimmt werden kann.“ (Fachinformation Naloxegol 2019). Die Fachinformation von Methylnaltrexon konstatiert bei erwachsenen Patienten mit chronischen Schmerzen: „Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Standardlaxanzien abgesetzt werden, sobald die Relistor-Therapie begonnen wird.“ und bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Patienten mit Palliativbehandlung): „Bei Patienten mit Palliativbehandlung wird Relistor zusätzlich zu einer Therapie mit Standardlaxanzien angewendet.“ (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Bei Naldemedin gibt es keine Einschränkung dieser Art.

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.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Naldemedin

Naldemedin ist eine neu zugelassene, orale Behandlungsoption, die sowohl bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen (Hale 2017; Webster 2018) als auch bei Patienten

mit tumorbedingten Schmerzen (Katakami 2018) signifikant eine durch Opioide induzierte Obstipation therapiert. Naldemedin ist bei OIC wirksam und zeichnet sich durch Langzeitsicherheit und -verträglichkeit aus (Crockett 2019; Inagaki 2019; Nishie 2019; Webster 2018). Der selektive Wirkmechanismus behandelt spezifisch die zugrundeliegende Ursache der Erkrankung: *„Naldemedin ist ein Naltrexon-Derivat, dem eine Seitenkette hinzugefügt wurde, die das Molekulargewicht und die polare Oberfläche vergrößert, sodass die Fähigkeit von Naldemedin zur Überquerung der Blut-Hirn-Schranke verringert wird; es ist davon auszugehen, dass die ZNS Penetration von Naldemedin bei der empfohlenen Dosis vernachlässigbar gering ist. Außerdem ist Naldemedin ein Substrat des P-Glykoprotein (P-gp)-Effluxtransporters, der möglicherweise ebenfalls daran beteiligt ist, dass die Fähigkeit von Naldemedin, in das ZNS einzudringen, herabgesetzt ist. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse ist davon auszugehen, dass Naldemedin seine antiobstipierenden Wirkungen auf Opioide ausübt, ohne deren ZNS-vermittelte analgetische Wirkungen aufzuheben.“* (Fachinformation Naldemedin 2020).

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, die im Folgenden kurz erläutert werden.

Klinische Studien an Patienten mit chronischen, nichttumorbedingten Schmerzen und Opioid-induzierter Obstipation

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Naldemedin bei chronischen Nichttumorschmerz-Patienten wurde in zwei identischen, 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Prüfungen untersucht (COMPOSE 1/ V9231/ NCT01993940 und COMPOSE 2/ V9232/ NCT01965158), in denen Naldemedin ohne Laxantien angewendet wurde (Hale 2017; Shionogi 2015a, 2015b). In die Studien eingeschlossen wurden Patienten, die mit einem Opioid in einer stabilen Morphinäquivalenzdosis von ≥ 30 mg/Tag seit mindestens 4 Wochen vor Einschluss in die Studie behandelt wurden und nach eigenen Angaben an OIC litten (Hale 2017; Stern 2018; Wild 2019). In einer dritten randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Langzeitsicherheitsstudie mit 1.246 Patienten über 52 Wochen (COMPOSE 3/ V9235/NCT01965652) wurde Naldemedin mit oder ohne Laxantien in stabiler Dosierung angewendet (Bowers 2019; Shionogi 2017; Webster 2018).

Der primäre Endpunkt der Studien COMPOSE 1 und COMPOSE 2 war der Anteil von Studienteilnehmern mit spontanen Darmentleerungen (Spontaneous Bowel Movement, SBM), die folgende Kriterien erfüllten: ≥ 3 SBM pro Woche und eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von ≥ 1 SBM pro Woche in mindestens 9 von 12 Studienwochen und in 3 der letzten 4 Wochen („SBM-Responder“). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Naldemedin-Behandlung im Vergleich zu Placebo (COMPOSE 1: Differenz=13%; 95% KI 4,8-21,3. COMPOSE 2: Differenz=18,9%; 95% KI 10,8-27,0) (Hale 2017). Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der COMPOSE 3 Studie war die Veränderung der Häufigkeit von Darmentleerungen (Bowel Movement, BM) pro Woche von dem Ausgangswert bis Woche 12,

24, 36 und 52. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Naldemedin-Behandlung im Vergleich zu Placebo (Hu 2018; Webster 2018).

Außerdem liegen Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus zwei offenen, einarmigen Phase-III-Studien mit insgesamt 52 Patienten in japanischen Studienzentren vor, bei denen Naldemedin über 48 Wochen gegeben wurde, und gezeigt werden konnte, dass Naldemedin im Allgemeinen gut verträglich und wirksam ist (COMPOSE 6/ 1336V9238/ JPRN-JapicCTI-142443 und COMPOSE 7/ 1339V9239/ JPRN-JapicCTI-142607) (Shionogi 2016a; Shionogi 2016d).

Klinische Studien an Patienten mit tumorbedingten Schmerzen und Opioid-induzierter Obstipation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Naldemedin wurde auch in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten klinischen Studie (COMPOSE 4/ V9236/ JPRN-JapicCTI-132340) und einer anschließenden offenen Verlängerungsstudie (COMPOSE 5/ V9222/ JPRN-JapicCTI-132342) an OIC Patienten mit tumorbedingtem Schmerz untersucht. In der randomisierten Studie mussten die Patienten vor der Screening-Untersuchung mindestens 14 Tage mit Opioiden in einer stabilen Dosis behandelt worden sein. Die Studie umfasste einen 2-wöchigen Screening-Zeitraum, einen 2-wöchigen Behandlungszeitraum und einen 4-wöchigen Nachbeobachtungszeitraum. Bei Patienten, die beim Screening-Besuch eine Laxantientherapie erhielten, muss diese Therapie bis zum Ende des Behandlungszeitraums in einer stabilen Dosis fortgesetzt werden. Die Patienten durften je nach Bedarf Notfall-Laxantien anwenden, unabhängig von ihrer stabilen Laxantientherapie bei Ausgangswernerhebung (außer innerhalb von 24 Stunden nach dem Beginn des Behandlungszeitraums) (Katakami 2017; Katakami 2018; Osaka 2019; Shionogi 2016b, 2016c). Patienten, die den 2-wöchigen Behandlungszeitraum der COMPOSE 4 abgeschlossen hatten, durften danach an der offenen Verlängerungsstudie COMPOSE 5 teilnehmen, in der die Patienten Naldemedin für weitere 12 Wochen erhielten (Katakami 2017; Shionogi 2016c).

Insgesamt wurden im Naldemedin Studienprogramm 1.644 OIC Patienten mit Naldemedin behandelt (EMA 2018). Die Studien zeigen, dass Naldemedin eine anhaltende Wirksamkeit bei nachgewiesener Langzeitsicherheit bietet (siehe Modul 4 Abschnitt 4.1) (Fachinformation Naldemedin 2020; Webster 2018).

Mehrere publizierte Netzwerk-Metaanalysen bestätigen die Wirksamkeit und Sicherheit von Naldemedin (Candy 2018; Chedid 2019; Esmadi 2019; Luthra 2018; Nee 2018; Song 2019).

Aus einer Netzwerk-Metaanalyse von Luthra et al. geht Naldemedin als effektives PAMORA hervor (Luthra 2018). Für diese Netzwerk-Metaanalyse wurden 9.149 Patienten aus 27 RCTs identifiziert. Die Wirksamkeit wurde unter anderem anhand des Endpunkts „Nichterreichen von ≥ 3 BM pro Woche mit einer Steigerung um ≥ 1 BM pro Woche im Vergleich zum Ausgangswert“ bewertet (Luthra 2018). Für diesen Endpunkt standen Daten aus 14 RCTs zur Verfügung, die 3.802 Patienten in Interventionsarmen und 2.209 Patienten in Placebo-Kontrollarmen enthielten. Im Rahmen dieser Auswertung war Naldemedin die effektivste Behandlung und zeigte bessere Ergebnisse gegenüber Placebo (RR=0,66; 95% KI 0,56-0,77)

als die anderen beiden PAMORA (Naloxegol: RR=0,85; 95% KI 0,69-1,05; Methylnaltrexon subkutan: RR=0,79; 95% KI 0,57-1,09) (siehe Abbildung 3-E).

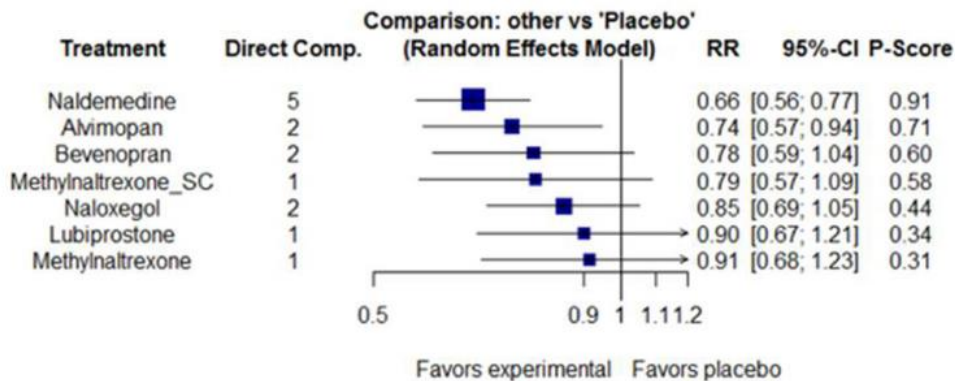


Abbildung 3-E: Forest Plot zum Endpunkt „Nichterreichen von durchschnittlich ≥ 3 BM pro Woche mit einer Steigerung um ≥ 1 BM pro Woche im Vergleich zum Ausgangswert“

Quelle: Luthra 2018

Neben den aufgeführten klinischen Eigenschaften weist Naldemedin (Rizmoic®) folgende Produktvorteile auf (siehe Modul 2):

- Rizmoic® 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) (Fachinformation Naldemedin 2020).
- 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 (Fachinformation Naldemedin 2020).
- Ein Vorteil bei der Anwendung von Rizmoic® 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®) empfohlen wird, es auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit am Tag oder 2 Stunden nach der ersten Mahlzeit am Tag einzunehmen (Fachinformation Naldemedin 2020; Fachinformation Naloxegol 2019).
- Während Rizmoic® als orale Tablette eingenommen wird, muss Methylnaltrexon (Relistor®) als subkutane Injektion appliziert werden. Bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Palliativbehandlung) muss Methylnaltrexon (Relistor®) darüber hinaus körperlsgewichtsadaptiert dosiert werden (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naldemedin 2020).

- Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ist unter Rizmoic® keine Dosisanpassung notwendig, lediglich eine klinische Überwachung bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion ist indiziert (Fachinformation Naldemedin 2020). Unter Methylnaltrexon (Relistor®) sollte die Dosis bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung dagegen angepasst werden (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Unter Naloxegol (Moventig®) 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 (Fachinformation Naloxegol 2019).
- Bei Patienten mit leicht oder mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion ist unter Rizmoic® ebenfalls keine Dosisanpassung notwendig. Der Einsatz von Rizmoic® bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion wird nicht empfohlen (Fachinformation Naldemedin 2020). Bei Methylnaltrexon und Naloxegol gibt die Fachinformation die entsprechende Einschränkung ebenfalls vor (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naloxegol 2019).
- Bei Patienten mit Einnahme von moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist unter Rizmoic® ebenfalls keine Dosisanpassung notwendig, die Patienten müssen jedoch bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden (Fachinformation Naldemedin 2020). Unter Naloxegol (Moventig®) 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 (Fachinformation Naloxegol 2019).
- Rizmoic® kann mit oder ohne Laxantien angewendet werden (Fachinformation Naldemedin 2020).
- Für die Behandlung mit Rizmoic® muss kein unzureichendes Ansprechen auf Laxantien vorliegen. Die Behandlungsmöglichkeit mit Methylnaltrexon (Relistor®) und Naloxegol (Moventig®) ist dagegen laut Fachinformation eingeschränkt, indem ein unzureichendes Ansprechen auf Laxantien für den fachinformationsgerechten Einsatz vorliegen muss (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naldemedin 2020; Fachinformation Naloxegol 2019).
- Eine Tablette Rizmoic® 200 µg ist mit ihrer runden Struktur und einem Durchmesser von 6,5 mm im Vergleich zu der ovalen Moventig® Tablette 25 mg 13 x 7 mm deutlich kleiner (Fachinformation Naldemedin 2020; Fachinformation Naloxegol 2019).

Gesamtschau

Aufgrund der unzureichenden, nicht ursächlichen Wirkung von Laxantien, empfehlen nationale und internationale Leitlinien einen möglichst frühen Einsatz von PAMORA bei OIC (AWMF

2020; Crockett 2019; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018; Müller-Lissner 2017).

Die Empfehlung der DGS dazu lautet: *„Bei Entwicklung einer OIC nach diesbezüglich unauffälliger Vorgeschichte sollten primär die sog. PAMORAs (peripherally acting μ -Opioid receptor antagonists) zum Einsatz kommen, um diese spezielle Form der Opioid-bedingten Nebenwirkung gezielt und ursächlich zu behandeln und die Beschwerden Betroffener nachhaltig zu lindern“* (DGS 2019).

Die deutsche S3-Leitlinie der AWMF spricht eine starke Empfehlung (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1+) für die Zweitlinienbehandlung mit PAMORA aus: *„Bei einer opioidbedingten Obstipation soll die Gabe von peripher wirksamen Opioidantagonisten (PAMORA) wie z.B. Methylnaltrexon, Naldemedin, Naloxegol, [...] in Betracht gezogen werden, wenn herkömmliche Laxantien nicht ausreichend wirken.“* (AWMF 2020). Die Leitlinie bezieht sich dabei auf mehrere randomisierte, kontrollierte Studien, Metaanalysen und Reviews (Candy 2018; Hanson 2019; Luthra 2018; Nee 2018; Nishie 2019; Sridharan 2018), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Methylnaltrexon (Mehta 2016; Siemens 2016), Naldemedin (Esmadi 2019) und Naloxegol (Hanson 2019) bei OIC Patienten belegen (AWMF 2020). Die Leitlinie der AWMF bezieht das im vorliegenden Dossier zu bewertende Arzneimittel Naldemedin bereits in die Empfehlung ein und verweist dabei auf die Evidenzstufe 1.

Beide deutschen Leitlinien (AWMF 2020; DGS 2019) sind konsistent zu den einschlägigen internationalen Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten (Crockett 2019; Davies 2019; Farmer 2019; Larkin 2018), die ebenfalls die Behandlung der OIC mit PAMORA empfehlen und Naldemedin bereits als Behandlungsoption erwähnen. So hat die AGA-Leitlinie Naldemedin mit der höchsten Empfehlungsgüte (strength of recommendation: strong; quality of evidence: high) klassifiziert (Crockett 2019).

Naldemedin ist eine fortschrittliche Therapie für OIC bei mit einem Laxans vorbehandelten Patienten mit chronischen nichttumorbedingten bzw. tumorbedingten Schmerzen, die eine rasche und anhaltende Wirksamkeit bei nachgewiesener Langzeitsicherheit bietet und den Patienten hilft, die OIC als Nebenwirkung der langzeitigen Schmerztherapie zu kontrollieren (Blair 2019).

Naldemedin kann mit oder ohne Laxantien angewendet werden. Eine Kombinationstherapie von Naldemedin mit Laxantien ist grundsätzlich möglich (Fachinformation Naldemedin 2020).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder

geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Allgemeine Situation zu Opioiden in Deutschland

OIC ist die häufigste Nebenwirkung der Opioidtherapie und hält im Allgemeinen über die Dauer der Opioidtherapie an (Andresen 2016; Benyamin 2008; DGS 2019): „Eine Toleranzentwicklung wie bei anderen Opioidnebenwirkungen (z. B. Sedierung) besteht für die OIC in der Regel nicht“ (Andresen 2016). Daher gibt es einen kausalen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer OIC und der Häufigkeit einer Opioidtherapie.

Im Jahr 2019 wurde ein systematischer Review zur Verordnung von Opioiden in Deutschland veröffentlicht (Rosner 2019). In diesem Review wird auf drei Publikationen verwiesen, in denen die Entwicklung von Opioidverordnungen im Zeitablauf berichtet wird:

- Basierend auf einer Stichprobe von Versicherten der AOK Hessen stieg die Anzahl der Schmerzpatienten in Deutschland mit mindestens einer Opioidverordnung von 3,31% auf 4,53% zwischen 2000 und 2010, was hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung 2,72 Mio. Patienten mit mindestens einer Opioidverordnung im Jahr 2000 bzw. 3,71 Mio. Patienten im Jahr 2010 entspricht (Schubert 2013). Im Jahr 2010 wurden Opioide mit 77% aller Opioidverordnungen hauptsächlich bei Patienten mit chronischem Nichttumorschmerz verordnet, während die übrigen 23% Opioidverordnungen bei Patienten mit Tumorschmerz erfolgten. Die Opioide Codein, Methadon und Levomethadon wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt (Schubert 2013).
- Eine Analyse von Versicherten der Barmer Ersatzkasse ergab ebenfalls einen leichten Anstieg an Schmerzpatienten mit mindestens einer Opioidverordnung von 5,7% im Jahr 2006 auf 5,9% im Jahr 2009. Die höheren Angaben zur Prävalenz gegenüber den Analyseergebnissen der AOK lassen sich dadurch erklären, dass in der Analyse der Barmer Ersatzkasse auch Codein bei den eingeschlossenen Opioiden berücksichtigt wurde (Marschall 2011).
- Eine prospektive Analyse kassenärztlicher Verschreibungen anhand von Abrechnungsdaten aus dem norddeutschen Abrechnungszentrum der Apotheken in Schleswig-Holstein, Hamburg, Bremen und Niedersachsen ergibt einen Anstieg von Opioidverordnungen von 5,4% in 2006 auf 5,7% in 2010 (Buth 2017).

Als Fazit stellen Rosner et al. fest, dass in allen Studien sowohl ein genereller Anstieg der Opioidverschreibungen wie auch eine Zunahme der Patienten mit einer Opioidverschreibung über die Zeit berichtet wird (Rosner 2019). Der Unterschied zwischen den Prävalenzangaben von ca. 5% in Schubert et al. gegenüber den vergleichsweise höheren Prävalenzangaben von fast 6% bei Marschall et al. bzw. Buth et al. lässt sich auf die Auswahl der Opioide

zurückführen. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich Angaben zum Einsatz von Opioiden aufgrund einer Schmerzindikation relevant sind, verzerrt der Einschluss von Opioiden wie Codein, Morphin oder Methadon die Prävalenz von Schmerzpatienten unter Opioidtherapie. So wird Codein hauptsächlich als Hustenstiller (Antitussivum) angewendet (Schwabe 2018), während Methadon oft als Mittel zur Substitution eingesetzt wird. Daher stellen die Prävalenzangaben von Schubert et al. die beste Annäherung an die Prävalenz von Opioidpatienten aufgrund einer Schmerzerkrankung dar.

Prävalenz von OIC in Deutschland

Zur Prävalenz von OIC in Deutschland liegen nur begrenzt veröffentlichte Daten vor. Eine direkte administrative Erfassung der OIC Prävalenz in Deutschland anhand von Krankenkassendaten ist nicht möglich, da für OIC kein eigener ICD-10-Code vorliegt (DIMDI 2019).

In der Literatur gibt es zur Prävalenz von OIC je nach Methodik, Patientenpopulation und Operationalisierung von OIC stark variierende Angaben. Folgende Faktoren beeinflussen dabei die OIC Prävalenz (DGS 2019; Müller-Lissner 2017):

- Dauer der Opioidbehandlung: Mit zunehmender Dauer unter Opioidtherapie steigt die OIC Prävalenz.
- Höhe der Opioidtagesdosis: Mit der Höhe der Opioiddosis steigt die OIC Prävalenz.
- Regelmäßigkeit der Opioideinnahme: Je regelmäßiger die Opioideinnahme, desto höher die OIC Prävalenz.
- Wahl der Opioidsubstanz: Starke Opioide (z.B. Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Fentanyl, Buprenorphin) haben ein höheres Risiko für die Entstehung einer OIC als schwache Opioide (z.B. Tramadol, Tilidin).
- Darreichungsform des Opioids: Orale Opioide gehen mit einem höheren Risiko für eine OIC einher als transdermale Darreichungsformen.
- Operationalisierung der Diagnose OIC: Erst seit dem Jahr 2016 gibt es mit den Rom-IV-Kriterien eine offizielle Definition und einen Symptomkatalog zur Erfüllung einer OIC Diagnose (Camilleri 2014; Simren 2017). Da es vor der Veröffentlichung der Rom-IV-Kriterien keine einheitlichen Kriterien zur Feststellung einer OIC gab, wurde das Vorliegen einer OIC in der bisherigen Literatur (Beobachtungsstudien, systematische Reviews, Patienten- oder populationsbezogene Umfragen) unterschiedlich erfasst, beispielsweise anhand des BFI, anhand einer Einschätzung durch den Patienten bzw. den Arzt oder anhand der Erfassung von Obstipation als unerwünschtes Ereignis.

Auf Basis der identifizierten Literatur wird eine OIC Prävalenz von 15% bis 86% bei Patienten mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen (CNTS) bzw. mit tumorbedingtem Schmerz (TS) festgestellt (Abramowitz 2013; Bell 2009b; Cook 2008; DGS 2019; Ducrotté 2017; Kalso 2004; Moore 2005; Papaleontiou 2010; Rosti 2010; Tuteja 2010).

Eine Übersicht der Prävalenzraten und Angaben zu Patientenzahl, Operationalisierung von OIC, Dauer der Opioidtherapie, Studientyp und Land ist in Tabelle 3-A dargestellt.

Tabelle 3-A: OIC Prävalenzangaben aus der Literatur

Prävalenz	Anzahl Patienten	Definition von OIC	Opioid-dauer	Studientyp	Land	Referenz
15%	4.212, CNTS	Obstipation als UE	>4 Wochen	Syst. Review von RCT	Mehrere Länder	(Moore 2005)
21%	4.753, CNTS	<3 Darm-entleerungen pro Woche und/oder Pressen während Darmentleerung	>4 Wochen	Patienten-fragebogen	Frankreich	(Ducrotté 2017)
30%	8.690, CNTS	Obstipation als UE	Ø 4 Wochen	Syst. Review von RCT	Mehrere Länder	(Papaleontiou 2010)
41%	1.145, CNTS	Obstipation als UE	≤8 Wochen	Syst. Review von RCT	Mehrere Länder	(Kalso 2004)
45%-81%	322, CNTS	<3 Darm-entleerungen pro Woche (45%) bzw. Obstipation (81%)	1 Monat - >5 Jahre	Online Patienten-fragebogen	Frankreich, Deutschland, Spanien, Italien, UK, US	(Bell 2009b)
47%	98, CNTS	Rom-II-Kriterien ¹	Median: 365 Tage	Patienten-fragebogen	US	(Tuteja 2010)
49%	171, CNTS	Rom-III-Kriterien ¹	Median: 5 Jahre	Retrospektive Kohortenstudie	Deutschland	(Tafelski 2016)
53%-69%	1.552 CNTS, TS	BFI	k.A.	Arztfragebogen	Italien	(Rosti 2010)
57%	2.055, TS	„Liegt eine mit Opioiden assoziierte Obstipation vor“ (ja/nein)	k.A.	Populations-basierte Umfrage	US	(Cook 2008)
62%-86%	520, TS	KESS Score ≥9 Punkte (62%) bzw. Arztbefragung nach Vorliegen einer Obstipation (ja/nein) (86%)	Ø 4,4 Monate	Beobachtungs-studie	Frankreich	(Abramowitz 2013)

1: In den Rom-II und Rom-III-Kriterien ist OIC noch nicht aufgeführt. Die Symptome für OIC wurden daher in Rom-II und Rom-III anhand derselben Symptome und einem Cut-off bei Vorliegen von mehr als 25% der Symptome einer funktionalen Obstipation erfasst. Eine OIC liegt demnach vor, wenn mindestens zwei der folgenden Symptome vorliegen:

- Starkes Pressen (≥ 25% der Darmentleerungen)
- Klumpiger oder harter Stuhl (≥ 25% der Darmentleerungen)
- Gefühl unvollständiger Entleerung (≥ 25% der Darmentleerungen)
- Gefühl anorektaler Obstruktion (≥ 25% der Darmentleerungen)
- Manuelle Manöver zur Erleichterung der Defäkation (≥ 25% der Darmentleerungen)
- < 3 Stühle pro Woche

Prävalenz	Anzahl Patienten	Definition von OIC	Opioid-dauer	Studientyp	Land	Referenz
Unterschiede zwischen den Rom-II bis Rom-IV Kriterien gibt es bei dem Zeitraum der Symptome: • Gemäß Rom-II müssen die Symptome für mindestens 12 Wochen, die nicht aufeinanderfolgend sein müssen, innerhalb der vorangegangenen 12 Monate vorliegen (Drossman 1999). • Gemäß Rom-III müssen die Symptome mindestens 6 Monate vor der Diagnose aufgetreten sein und über die letzten 3 Monate bestehen (Xin 2014). • In den Rom-IV-Kriterien wurde OIC aufgenommen und definiert als neue oder sich verschlechternde Obstipationssymptome nach Beginn, Wechsel oder Dosisescalation der Opioidtherapie (Simren 2017). BFI: Bowel Function Index; CNTS: Chronischer Nichttumorschmerz; k.A.: Keine Angabe; KESS: Knowles-Eccersley-Scott Symptom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TS: Tumorschmerz; UE: Unerwünschtes Ereignis; UK: United Kingdom, US: United States						

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, ist OIC mit einem höheren Lebensalter assoziiert (Andresen 2016; DGS 2019). Eine Ableitung der Prävalenz nach Altersgruppen kann aufgrund fehlender Angaben in der Literatur nicht gemacht werden.

Inwieweit auch das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für eine OIC darstellt, wird von der Literatur unterschiedlich bewertet. Die DGS-Praxisleitlinie und die Publikationen von Andresen et al. und Webster et al. geben an, dass das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für OIC gilt, während in der Übersichtsarbeit von Müller-Lissner et al. berichtet wird, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Prävalenz hat (Andresen 2016; DGS 2019; Müller-Lissner 2017; Webster 2015a).

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die verfügbare Literatur zur OIC Prävalenz in Deutschland begrenzt. Spezifisch für den ambulanten Versorgungskontext in Deutschland existiert nur eine epidemiologische Studie, in der eine OIC Prävalenz von 49% bei einer Stichprobengröße von 171 CNTS Patienten berichtet wird (Tafelski 2016).

In dem Patientensurvey von Bell et al. wurden zwar auch Patienten aus Deutschland eingeschlossen, jedoch werden in der Publikation nur Angaben zur OIC Prävalenz über alle eingeschlossenen Länder hinweg gemacht. Eine OIC Prävalenz spezifisch für Deutschland wird nicht berichtet (Bell 2009b). Die Prävalenzangaben aus der weiteren Literatur beziehen sich auf europäische Länder bzw. den US-Versorgungskontext und weisen eine sehr große Spannweite aufgrund der unterschiedlichen Datenerhebung und Einflussfaktoren wie Operationalisierung von OIC und der Dauer der Opioidtherapie auf.

Darüber hinaus liegen keine veröffentlichten Ergebnisse aus Krankenkassendaten zur Prävalenz von OIC vor.

Eine valide Abschätzung der tatsächlichen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Naldemedin „*Erwachsene mit OIC, die bereits früher mit einem Abführmittel behandelt wurden*“ ist auf Basis der großen Spannweite der Prävalenzangaben aus der Literatur nicht

möglich. Daher werden die Prävalenzraten von 15% bis 86% in Abschnitt 3.2.4 zur Herleitung der Zielpopulation nicht weiter betrachtet, es erfolgt stattdessen eine Annäherung über eine Analyse der longitudinalen Verordnungsdaten im ambulanten GKV-Markt anhand der IMS® LRx Analyzer Datenbank.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Als wesentliche Einflussfaktoren auf eine Änderung der Prävalenz bzw. Inzidenz von OIC in den nächsten fünf Jahren wurden eine mögliche Zunahme von Opioidverordnungen und eine Zunahme der diagnostizierten OIC identifiziert. Diese Einflussfaktoren werden im Folgenden kurz erläutert.

Zunahme von Opioidverordnungen

In den Jahren zwischen 2000 und 2010 wurde ein leichter Anstieg von Schmerzpatienten mit mindestens einer Opioidverordnung berichtet (Buth 2017; Marschall 2011; Schubert 2013). Daraus lässt sich eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate von 1,16% bis 3,19% für Patienten mit einer Opioidverordnung berechnen, siehe Tabelle 3-B. Für die Prognose der Opioidverordnungen in den nächsten fünf Jahren bis zum Jahr 2025 werden die Steigerungsraten aus dem Zeitraum zwischen 2000 und 2010 extrapoliert.

Tabelle 3-B: Durchschnittliche relative jährliche Steigerung des Anteils Versicherter mit ≥ 1 Opioidverordnung (2000-2010)

Datenquelle	2000	[...]	2006	2007	2008	2009	2010	Ø relative jährl. Steigerungsrate
AOK (Schubert 2013)	3,31%	-	-	-	-	-	4,53%	3,19% ¹
Barmer (Marschall 2011)	-		5,7%	-	-	5,9%	-	1,16% ²
Verschreibungsdaten, norddeutsches Apotheken- abrechnungszentrum (Buth 2017)	-		5,4%	5,6%	5,5%	5,8%	5,7%	1,36% ³
1: Formel für Berechnung: $[(4,53\%/3,31\%)^{1/10}-1] \times 100$ 2: Formel für Berechnung: $[(5,9\%/5,7\%)^{1/3}-1] \times 100$ 3: Formel für Berechnung: $[(5,7\%/5,4\%)^{1/4}-1] \times 100$ Quelle: Buth 2017; Marschall 2011; Schubert 2013								

Zunahme von OIC Patienten im Anwendungsgebiet

Für die Prognose der Anzahl der OIC Patienten im Anwendungsgebiet von Naldemedin in der GKV über die nächsten fünf Jahre wird die Zielpopulation von 64.992 Patienten auf Basis der

Angaben aus dem IMS® LRx Analyser, siehe 3.2.4, herangezogen. Da die Prognose der Anzahl der OIC Patienten im Anwendungsgebiet von der Entwicklung der Anzahl an Opioidpatienten abhängt, werden die gleichen Steigerungsraten von 1,16% bis 3,19% herangezogen. Somit ergibt sich für das Jahr 2025 eine Anzahl von 70.438 bis 80.956 erwachsenen OIC Patienten im Anwendungsgebiet in der GKV, siehe Tabelle 3-C.

Tabelle 3-C: Prognose der Anzahl an GKV-Patienten im Anwendungsgebiet von Naldemedin

2018 ¹	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Relative jährliche Steigerung von 1,16%²							
64.992	65.743	66.504	67.272	68.050	68.837	69.633	70.438
Relative jährliche Steigerung von 3,19%²							
64.992	67.064	69.201	71.407	73.683	76.032	78.455	80.956
1: Basisjahr mit Angaben aus dem IMS® LRx Analyser, siehe Tabelle 3-1. 2: Da die Prognose der Anzahl OIC Patienten von der Entwicklung der Anzahl Opioidpatienten abhängt, werden die gleichen Steigerungsraten von 1,16% bis 3,19% herangezogen. Quelle: IQVIA™ 2019							

Zunahme der diagnostizierten OIC

Aktuell existiert kein eigener ICD-10-Code für OIC (DIMDI 2019). Bei der Behandlung von Schmerzpatienten wird im Versorgungsalltag primär auf die schmerzlindernde Wirkung der Opioide geachtet, während Nebenwirkungen wie OIC von Therapeuten eher nachrangig behandelt werden (DGS 2019). Zudem berichten nicht alle Patienten ihrem Arzt von auftretenden Obstipationsbeschwerden (LoCasale 2016). Diese Aspekte führen dazu, dass das Auftreten einer OIC nicht immer auch ärztlich diagnostiziert wird und der Anteil der diagnostizierten OIC nicht die tatsächliche Höhe der Prävalenz von OIC widerspiegelt.

Aufgrund der im Jahr 2018 und 2019 veröffentlichten OIC spezifischen Leitlinien und Konsensusempfehlungen (Crockett 2019; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018) ist davon auszugehen, dass der Stellenwert der OIC und somit auch die Häufigkeit einer OIC Diagnosestellung im Versorgungsalltag aufgrund eines gesteigerten Bewusstseins bei den Ärzten steigen wird. Eine Quantifizierung der Zunahme von OIC durch eine verbesserte und häufigere Diagnosestellung ist mit einer sehr hohen Unsicherheit behaftet und wird daher an dieser Stelle nicht vorgenommen.

Zusammenfassung

Aufgrund der beiden erläuterten Einflussfaktoren einer Zunahme von Opioidverordnungen und einer Zunahme der Diagnosestellung von OIC ist von einer steigenden Inzidenz bzw. Prävalenz innerhalb der nächsten fünf Jahre auszugehen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Naldemedin	74.107 ¹	64.992 ^{2,3}
1: Basis für die Anzahl der Patienten in der gesamten Zielpopulation ist die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation. Bei der Hochrechnung auf die gesamte Zielpopulation wurde die Annahme getroffen, dass der GKV-Anteil im Jahr 2018 87,7% beträgt (BMG 2019; Destatis 2019). 2: Die Angaben zur GKV-Zielpopulation basieren auf der IMS® LRx Analyzer Datenbank. Diese Datenbank erhebt ausschließlich Verordnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. 3: Die Unsicherheiten bei der Größe der GKV-Zielpopulation werden in Tabelle 3-E diskutiert. Quelle: BMG 2019; Destatis 2019; IQVIA™ 2019		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Gemäß der gültigen Fachinformation von Rizmoic® umfasst die Zielpopulation von Naldemedin erwachsene Patienten mit OIC, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden (Fachinformation Naldemedin 2020). Zu der Anzahl der Patienten in diesem Anwendungsgebiet liegen keine öffentlich verfügbaren Daten vor. In der Literatur wird der Anteil der Opioid-Patienten, der eine OIC aufweist, mit einer Spanne von 15-86% angegeben

(DGS 2019). Diese große Spanne erklärt sich durch die unterschiedlichen methodischen Herangehensweisen und Definitionen von OIC in den identifizierten Studien, wie in Abschnitt 3.2.3 bereits erläutert wurde. Eine Berechnung der Zielpopulation auf Basis der OIC Prävalenz in der Literatur ist daher mit einer zu hohen Unsicherheit behaftet und wird für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht durchgeführt.

Für die Abschätzung der Größe der Zielpopulation ist vielmehr die Frage entscheidend, wie groß der tatsächliche GKV-Markt an OIC Patienten mit verordnungsfähigen OIC Präparaten ist. Daher wird die Zielpopulation im Folgenden auf Basis von GKV-Verordnungsdaten aus der IMS® LRx Analyzer Datenbank hergeleitet (IQVIA™ 2019).

Beschreibung der IMS® LRx Analyzer Datenbank

In der IMS® LRx Analyzer Datenbank werden longitudinale Verordnungsdaten im ambulanten GKV-Markt über alle Fachrichtungen hinweg anhand von anonymisierten Verordnungsdaten aus Apothekenabrechnungszentren erfasst. Die IMS® LRx Analyzer Datenbank deckt aktuell über 80% des gesamten GKV-Marktes in Deutschland ab. Die Verordnungen werden dabei anhand der Pharmazeutischen Zentralnummer (PZN) erfasst. Arzneimittel, die nicht ärztlich verordnet werden, sondern als Selbstzahlermedikament ohne Rezept vom Patienten gekauft werden, sind nicht erfasst.

Methodisches Vorgehen

Beobachtungszeitraum

Das Ziel der Auswertung war, die Anzahl der Patienten mit OIC, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden, im Sinne einer Ein-Jahres-Prävalenz zu erfassen. Daher wurde ein Gesamtbeobachtungszeitraum von 01/2015 bis 12/2018 angesetzt. Dieser teilte sich in einen Kernbeobachtungszeitraum von 01/2018 bis 12/2018, der die Grundlage für die Anzahl der Patienten mit OIC darstellte, und in einen Vorbeobachtungszeitraum von 01/2015 bis 12/2017 auf, der der Identifizierung der mit der Zulassung abgedeckten Patienten, d.h. Patienten mit bereits einem Abführmittel in der Vergangenheit, diente. Als Operationalisierung wurde festgelegt, dass ein früheres Abführmittel aufgrund einer OIC und nicht aufgrund einer funktionalen Obstipation gegeben wurde.

Operationalisierung von OIC

Bisher existiert kein eigener ICD-10-Code für die Diagnose OIC (DIMDI 2019). Darüber hinaus enthält die IMS® LRx Analyzer Datenbank ausschließlich Verordnungsdaten und keine Diagnosen. Daher wurden OIC Patienten wie folgt identifiziert:

- Verordnung eines Opioids und Verordnung für ein konventionelles Laxans, Naloxegol, Methylnaltrexon oder Prucaloprid innerhalb der auf Basis von Einheiten/Tag berechneten Opioidtherapiedauer.
- Gemäß DGS-Leitlinie sollen zu Beginn einer Opioidtherapie konventionelle Abführmittel präventiv eingesetzt werden [Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1++]: „Aktuelle Handlungsanweisungen [zur Prävention] empfehlen die Anwendung

verschiedener Laxantien in Kombination mit nichtpharmakologischen Maßnahmen wie z.B. ballaststoffreicher Ernährung, körperlicher Aktivität und ausreichender Flüssigkeitszufuhr“ (DGS 2019). Für die Identifikation der Anzahl OIC Patienten in der Zielpopulation „Erwachsene mit OIC, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden“ bedeutete dies, dass Patienten, die bei der Erstverordnung eines Opioids gleichzeitig, d.h. auf dem gleichen Rezept oder am gleichen Tag, auch ein Laxans verordnet bekommen haben, nicht als OIC Patient gezählt wurden, da dieses Laxans in der Regel nicht aufgrund von OIC Symptomen, sondern präventiv verordnet wurde. Die Zielpopulation von Naldemedin hingegen sind Patienten, die an OIC leiden und dafür bereits symptomatisch mit einem Laxans behandelt wurden.

Dauer der Opioidbehandlung

Die Behandlungsdauer wurde anhand der Reichweite der Packungsgröße berechnet. Als Mindestdauer der Opioidbehandlung für den Einschluss in die Zielpopulation wurde die Grenze von 4 Wochen für chronische Nichttumorschmerzpatienten herangezogen, die in systematischen Reviews zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Opioiden bei chronischen Nichttumorschmerzpatienten üblicherweise als Grenze für den Einschluss von RCT herangezogen wird (Chaparro 2013). Da es für Tumorschmerzpatienten keine Angaben zur Mindestdauer einer Opioidtherapie gibt, wurden hier ebenfalls die 4 Wochen Mindesttherapiedauer herangezogen.

Umgang mit Opioidtherapiepausen

Bis zu einem Drittel der Patienten unter Opioidtherapie berichten, dass sie aufgrund von Nebenwirkungen ihre Opioideinnahme schon einmal unterbrochen, einzelne Einnahmezeitpunkte ausgelassen oder die Dosierung herabgesetzt haben (Bell 2009b; Cook 2008). Wenn Patienten ihre Einnahme unterbrechen oder ihre Dosierung herabsetzen, verlängert sich die tatsächliche Reichweite der Packungen. Daher wurden Therapiepausen von bis zu 20 Tagen bzw. bis zu 20% der Opioid-Behandlungsdauer nicht als Therapiepause, sondern als kontinuierliche Opioidtherapie gezählt.

Identifikation von Patienten mit tumorbedingten Schmerzen

Patienten mit tumorbedingten Schmerzen wurden anhand von Verordnungen der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassen L01 (Antineoplastische Mittel) und L02 (Endokrine Therapien) und anhand der PZN 9999092 (Zytostatika-Zubereitungen) identifiziert.

Eingeschlossene Opioide

Es wurden folgende Opioide bei der Analyse eingeschlossen: Buprenorphin (transdermal), Fentanyl (transdermal), Hydromorphon (Tabletten / Kapseln retardiert), Morphin (Tabletten / Kapseln retardiert), Oxycodon/Naloxon (Tabletten, retardiert), Tilidin/Naloxon (Tabletten, retardiert), Oxycodon (Tabletten, retardiert), Tapentadol (Tabletten, retardiert), Tramadol (Tabletten / Kapseln retardiert).

Umgang mit Kombinationspräparaten, die Naloxon enthalten

Naloxon ist ein Opioidantagonist und wird als Begleitmedikament gegen Obstipation eingesetzt. Für die Herleitung der Zielpopulation wurde das in den Kombinationspräparaten Oxycodon/Naloxon und Tilidin/Naloxon enthaltene Naloxon daher bereits als erstes Mittel bei OIC gezählt.

Hochrechnung der IMS® LRx Patientenzahl auf die Anzahl GKV-Patienten

Die LRx Datenbank hat im Opioidmarkt eine Abdeckung von 75,3% des GKV-Markts und liegt somit unter der allgemeinen Abdeckung der LRx Datenbank von mehr als 80% über alle Märkte hinweg. Die geringere Abdeckung im Opioidmarkt ergibt sich aus der Zusammensetzung der Fachrichtungen in der LRx Datenbank. Daher wurde die Patientenzahl in der LRx Datenbank mit einem Faktor von 1,3285 (Berechnung: $1/0,753$) auf die gesamte GKV-Zielpopulation hochgerechnet.

Berechnungsschritte

Die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten.

1. Schritt: Identifikation der erwachsenen Patienten unter Opioidtherapie
2. Schritt: Identifikation der Patienten mit chronischem nichttumorbedingtem Schmerz und mit tumorbedingtem Schmerz unter Opioidtherapie
3. Schritt: Identifikation der Patienten mit OIC
4. Schritt: Identifikation der Patienten mit OIC, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden

Im Folgenden werden die einzelnen Berechnungsschritte bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation von Naldemedin näher erläutert.

1. Schritt

Im ersten Schritt wurde die Anzahl erwachsener Patienten mit einer Opioidaufnahme im Jahr 2018 identifiziert. In der LRx Datenbank gab es insgesamt 2.680.093 Erwachsene, die mindestens eine Verordnung der oben aufgeführten Opioiden im Zeitraum 01/2018 bis 12/2018 bzw. eine Opioidverordnung im Jahr 2017 mit einer Therapiereichweite bis in das Jahr 2018 erhalten haben. Auf die GKV-Population hochgerechnet ergeben sich somit 3.560.504 Erwachsene mit einer Opioidaufnahme im Jahr 2018.

2. Schritt

Naldemedin ist indiziert für die Behandlung von OIC bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden (Fachinformation Naldemedin 2020). Das Auftreten einer OIC wird dabei in der Literatur und in den Leitlinien üblicherweise mit chronischen nichttumorbedingten Schmerzen sowie tumorbedingten Schmerzen in Zusammenhang gebracht (AWMF 2020; Crockett 2019; DGS 2019; DGSS 2015; Farmer 2019; Larkin 2018). Daher wurden für die Zielpopulation nur erwachsene Patienten mit einer Opioidbehandlung

entweder aufgrund von chronischen nichttumorbedingten Schmerzen oder aufgrund von tumorbedingten Schmerzen betrachtet:

Für die Identifikation von erwachsenen Opioidpatienten mit chronischen nichttumorbedingten bzw. tumorbedingten Schmerzen wurde die Mindesttherapiedauer von 4 Wochen zugrunde gelegt (Chaparro 2013). Somit wurden in die Zielpopulation ausschließlich Patienten eingeschlossen, die mindestens 4 Wochen lang eine Opioidtherapie erhalten haben.

Für die Identifikation von erwachsenen Opioidpatienten mit tumorbedingten Schmerzen wurde angenommen, dass die Tumorschmerzen grundsätzlich akut oder chronisch sein konnten. In der Literatur fanden sich keine Angaben zu einer Mindestdauer der Opioidbehandlung bei Tumorschmerzpatienten. Da Opioide bei der Behandlung akuter Schmerzen jedoch als gut verträglich gelten (DGS 2019), wurde für die Mindestdauer einer Opioidbehandlung von Tumorschmerzpatienten dieselbe Mindestdauer einer Opioidbehandlung von 4 Wochen wie bei Nichttumorschmerzpatienten herangezogen (Chaparro 2013). Methodisch wurden Tumorpatienten über die ATC-Codes L01 und L02 sowie derderdie Sonder-PZN identifiziert.

Somit ergeben sich für das Jahr 2018 insgesamt 1.862.857 Erwachsene unter Opioidtherapie in der LRx Datenbank bzw. 2.474.806 Erwachsene unter Opioidtherapie in der GKV-Zielpopulation mit chronischen nichttumorbedingten oder tumorbedingten Schmerzen.

3. Schritt:

Zur Identifikation einer OIC bei erwachsenen Patienten unter Opioidtherapie aufgrund von chronischen Nichttumorschmerzen oder Tumorschmerzen wurde das Vorhandensein einer Opioidverordnung im Jahr 2018 plus Laxans-, PAMORA- oder Prucalopridverordnung innerhalb der berechneten Opioidreichweite herangezogen.

Prucaloprid wird in der Indikation OIC als off-label Substanz eingesetzt, da es für chronische, funktionelle Verstopfung zugelassen ist, aber keine spezifische Zulassung bei OIC besitzt (Fachinformation Prucaloprid 2019). Da die Herleitung der GKV-Zielpopulation auf einer retrospektiven Auswertung von Versorgungsdaten im Jahr 2018 basiert und Prucaloprid in der Vergangenheit aufgrund fehlender OIC spezifischer Leitlinien in der Versorgungsrealität bei OIC eingesetzt wurde, wurde Prucaloprid für die Herleitung der Größe der GKV-Zielpopulation eingeschlossen. Zu beachten ist, dass Prucaloprid gemäß der neuen OIC Leitlinien und Konsensuspapiere nicht dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Therapie von OIC Patienten im Anwendungsgebiet entspricht (AWMF 2020; Crockett 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018), also die ZVT Kriterien des G-BA nicht erfüllt, und deshalb im Rahmen der ZVT ausgeschlossen wurde, wie in Abschnitt 3.1 dargelegt.

Es ergeben sich insgesamt 257.529 Erwachsene mit OIC in der LRx Datenbank bzw. 342.127 Erwachsene mit OIC in der GKV-Zielpopulation.

4. Schritt:

Zur Identifikation von OIC Patienten, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden, wurde der Vorbeobachtungszeitraum von 01/2015 bis 12/2017 betrachtet. Als

Einschlusskriterium galt, dass die Patienten ein Abführmittel im Vorbeobachtungszeitraum aufgrund einer OIC, nicht aufgrund einer funktionalen Obstipation, erhalten haben. Daher musste für den Einschluss „früher bereits mit einem Abführmittel aufgrund einer OIC behandelt“ die Bedingung einer Opioidverordnung plus einer Laxansverordnung innerhalb der Opioidreichweite erfüllt worden sein. Da für die GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet ausschließlich solche Patienten relevant sind, die nach einem ersten Laxans aufgrund einer OIC noch nicht ausreichend behandelt sind und aufgrund der anhaltenden Beschwerden eine Veränderung der Therapie vornehmen, wurden Patienten, die im gesamten Studienzeitraum nur eine Laxanssubstanz erhalten haben, in diesem Berechnungsschritt ausgeschlossen.

Es ergeben sich insgesamt 48.921 LRx Patienten bzw. 64.992 Patienten in der GKV-Zielpopulation „Erwachsene mit OIC, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.“ (IQVIA™ 2019).

Eine Übersicht der einzelnen Berechnungsschritte und Patientenzahlen findet sich in Tabelle 3-D.

Tabelle 3-D: Herleitung der GKV-Zielpopulation (Schritt 1 bis 4)

Schritt	Anzahl Patienten in LRx Datenbank	Anzahl GKV-Patienten (Hochrechnung ¹)
1) Erwachsene Patienten unter Opioidtherapie	2.680.093	3.560.504
2) Patienten mit (nicht-)tumorbedingten Schmerzen unter Opioidtherapie	1.862.857	2.474.806
3) Patienten mit OIC	257.529	342.127
4) Patienten mit OIC, bereits mit einem Abführmittel behandelt	48.921	64.992
1: Die LRx Datenbank deckt im Opioidmarkt 75,3% des GKV-Markts ab. Daher wird die Anzahl Patienten in der LRx Datenbank mit einem Faktor von 1,3285 auf die GKV-Zielpopulation hochgerechnet. Quelle: IQVIA™ 2019		

Hochrechnung der GKV-Zielpopulation auf die gesamte Zielpopulation (GKV und PKV)

Für die Hochrechnung der GKV-Zielpopulation auf die gesamte Zielpopulation wird im ersten Schritt der GKV-Anteil in der Bevölkerung bestimmt. Zur Berechnung des Anteils der GKV-Patienten wurden die aktuellen Zahlen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) für das Jahr 2018 mit 72,781 Mio. GKV-Versicherten herangezogen und auf die Bevölkerung von 83.019.213 Einwohnern in Deutschland in 2018 angerechnet (BMG 2019; Destatis 2019). Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,7% (72,781 Mio./83,019 Mio.) für das Jahr 2018.

Im zweiten Schritt wird der GKV-Anteil von 87,7% der GKV-Zielpopulation von 64.992 Patienten gleichgesetzt. Auf die gesamte Zielpopulation (GKV und PKV) hochgerechnet ergeben sich daher 74.107 Patienten, siehe Tabelle 3-1.

Unsicherheiten der Schätzung

Die Auswertung der IMS® LRx Analyzer Daten ist mit Unsicherheiten behaftet, die in Tabelle 3-E dargestellt sind.

Tabelle 3-E: Unsicherheiten bei den Berechnungsschritten zur Herleitung der Zielpopulation

1. Schritt: Erwachsene Patienten unter Opioidtherapie	Unterschätzung möglich - Gemäß Hochrechnung der LRx Daten auf die GKV-Zielpopulation erhielten 3,56 Mio. erwachsene GKV-Patienten im Jahr 2018 mindestens eine Opioidverordnung. - In der Analyse der LRx Datenbank wurden nicht alle schwachen Opioide berücksichtigt, da die Wahrscheinlichkeit für eine Entwicklung einer OIC substanzabhängig ist. Beispielsweise wurde Codein als schwaches Opioid von der Analyse ausgeschlossen, da davon ausgegangen wird, dass Codein in geringerem Maße eine OIC verursacht als andere Opioide.
2. Schritt: Patienten mit (nicht-) tumorbedingten Schmerzen unter Opioidtherapie	Unterschätzung des Anteils der Patienten mit tumorbedingten Schmerzen möglich Patienten ohne medikamentöse Antitumor-Therapien und Patienten, die eine Antitumor-Therapie ausschließlich im stationären Bereich erhalten haben, werden in der Datenbank nicht erfasst und daher als Patienten mit nichttumorbedingten Schmerzen gezählt und somit im 2. Schritt in der Zielpopulation nicht erfasst.
3. Schritt: Patienten mit OIC	Unterschätzung wahrscheinlich - Da bisher kein ICD-10-Code zur Bestimmung von OIC existiert, wurden OIC Patienten als Annäherung anhand von Opioid plus Laxans, PAMORA oder Prucaloprid Verordnung identifiziert. - Opioidpatienten werden nur dann als OIC Patienten identifiziert, wenn sie tatsächlich eine OIC Therapie auf GKV-Rezept erhalten haben. - Eine Identifikation von OIC Patienten, die therapiebedürftig sind, aber keine Therapie erhalten haben, oder OIC Patienten, die Laxantien als Selbstmedikation ohne Rezept eingenommen haben, ist somit nicht möglich. - Der Anteil der OIC Patienten an Patienten unter Opioidtherapie ist somit in der LRx Datenbank mit 9,6% (342.127 von 3.560.504 Patienten) deutlich niedriger als die in der Literatur berichteten 15-87% (DGS 2019).
4. Schritt: Patienten mit OIC, bereits mit einem Abführmittel behandelt	Unter- bzw. Überschätzung unwahrscheinlich - Zur Identifikation der Patienten im Anwendungsgebiet, d.h. OIC Patienten, die bereits mit einem Abführmittel vorbehandelt wurden, wurden in diesem Schritt alle Patienten berücksichtigt, welche im gesamten Studienzeitraum neben dem ersten Laxans zusätzlich entweder ein weiteres Laxans, ein PAMORA oder Prucaloprid erhalten haben. - Dieses Vorgehen wird damit begründet, dass für die GKV-Zielpopulation im Anwendungsgebiet ausschließlich Patienten relevant sind, welche tatsächlich mit einer weiteren Laxanssubstanz bzw. mit einem PAMORA oder mit Prucaloprid zusätzlich zum ersten Laxans behandelt werden. - Eine Unter- bzw. Überschätzung der Patienten im Anwendungsgebiet, die relevant für die GKV sind, ist somit unwahrscheinlich.
Quelle: IQVIA™ 2019	

Aus der Diskussion der Unsicherheiten unter Schritt 1 bis 4 bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation geht hervor, dass die Patientenzahl im Anwendungsgebiet auf Basis der LRx Datenbank insgesamt eine plausible Größenordnung der tatsächlich für die GKV relevanten OIC Patienten darstellt, d.h. der Patienten, die aufgrund einer OIC tatsächlich eine Behandlung im Anwendungsgebiet zulasten der GKV erhalten sollten.

Hierbei muss ergänzt werden, dass die tatsächliche Anzahl von OIC Patienten tendenziell unterschätzt wird. Ein Grund ist, dass OIC nicht immer diagnostiziert wird, da zum einen bisher kein ICD-10-Code für OIC existiert und zum anderen Patienten mit Opioidtherapie ihren Arzt nicht immer über Obstipationsbeschwerden informieren sowie Therapeutika wie Laxantien ggf. ohne Rezept in der Apotheke erwerben.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Naldemedin	Erwachsene mit OIC, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden	Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen	64.992

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Naldemedin und beträgt 64.992 Patienten.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die

über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Bearbeitung der Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 wurde im November 2019 eine orientierende Literaturrecherche zu einzelnen Themen (Beschreibung der Erkrankung, Therapie, therapeutischer Bedarf, Epidemiologie) in der Literaturdatenbank MEDLINE und per Handrecherche über Google Scholar durchgeführt. Dabei handelt es sich um aktuelle Leitlinien, sowie Fachinformationen und wissenschaftliche Publikationen. Die dabei identifizierten Publikationen wurden auf ihre Verwendbarkeit überprüft, und bei Eignung wurde der Volltext beschafft. Eingeschlossen wurden außerdem alle Publikationen, die neben den o.g. Quellen einen zusätzlichen relevanten Informationsgewinn zu den folgenden Themen erbrachten:

- Beschreibung und Klassifikation der Erkrankung
- Medikamentöse Therapie der OIC
- Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung
- Epidemiologie der OIC
- Informationen zu Prävalenz und / oder Inzidenz in Deutschland und Europa

Für die orientierende Literaturrecherche wurde mit unterschiedlichen Begriffen zu Opioid-induzierter Obstipation in Verbindung mit Schlagworten zu den einzelnen Abschnitten gesucht. Suchbegriffe waren beispielsweise: “Opioid-induzierte Obstipation”, “Opioid-induzierte

Verstopfung“, “Opioid induzierte Obstipation“, “Opioid-induzierte Konstipation“, “OIC“, “Opiatinduzierte Obstipation“, „Opioid-induzierte Konstipation“, “Chronische Obstipation“, “Obstipation“, “opioid induzierte Obstipation“, “unzureichendes Ansprechen auf Laxans/Laxantien“, “opioid-induced constipation“, “OIC“, “opioid induced bowel dysfunction“, “OIBD“, “chronic constipation“, “constipation“, “obstipation“, “inadequate response“, “laxative inadequate response“, “LIR“, “Tumorschmerz“, „Prävalenz“, „Inzidenz“, „Leitlinie“, „guideline“.

Handelte es sich bei relevanten Publikationen um Übersichtsarbeiten, wurden relevante Einzelpublikationen gesichtet und im Volltext auf die in den Übersichtsartikeln getroffenen Aussagen geprüft. Zusätzlich wurden die Referenzlisten relevanter Artikel gesichtet, um weitere relevante Publikationen zu identifizieren.

Für die Herleitung der Zielpopulation wurde eine von der Hexal AG in Auftrag gegebene Auswertung der IMS[®] LRx Analyzer Daten durch IQVIA[™] durchgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abramowitz L., Béziaud N., Labreze L. et al. 2013. *Prevalence and impact of constipation and bowel dysfunction induced by strong opioids: A cross-sectional survey of 520 patients with cancer pain: DYONISOS study*. Journal of medical economics 16 (12), S. 1423–1433.
2. Akbarali H. I. und Dewey W. L. 2017. *The gut-brain interaction in opioid tolerance*. Current opinion in pharmacology 37, S. 126–130.
3. Andresen V., Banerji V., Hall G. et al. 2018a. *The patient burden of opioid-induced constipation: New insights from a large, multinational survey in five European countries*. United European Gastroenterol J 6 (8), S. 1254–1266.
4. Andresen V., Enck P., Frieling T. et al. 2013. *S2k-Leitlinie Chronische Obstipation: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) und der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) - AWMF-Registriernummer: 021/019*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-019l_S2k_Chronische_Obstipation_2013-06-abgelaufen.pdf, abgerufen am: 14.12.2019.
5. Andresen V. und Layer P. 2018b. *Medical Therapy of Constipation: Current Standards and Beyond*. Visc Med 2018 (34), S. 123–127.
6. Andresen V. und Wedel T. 2016. *Opioidinduzierte Obstipation*. Arzneiverordnung in der Praxis 43 (1), S. 21–29.

7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2020. *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: Langversion 2.1 Januar 2020, AWMF-Registernummer: 128/001-OL*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL_S3_Palliativmedizin_2020-02.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
8. Bantel C., Tripathi S. S., Molony D. et al. 2018. *Prolonged-release oxycodone/naloxone reduces opioid-induced constipation and improves quality of life in laxative-refractory patients: results of an observational study*. Clinical and experimental gastroenterology 11, S. 57–67.
9. Bardsley A. 2016. *Opioid-induced constipation: Pathophysiology, treatment and management*. Nurse Prescribing 14 (11), S. 560–565.
10. Bell T., Annunziata K. und Leslie J. B. 2009a. *Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: Findings from the National Health and Wellness Survey*. Journal of opioid management 5 (3), S. 137–144.
11. Bell T. J., Panchal S. J., Miaskowski C. et al. 2009b. *The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1)*. Pain Medicine 10 (1), S. 35–42.
12. Benyamin R., Trescot A. M., Datta S. et al. 2008. *Opioid complications and side effects*. Pain physician 11 (2 Suppl), S. S105-S120.
13. Blair H. A. 2019. *Naldemedine: A Review in Opioid-Induced Constipation*. Drugs 79 (11), S. 1241–1247.
14. Bowers B. L. und Crannage A. J. 2019. *The Evolving Role of Long-Term Pharmacotherapy for Opioid-Induced Constipation in Patients Being Treated for Noncancer Pain*. Journal of pharmacy practice 32 (5), S. 558-567.
15. Brenner D. M. und Chey W. D. 2014. *An Evidence-Based Review of Novel and Emerging Therapies for Constipation in Patients Taking Opioid Analgesics*. The American Journal Of Gastroenterology Supplements 2, S. 38-46.
16. Brenner D. M., Stern E. und Cash B. D. 2017. *Opioid-Related Constipation in Patients With Non-cancer Pain Syndromes: a Review of Evidence-Based Therapies and Justification for a Change in Nomenclature*. Current gastroenterology reports 19 (12), S. 1–6.
17. Brock C., Olesen S. S., Olesen A. E. et al. 2012. *Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management*. Drugs 72 (14), S. 1847–1865.
18. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019. *Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln. Stand Juli 2019*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.

19. Buth S., Holzbach R., Rosenkranz M. et al. 2017. *Der Gebrauch von Medikamenten mit Abhängigkeitspotenzial in Deutschland: Eine prospektive Analyse kassenärztlicher Verschreibungen der Jahre 2006 bis 2010*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 60 (8), S. 865–872.
20. Caldwell J. R., Rapoport R. J. und Davis J. C. 2002. *Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial*. J Pain Symptom Manage 23 (4), S. 278–291.
21. Camilleri M., Drossman D. A., Becker G. et al. 2014. *Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation*. Neurogastroenterology and motility 26 (10), S. 1386–1395.
22. Camilleri M., Lembo A. und Katzka D. A. 2017. *Opioids in Gastroenterology: Treating Adverse Effects and Creating Therapeutic Benefits*. Clinical gastroenterology and hepatology 15 (9), S. 1338–1349.
23. Candy B., Jones L., Goodman M. L. et al. 2011. *Laxatives or methylnaltrexone for the management of constipation in palliative care patients*. The Cochrane database of systematic reviews 2011 (1), S. CD003448.
24. Candy B., Jones L., Larkin P. J. et al. 2015. *Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care*. The Cochrane database of systematic reviews 2015 (5), S. CD003448.
25. Candy B., Jones L., Vickerstaff V. et al. 2018. *Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care*. The Cochrane database of systematic reviews 2018 (6), S. CD006332.
26. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al. 2012. *Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC*. The Lancet. Oncology 13 (2), S. e58-e68.
27. Chaparro L. E., Furlan A. D., Deshpande A. et al. 2013. *Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain*. The Cochrane database of systematic reviews 0 (8), S. CD004959.
28. Chedid V. und Camilleri M. 2019. *Assessing the efficacy of peripherally acting mu-opioid receptor antagonists (PAMORAs) in the treatment of opioid-induced constipation*. Gut 68 (6), S. 1133–1134.
29. Chey W. D., Webster L., Sostek M. et al. 2014. *Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain*. The New England journal of medicine 370 (25), S. 2387–2396.
30. Christensen H. N., Olsson U., From J. et al. 2016. *Opioid-induced constipation, use of laxatives, and health-related quality of life*. Scandinavian Journal of Pain 11, S. 104–110.

31. Cook S. F., Lanza L., Zhou X. et al. 2008. *Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 27 (12), S. 1224–1232.
32. Coyne K. S., LoCasale R. J., Datto C. J. et al. 2014. *Opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain in the USA, Canada, Germany, and the UK: descriptive analysis of baseline patient-reported outcomes and retrospective chart review*. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR* 6, S. 269–281.
33. Crockett S. D., Greer K. B., Heidelbaugh J. J. et al. 2019. *American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation*. *Gastroenterology* 156 (1), S. 218–226.
34. Davies A., Leach C., Caponero R. et al. 2019. *MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer*. *Supportive care in cancer* 2019, S. 1–11.
35. Davis M. und Gamier P. 2015. *New options in constipation management*. *Curr Oncol Rep* 17 (55), S. 1–11.
36. Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) 2019. *DGS PraxisLeitlinien Schmerzmedizin: Opioidinduzierte Obstipation V2.0: Hilfsmittel für die tägliche Praxis; Version: 2.0 für Fachkreise; Erscheinungsjahr: 2019*. Verfügbar unter: https://www.dgs-praxisleitlinien.de/application/files/6415/5083/3602/PLL_OIC.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
37. Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS) 2015. *Empfehlungen der S3 - Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen - "LONTS"": Stand: 01/2015 - AWMF-Registernummer: 145/003*. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003l_S3_LONTS_2015-01.pdf, abgerufen am: 12.08.2019.
38. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2019. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2020*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/downloads/?dir=icd-10-gm/version2020>, abgerufen am: 14.12.2019.
39. Drossman D. A. 1999. *The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process*. *Gut* 45 (Suppl 2), S. II1-5.
40. Ducrotté P., Milce J., Soufflet C. et al. 2017. *Prevalence and clinical features of opioid-induced constipation in the general population: A French study of 15,000 individuals*. *United European gastroenterology journal* 5 (4), S. 588–600.
41. Emmanuel A., Johnson M., McSkimming P. et al. 2017. *Laxatives Do Not Improve Symptoms of Opioid-Induced Constipation: Results of a Patient Survey*. *Pain Medicine* 18 (10), S. 1932–1940.

42. Esmadi M., Ahmad D. und Hewlett A. 2019. *Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation: A meta-analysis*. Journal of gastrointestinal and liver diseases 28 (1), S. 41–46.
43. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Assessment report Rizmoic / naldemedine (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/004256/0000*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rizmoic-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 30.11.2019.
44. Farmer A. D., Drewes A. M., Chiarioni G. et al. 2019. *Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement*. United European gastroenterology journal 7 (1), S. 7-20.
45. Fernandes A. W., Kern D. M., Datto C. et al. 2016. *Increased Burden of Healthcare Utilization and Cost Associated with Opioid-Related Constipation Among Patients with Noncancer Pain*. American health & drug benefits 9 (3), S. 160–170.
46. Gaertner J., Siemens W., Camilleri M. et al. 2015. *Definitions and outcome measures of clinical trials regarding opioid-induced constipation: A systematic review*. Journal of clinical gastroenterology 49 (1), S. 9–16.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie - Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 9. November 2018*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-507/AM-RL-I-OTC-2018-11-09.pdf>, abgerufen am: 30.11.2019.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Anlage V zum Abschnitt J der Arzneimittel-Richtlinie: Übersicht der verordnungsfähigen Medizinprodukte. Stand: 05.03.2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-585/AM-RL-V_2020-03-05.pdf, abgerufen am: 18.03.2020.
49. Gupta S., Patel H., Scopel J. et al. 2015. *Impact of constipation on opioid therapy management among long-term opioid users, based on a patient survey*. Journal of opioid management 11 (4), S. 325–338.
50. Hale M., Wild J., Reddy J. et al. 2017. *Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials*. The Lancet Gastroenterology & Hepatology 2 (8), S. 555–564.
51. Hanson B., Siddique S. M., Scarlett Y. et al. 2019. *American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation*. Gastroenterology 156 (1), S. 229-253.e5.
52. Häuser W., Bock F., Engeser P. et al. 2014. *Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen: Stand: Oktober 2014 - AWMF-Registernummer: 145-003*. Deutsches Ärzteblatt 111 (43), S. 732–740.

53. Hexal AG (Fachinformation Naldemedin) 2020. *Fachinformation Rizmoic® 200 Mikrogramm Filmtabletten*: Stand: Januar 2020.
54. Hu K. und Bridgeman M. B. 2018. *Naldemedine (Symproic) for the Treatment Of Opioid-Induced Constipation*. *Pharmacy and Therapeutics* 43 (10), S. 601–627.
55. Inagaki M., Kume M., Tamura Y. et al. 2019. *Discovery of naldemedine: A potent and orally available opioid receptor antagonist for treatment of opioid-induced adverse effects*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 29 (1), S. 73–77.
56. IQVIA™ 2019. *Analyse zur Bestimmung der Zielpopulation von Naldemedin bei opioid-induzierter Obstipation*. *IMS® LRx Analyzer Datenbank*. Data on file.
57. Iyer S., Davis K. L. und Candrilli S. 2010. *Opioid use patterns and health care resource utilization in patients prescribed opioid therapy with and without constipation*. *Managed care (Langhorne, Pa.)* 19 (3), S. 44–51.
58. Janku F., Johnson L. K., Karp D. D. et al. 2016. *Treatment with methylnaltrexone is associated with increased survival in patients with advanced cancer*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 27 (11), S. 2032–2038.
59. Kalso E., Edwards J. E., Moore R. A. et al. 2004. *Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety*. *PAIN* 112 (3), S. 372–380.
60. Katakami N., Harada T., Murata T. et al. 2017. *Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer*. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (34), S. 3859–3866.
61. Katakami N., Harada T., Murata T. et al. 2018. *Randomized phase 3 and extension studies: Efficacy and impacts on quality of life of naldemedine in subjects with opioid-induced constipation and cancer*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (6), S. 1461–1467.
62. Kyowa Kirin GmbH (Fachinformation Naloxegol) 2019. *Fachinformation Moventig® 12,5 mg/25 mg Filmtabletten*: Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.
63. Lacy B. E., Mearin F., Chang L. et al. 2016. *Bowel Disorders*. *Gastroenterology* 150 (6), S. 1393–1407.e5.
64. Larkin P. J., Cherny N. I., La Carpio D. et al. 2018. *Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (Suppl 4), S. iv111–iv125.
65. Lawson R., King F., Marsh K. et al. 2016. *Impact of Treatment with Naloxegol for Opioid-Induced Constipation on Patients' Health State Utility*. *Advances in therapy* 33 (8), S. 1331–1346.
66. Leppert W. und Woron J. 2016. *The role of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction*. *Therapeutic advances in gastroenterology* 9 (5), S. 736–746.

67. Lewis S. J. und Heaton K. W. 1997. *Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time*. Scandinavian journal of gastroenterology 32 (9), S. 920–924.
68. Lipman A. G., Karver S., Cooney G. A. et al. 2011. *Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a 3-month open-label treatment extension study*. Journal of pain & palliative care pharmacotherapy 25 (2), S. 136–145.
69. LoCasale R. J., Datto C., Wilson H. et al. 2016. *The Burden of Opioid-Induced Constipation: Discordance Between Patient and Health Care Provider Reports*. Journal of managed care & specialty pharmacy 22 (3), S. 236–245.
70. Luthra P., Burr N. E., Brenner D. M. et al. 2018. *Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis*. Gut 0000, S. 1–11.
71. Marschall U. und L'hoest H. 2011. *Opioidtherapie in der Versorgungsrealität. Ein Beitrag zur Diskussion um ein weitverbreitetes Arzneimittel: Auszug aus: BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2011 (Seite 242-269)*. Barmer GEK, Wuppertal.
72. Mehta N., O'Connell K., Giambrone G. P. et al. 2016. *Efficacy of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation: a meta-analysis and systematic review*. Postgraduate medicine 128 (3), S. 282–289.
73. Michna E., Weil A. J., Duerden M. et al. 2011. *Efficacy of subcutaneous methylnaltrexone in the treatment of opioid-induced constipation: a responder post hoc analysis*. Pain Medicine 12 (8), S. 1223–1230.
74. Moore R. A. und McQuay H. J. 2005. *Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids*. Arthritis research & therapy 7 (5), S. R1046-R1051.
75. Morlion B., Clemens K. E. und Dunlop W. 2015. *Quality of life and healthcare resource in patients receiving opioids for chronic pain: A review of the place of oxycodone/naloxone*. Clinical drug investigation 35 (1), S. 1–11.
76. Müller-Lissner S., Bassotti G., Coffin B. et al. 2017. *Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline*. Pain Medicine 18 (10), S. 1837–1863.
77. Murphy J. A. und Sheridan E. A. 2018. *Evidence Based Review of Pharmacotherapy for Opioid-Induced Constipation in Noncancer Pain*. The Annals of pharmacotherapy 52 (4), S. 370-379.
78. Nalamachu S. R., Pergolizzi J., Taylor R. et al. 2015. *Efficacy and Tolerability of Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: A Responder Analysis of 2 Randomized, Placebo-Controlled Trials*. Pain Practice 15 (6), S. 564–571.
79. Nee J., Zakari M., Sugarman M. A. et al. 2018. *Efficacy of Treatments for Opioid-induced Constipation: Systematic Review and Meta-Analysis*. Clinical gastroenterology and hepatology 16 (10), S. 1569-1584.e2.

80. Nelson A. D. und Camilleri M. 2016. *Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance*. Therapeutic advances in chronic disease 7 (2), S. 121–134.
81. Nishie K., Yamamoto S., Yamaga T. et al. 2019. *Peripherally acting μ -opioid antagonist for the treatment of opioid-induced constipation: Systematic review and meta-analysis*. Journal of gastroenterology and hepatology 34 (5), S. 818–829.
82. Osaka I., Ishiki H., Yokota T. et al. 2019. *Safety and efficacy of naldemedine in cancer patients with opioid-induced constipation: a pooled, subgroup analysis of two randomised controlled studies*. ESMO open 4 (4), S. e000527.
83. Papaleontiou M., Henderson C. R., Turner B. J. et al. 2010. *Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis*. Journal of the American Geriatrics Society 58 (7), S. 1353–1369.
84. Pappagallo M. 2001. *Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction*. American journal of surgery 182 (5A Suppl), S. 11S-18S.
85. Penning-van Beest F. J., van den Haak P., Klok R. M. et al. 2010. *Quality of life in relation to constipation among opioid users*. Journal of medical economics 13 (1), S. 129–135.
86. Poulsen J. L., Brock C., Olesen A. E. et al. 2014. *Clinical potential of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction*. Clinical and experimental gastroenterology 7, S. 345–358.
87. Rauck R., Slatkin N. E., Stambler N. et al. 2017. *Randomized, Double-Blind Trial of Oral Methylnaltrexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Chronic Noncancer Pain*. Pain Practice 17 (6), S. 820–828.
88. Rosner B., Neicun J., Yang J. C. et al. 2019. *Opioid prescription patterns in Germany and the global opioid epidemic: Systematic review of available evidence*. PloS one 14 (8), S. e0221153.
89. Rosti G., Gatti A., Costantini A. et al. 2010. *Opioid-related bowel dysfunction: prevalence and identification of predictive factors in a large sample of Italian patients on chronic treatment*. European review for medical and pharmacological sciences 14 (12), S. 1045–1050.
90. Ruston T., Hunter K., Cummings G. et al. 2013. *Efficacy and side-effect profiles of lactulose, docusate sodium, and sennosides compared to PEG in opioid-induced constipation: a systematic review*. Canadian oncology nursing journal = Revue canadienne de nursing oncologique 23 (4), S. 236–240.
91. Schubert I., Ihle P. und Sabatowski R. 2013. *Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010—a study based on insurance data*. Dtsch Arztebl Int 110 (4), S. 45–51.
92. Schwabe U., Paffrath D. und Ludwig W.-D. 2018. *Arzneiverordnungs-Report 2018*, S. Online-Ressource (XIV 906 Seiten).

93. Shionogi & Co., Ltd. (Shionogi) 2016a. *Naldemedine Clinical Study Report: 1339V9239 (COMPOSE 7)*.
94. Shionogi & Co., Ltd. (Shionogi) 2016b. *Naldemedine Clinical Study Report: 1331V9236 (COMPOSE 4)*.
95. Shionogi & Co., Ltd. (Shionogi) 2016c. *Naldemedine Clinical Study Report: 1332V9237 (COMPOSE 5)*.
96. Shionogi Inc. (Shionogi) 2015a. *Naldemedine Clinical Study Report: 1314V9231 (COMPOSE 1)*.
97. Shionogi Inc. (Shionogi) 2015b. *Naldemedine Clinical Study Report: 1315V9232 (COMPOSE 2)*.
98. Shionogi Inc. (Shionogi) 2016d. *Naldemedine Clinical Study Report: 1336V9238 (COMPOSE 6)*.
99. Shionogi Inc. (Shionogi) 2017. *Naldemedine Clinical Study Report: 1326V9235 (COMPOSE 3)*.
100. Shire Deutschland GmbH (Fachinformation Prucaloprid) 2019. *Fachinformation Resolor 1 mg / 2 mg Filmtabletten: Stand: Februar 2019*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.
101. Siemens W. und Becker G. 2016. *Methylnaltrexone for opioid-induced constipation: review and meta-analyses for objective plus subjective efficacy and safety outcomes*. Therapeutics and clinical risk management 12, S. 401–412.
102. Simren M., Palsson O. S. und Whitehead W. E. 2017. *Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice*. Current gastroenterology reports 19 (4), S. 15.
103. Søndergaard J., Christensen H. N., Ibsen R. et al. 2017. *Healthcare resource use and costs of opioid-induced constipation among non-cancer and cancer patients on opioid therapy: A nationwide register-based cohort study in Denmark*. Scandinavian Journal of Pain 15 (1), S. 83–90.
104. Song X., Wang D., Qu X. et al. 2019. *A meta-analysis of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation*. Expert review of clinical pharmacology 12 (2), S. 121–128.
105. Sridharan K. und Sivaramakrishnan G. 2018. *Drugs for Treating Opioid-Induced Constipation: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials*. Journal of pain and symptom management 55 (2), S. 468–479.e1.
106. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2018*. Verfügbar unter: www.destatis.de, abgerufen am: 20.10.2019.

107. Stern E. K. und Brenner D. M. 2018. *Spotlight on naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in adult patients with chronic noncancer pain: design, development, and place in therapy*. Journal of pain research 11, S. 195–199.
108. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Fachinformation Methylnaltrexon) 2017. *Fachinformation Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung: Stand: Januar 2017*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.
109. Tack J., Lappalainen J., Diva U. et al. 2015. *Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation and laxative-inadequate response*. United European gastroenterology journal 3 (5), S. 471–480.
110. Tafelski S., Beutlhauser T., Bellin F. et al. 2016. *Auftreten von Obstipation bei Patienten mit ambulanter Opioidtherapie*. Schmerz (Berlin, Germany) 30 (2), S. 158–165.
111. Thomas J., Karver S., Cooney G. A. et al. 2008. *Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness*. The New England journal of medicine 358 (22), S. 2332–2343.
112. Tuteja A. K., Biskupiak J., Stoddard G. J. et al. 2010. *Opioid-induced bowel disorders and narcotic bowel syndrome in patients with chronic non-cancer pain*. Neurogastroenterology and motility 22 (4), S. 424–30, e96.
113. Ueberall M. A., Eberhardt A. und Mueller-Schwefe G. H.H. 2016. *Quality of life under oxycodone/naloxone, oxycodone, or morphine treatment for chronic low back pain in routine clinical practice*. International journal of general medicine 9, S. 39–51.
114. Ueberall M. A. und Mueller-Schwefe G. H.H. 2015. *Development of opioid-induced constipation: post hoc analysis of data from a 12-week prospective, open-label, blinded-endpoint streamlined study in low-back pain patients treated with prolonged-release WHO step III opioids*. Journal of pain research 8, S. 459–475.
115. Ueberall M. A., Muller-Lissner S., Buschmann-Kramm C. et al. 2011. *The Bowel Function Index for evaluating constipation in pain patients: definition of a reference range for a non-constipated population of pain patients*. The Journal of international medical research 39 (1), S. 41–50.
116. Viscusi E. R. 2019. *Clinical Overview and Considerations for the Management of Opioid-induced Constipation in Patients With Chronic Noncancer Pain*. The Clinical journal of pain 35 (2), S. 174–188.
117. Wald A., Scarpignato C., Kamm M. A. et al. 2007. *The burden of constipation on quality of life: results of a multinational survey*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 26 (2), S. 227–236.
118. Webster L., Chey, W. D., Tack J. et al. 2014. *Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 40 (7), S. 771–779.

119. Webster L., Tummala R., Diva U. et al. 2016. *A 12-week extension study to assess the safety and tolerability of naloxegol in patients with noncancer pain and opioid-induced constipation*. Journal of opioid management 12 (6), S. 405–419.
120. Webster L. R. 2015a. *Opioid-Induced Constipation*. Pain Medicine 16 Suppl 1, S. S16-21.
121. Webster L. R., Brenner D. M., Barrett A. C. et al. 2015b. *Analysis of opioid-mediated analgesia in Phase III studies of methylnaltrexone for opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain*. Journal of pain research 8, S. 771–780.
122. Webster L. R., Nalamachu S., Morlion B. et al. 2018. *Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study*. PAIN 159 (5), S. 987–994.
123. Wild J., Yamada T., Arjona Ferreira J. C. et al. 2019. *Onset of action of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: results from 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 trials*. PAIN 160 (10), S. 2358-2364.
124. Wirz S. 2019. *Schmerztherapie – Management der Opioid-induzierten Obstipation (OIC)*. Verfügbar unter: <https://www.cme-kurs.de/kurse/schmerztherapie-management-der-opioid-induzierten-obstipation-oic/>, abgerufen am: 15.12.2019.
125. Wittbrodt E. T., Gan T. J., Datto C. et al. 2018. *Resource use and costs associated with opioid-induced constipation following total hip or total knee replacement surgery*. Journal of pain research 11, S. 1017–1025.
126. Xin H. W., Fang X. C., Zhu L. M. et al. 2014. *Diagnosis of functional constipation: agreement between Rome III and Rome II criteria and evaluation for the practicality*. Journal of digestive diseases 15 (6), S. 314–320.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2.5). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Naldemedin (Rizmoic®) (Fachinformation Naldemedin 2020)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.	1× täglich eine Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Methylnaltrexon (Relistor®) (Fachinformation Methylnaltrexon 2017)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten ab dem Alter von 18 Jahren, die auf eine Behandlung mit Standardlaxantien nicht ausreichend angesprochen haben.	<u>Patienten mit chronischen Schmerzen:</u> 4× pro Woche bis 1× täglich eine Injektion (kontinuierlich)	209 – 365	1
		<u>Patienten mit Palliativbehandlung:</u> 1× jeden zweiten Tag eine Injektion (kontinuierlich)	183	1
Naloxegol (Moventig®) (Fachinformation Naloxegol 2019)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere Laxantien angesprochen haben.	1× täglich eine Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Weitere vom G-BA für die Zielpopulation bestimmte ZVT				
Prucaloprid (Resolor®) (Fachinformation Prucaloprid 2019)	Symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.	1× täglich eine Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-3 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Naldemedin (Fachinformation Naldemedin 2020) sowie der ZVT Methylnaltrexon (Fachinformation Methylnaltrexon 2017) und Naloxegol (Fachinformation Naloxegol 2019) aus. Zusätzlich wurde die vom G-BA als ZVT bestimmte Therapie Prucaloprid (Fachinformation Prucaloprid 2019) dargestellt.

Der Behandlungsmodus wurde sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Naldemedin (Rizmoic®) als auch bei der ZVT der jeweiligen Fachinformation entnommen (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naldemedin 2020; Fachinformation Naloxegol 2019; Fachinformation Prucaloprid 2019). Bei der Bestimmung der Behandlungsdauer ist für alle Therapieoptionen zu berücksichtigen, dass die Dauer der begleitenden Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation von der Dauer der zugrundeliegenden Opioidtherapie abhängt. Da weder in den Leitlinien noch in den Fachinformationen der Opioide eine maximale Therapie-dauer angegeben ist, wird als Obergrenze rechnerisch eine kontinuierliche Therapie (365 Behandlungstage bei täglicher Gabe bzw. 183 / 209 Behandlungstage bei Gabe alle 2 Tage / 4× pro Woche) angenommen. Die tatsächliche Behandlungsdauer kann dabei je nach individueller Patientensituation von der genannten Annahme der kontinuierlichen Therapie abweichen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Naldemedin (Rizmoic®) (Fachinformation Naldemedin 2020)	Behandlung von Opioid- induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Er- wachsenen, die früher bereits mit einem Ab- führmittel behandelt wurden.	1× täglich eine Filmdolette (kontinuierlich)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Methylnaltrexon (Relistor®) (Fachinformation Methylnaltrexon 2017)	Behandlung von Opioid- induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten ab dem Alter von 18 Jahren, die auf eine Behandlung mit Standardlaxantien nicht ausreichend angesprochen haben.	<u>Patienten mit chronischen Schmerzen:</u> 4× pro Woche bis 1× täglich eine Injektion (kontinuierlich)	209 – 365
		<u>Patienten mit Palliativbehandlung:</u> 1× jeden zweiten Tag eine Injektion (kontinuierlich)	183
Naloxegol (Moventig®) (Fachinformation Naloxegol 2019)	Behandlung von Opioid- induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere Laxantien angesprochen haben.	1× täglich eine Filmdtablette (kontinuierlich)	365
Weitere vom G-BA für die Zielpopulation bestimmte ZVT			
Prucaloprid (Resolor®) (Fachinformation Prucaloprid 2019)	Symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.	1× täglich eine Filmdtablette (kontinuierlich)	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Naldemedin (Rizmoic®) (Fachinformation Naldemedin 2020)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.	365	1 Film-tablette (200 µg)	73 mg (73.000 µg) 365 DDD DDD: 0,2 mg O
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Methylnaltrexon (Relistor®) (Fachinformation Methylnaltrexon 2017)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten ab dem Alter von 18 Jahren, die auf eine Behandlung mit Standardlaxantien nicht ausreichend angesprochen haben.	<u>Patienten mit chronischen Schmerzen:</u> 209 – 365	12 mg (0,6 ml)	2.508 mg – 4.380 mg 418 DDD – 730 DDD DDD: 6 mg P
		<u>Patienten mit Palliativbehandlung:</u> 183	12 mg (0,6 ml) für Patienten mit dem Durchschnittsgewicht von 77,0 kg (Statistisches Bundesamt 2018)	2.196 mg 366 DDD DDD: 6 mg P
Naloxegol (Moventig®) (Fachinformation Naloxegol 2019)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere	365	Eine Film-tablette (25 mg)	9.125 mg 365 DDD DDD: 25 mg O

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Laxantien angesprochen haben.			
Weitere vom G-BA für die Zielpopulation bestimmte ZVT				
Prucaloprid (Resolor®) (Fachinformation Prucaloprid 2019)	Symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.	365	Eine Filmtablette (2 mg)	730 mg 365 DDD DDD: 2 mg O
DDD: definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose); mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; ml: Milliliter; O: oral; P: parenteral a: Die DDD wurden aus der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt entnommen (Fricke 2019).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in der Fachinformation der betrachteten Arzneimittel (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naldemedin 2020; Fachinformation Naloxegol 2019; Fachinformation Prucaloprid 2019) und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr und Patient (Tabelle 3-5).

Es werden im Folgenden zusätzlich definierte Tagesdosen (Defined Daily Doses, DDD) gemäß der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen ATC-Klassifikation (Fricke 2019) mit DDD-Angaben für Deutschland aufgeführt. Analog zum Vorgehen des G-BA erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten jedoch mit den Dosierungs- und Verbrauchsangaben aus den jeweiligen Fachinformationen.

Dies liegt darin begründet, dass die DDD eine angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen darstellt. Zu beachten ist dabei,

dass die DDD eine rechnerische Maßeinheit darstellt und nicht zwingend mit der tatsächlich im Einzelfall verordneten Tagesdosis eines Arzneimittels übereinstimmen muss.

Zu bewertendes Arzneimittel

Naldemedin (Rizmoic®)

Gemäß Fachinformation erhalten die Patienten 1× täglich eine Filmtablette zu 200 µg (Fachinformation Naldemedin 2020). Bezogen auf eine Behandlungsdauer von 365 Tagen entspricht dies einem Verbrauch von 73 mg (entsprechend $365 \text{ Tage} \times 200 \mu\text{g} = 73.000 \mu\text{g}$) bzw. 365 Filmtabletten pro Patient.

Die in Deutschland festgelegte DDD für Naldemedin beträgt 0,2 mg (Fricke 2019). Daraus resultiert ein Verbrauch pro Patient in Höhe von 365 DDD (entsprechend 73 mg / 0,2 mg).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Methylnaltrexon (Relistor®)

Die Fachinformation von Methylnaltrexon (Relistor®) gibt zur Behandlung der Obstipation bei erwachsenen Patienten mit chronischen Schmerzen (außer palliativ behandelten Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung) eine Dosis von 12 mg (0,6 ml Lösung) subkutan je nach Bedarf vor, wobei die Anwendung von mindestens 4 Dosen wöchentlich bis zu 1× täglicher Einnahme (7 Dosen wöchentlich) variieren kann (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Bei Annahme einer kontinuierlichen Therapie werden zwischen 209 und 365 Gaben je 12 mg (0,6 ml Lösung), d.h. zwischen 2.508 mg (entsprechend $209 \text{ Gaben} \times 12 \text{ mg}$) und 4.380 mg (entsprechend $365 \text{ Gaben} \times 12 \text{ mg}$) benötigt.

Die Dosierung zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Patienten mit Palliativbehandlung) ist gewichtsabhängig. Für Patienten mit einem Gewicht von 38 bis 61 kg beträgt die Dosis 8 mg (0,4 ml Lösung) bzw. 12 mg (0,6 ml Lösung) für Patienten mit einem Gewicht von 62 bis 114 kg (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Das übliche Dosierungsschema ist hier eine Einzeldosis alle zwei Tage. Die Dosierung für Patienten, deren Gewicht außerhalb der Bereiche liegt, beträgt 0,15 mg/kg Körpergewicht (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Bei Annahme einer kontinuierlichen Therapie werden 183 Gaben je 12 mg (0,6 ml Lösung) bei einem Patienten mit dem Durchschnittsgewicht von 77,0 kg (Statistisches Bundesamt 2018), d.h. 2.196 mg (entsprechend $183 \text{ Gaben} \times 12 \text{ mg}$) benötigt. Bei Patienten in Palliativbehandlung wird Methylnaltrexon zusätzlich zu einer Therapie mit Standardlaxantien gegeben (Fachinformation Methylnaltrexon 2017).

Die DDD für Methylnaltrexon wird in der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit 6 mg angegeben (Fricke 2019). Daraus resultiert zur Behandlung der Obstipation bei erwachsenen Patienten mit chronischen Schmerzen (außer palliativ behandelte Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung) ein Verbrauch pro Patient in Höhe von 418 DDD (= $2.508 \text{ mg} / 6 \text{ mg}$) bis 730 DDD (= $4.380 \text{ mg} / 6 \text{ mg}$) und zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Patienten mit

Palliativbehandlung), die das Durchschnittsgewicht von 77,0 kg haben, ein Verbrauch von 366 DDD (= 2.196 mg / 6 mg).

Naloxegol (Moventig®)

Die empfohlene Dosierung für Naloxegol ist laut Fachinformation 1× täglich 25 mg (Fachinformation Naloxegol 2019). Bezogen auf eine Behandlungsdauer von 365 Tagen resultiert ein Verbrauch pro Patient in Höhe von 9.125 mg (entsprechend 365 Tage × 25 mg) bzw. 365 Filmtabletten.

Die DDD für Naloxegol beträgt laut der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation 25 mg (Fricke 2019). Daraus resultiert ein Verbrauch pro Patienten in Höhe von 365 DDD (entsprechend 9.125 mg / 25 mg).

Prucaloprid (Resolor®)

Die empfohlene Dosierung für Prucaloprid ist laut Fachinformation 1× täglich 2 mg (Fachinformation Prucaloprid 2019). Bezogen auf eine Behandlungsdauer von 365 Tagen resultiert ein Verbrauch pro Patient in Höhe von 730 mg (entsprechend 365 Tage × 2 mg) bzw. 365 Filmtabletten.

Die DDD für Prucaloprid beträgt laut der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation 2 mg (Fricke 2019). Daraus resultiert ein Verbrauch pro Patient in Höhe von 365 DDD (entsprechend 730 mg / 2 mg).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Naldemedin (Rizmoic®, Hexal), PZN 15735753	449,99 € (200 µg Filmtabletten, 100 Stück)	423,92 € [1,77 € ¹ ; 24,30 € ²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Methylnaltrexon (Relistor®, Dr. Gerhard Mann Chem.-pharm. Fabrik GmbH), PZN 06717302	331,09 € (12 mg/0,6 ml Injektionslösung, 7 Stück)	311,60 € [1,77 € ¹ ; 17,72 € ²]
Naloxegol (Moventig®, Kyowa Kirin), PZN 14287896	414,36 € (25 mg Filmtabletten, 100 Stück)	390,26 € [1,77 € ¹ ; 22,33 € ²]
Weitere vom G-BA für die Zielpopulation bestimmte ZVT		
Prucaloprid (Resolor®, Shire), PZN 7580704	251,95 € (2 mg Filmtabletten, 84 Stück)	236,84 € [1,77 € ¹ ; 13,34 € ²]
1: Rabatt gemäß § 130 SGB V 2: Rabatt gemäß § 130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch * Die Angaben für Naldemedin (Rizmoic®) beziehen sich auf den Stand zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens. Stand Lauer-Taxe: 15.03.2020 Quelle: Lauer-Fischer 2020c, 2020d, 2020f		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf den aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packung. Parallel- und Reimporte wurden hierbei nicht berücksichtigt. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6% für nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10% für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Zu bewertendes Arzneimittel: Naldemedin (Rizmoic®)

Der Apothekenabgabepreis von Naldemedin (Rizmoic®) bei einer Packungsgröße von 100 Filmtabletten und einer Wirkstärke von 200 µg pro Filmtablette beträgt 449,99 € (Preis zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens).

Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (24,30 €) und § 130 Abs. 1 SGB V 1 (1,77 €) ergeben sich 423,92 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Methylnaltrexon (Relistor®)

Der Apothekenabgabepreis von Methylnaltrexon (Relistor®) Injektionslösung mit einer Wirkstärke von 12 mg pro 0,6 ml Injektionslösung beträgt bei einer Packungsgröße von 7 Stück (zum Datenstand 15.03.2020 größte verfügbare Packungsgröße) 331,09 €.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (17,72 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich 311,60 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Naloxegol (Moventig®)

Der Apothekenabgabepreis von Naloxegol (Moventig®) Filmtabletten mit einer Wirkstärke von je 25 mg beträgt bei einer Packungsgröße von 100 Stück 414,36 €.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (22,33 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich 390,26 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Prucaloprid (Resolor®)

Der Apothekenabgabepreis von Prucaloprid (Resolor®) Filmtabletten mit einer Wirkstärke von je 2 mg beträgt bei einer Packungsgröße von 84 Stück 251,95 €.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (13,34 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich 236,84 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Naldemedin (Rizmoic®) (Fachinformation Naldemedin 2020)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Methylnaltrexon (Relistor®) (Fachinformation Methylnaltrexon 2017)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten ab dem Alter von 18 Jahren, die auf eine Behandlung mit Standardlaxantien nicht ausreichend angesprochen haben.	<u>Patienten mit chronischen Schmerzen:</u> Keine	Keine	Keine
		<u>Patienten mit Palliativbehandlung:</u> Therapie mit Standardlaxantien	Je nach Wirkstoff: 1× bis zu 3× täglich	365 – 1.095

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Naloxegol (Moventig®) (Fachinformation Naloxegol 2019)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere Laxantien angesprochen haben.	Keine	Keine	Keine
Weitere vom G-BA für die Zielpopulation bestimmte ZVT				
Prucaloprid (Resolor®) (Fachinformation Prucaloprid 2019)	Symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.	Keine	Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den aktuell gültigen Fach- bzw. Gebrauchsinformationen von Naldemedin (Rizmoic®) (Fachinformation Naldemedin 2020) und der ZVT (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naloxegol 2019) entnommen.

Für Naldemedin und Naloxegol fallen keine zusätzlichen Kosten an, die über die üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Behandlung der OIC hinausgehen und berücksichtigt werden müssten (Fachinformation Naldemedin 2020; Fachinformation Naloxegol 2019). Zusätzlich wurden die vom G-BA als ZVT bestimmte Therapie Prucaloprid (Fachinformation Prucaloprid 2019) dargestellt, für die ebenfalls keine zusätzlichen Kosten anfallen.

Im Fall einer Palliativbehandlung ist bei Methylnaltrexon zusätzlich eine Therapie mit Standardlaxantien erforderlich (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Als Standardlaxantien werden gemäß DGS Praxisleitlinie Macrogol, Bisacodyl, Natriumpicosulfat und Sennoside betrachtet (DGS 2019). Diese sind je nach Wirkstoff und Darreichungsform 1× bis 3× täglich einzunehmen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Therapie mit Standardlaxantien	<u>Zusätzliche minimale Therapiekosten pro Gabe¹:</u> Macrogol: 0,45 € Bisacodyl: 0,06 € Natriumpicosulfat: 0,18 € Sennoside: 0,03 €
1: Auf Basis der jeweils wirtschaftlichsten Packung. Quellen: Lauer-Fischer 2020a, 2020b, 2020e, 2020g	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Im Fall einer Palliativbehandlung ist bei Methylnaltrexon zusätzlich eine Therapie mit Standardlaxantien erforderlich (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Als Standardlaxantien werden gemäß DGS Praxisleitlinie (DGS 2019) die Wirkstoffe Macrogol, Bisacodyl, Natriumpicosulfat und Sennoside definiert. Diese sind je nach Wirkstoff und Darreichungsform kontinuierlich 1× bis 3× täglich einzunehmen.

Für die Berechnung der Zusatzkosten bei einer Palliativbehandlung mit Methylnaltrexon wurden von den genannten Wirkstoffen die wirtschaftlichsten Packungen zur Durchführung der Behandlung für ein Jahr identifiziert. Dabei werden nur nicht-verschreibungspflichtige Laxantien (gemäß Arzneimittel-Richtlinie Anlage I Nr. 1) oder verordnungsfähige Medizinprodukte (gemäß Arzneimittel-Richtlinie Abschnitt J und Anlage V) berücksichtigt.

Macrogol (z.B. MACROGOL-neuraxpharm®)

Die Behandlung mit Macrogol (z.B. MACROGOL-neuraxpharm®) erfolgt laut Fachinformation 1× bis 3× täglich mit jeweils einer Lösung mit 13,125 g Macrogol (eine Standarddosis) (Fachinformation Macrogol 2017). Bezogen auf eine kontinuierliche Therapie resultiert ein Verbrauch pro Patient in Höhe von 365 bis 1.095 zubereiteten Lösungen.

Der Apothekenabgabepreis von Macrogol (MACROGOL-neuraxpharm®) Pulver zur Herstellung einer Lösung mit einer Wirkstärke von 13,125 g pro Beutel beträgt bei einer Packungsgröße von 50 Beuteln 26,12 € (Lauer-Fischer 2020b). Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (2,14 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,31 €) ergeben sich 22,67 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Für eine Jahrestherapie werden 7,3 bis 21,9 Packungen benötigt, so dass sich pro Patient Kosten zu Lasten der GKV von 165,49 € bis 496,47 € ergeben, was Kosten von 0,45 € pro Gabe entspricht.

Bisacodyl (z.B. LAXANS AL®)

Die Behandlung mit Bisacodyl (z.B. LAXANS AL®) erfolgt laut Fachinformation 1× bis 2× täglich mit einer Tablette à 5 mg (Fachinformation Bisacodyl 2014). Bezogen auf eine kontinuierliche Therapie resultiert ein Verbrauch pro Patient in Höhe von 365 bis 730 Tabletten.

Der Apothekenabgabepreis von Bisacodyl (LAXANS AL®) beträgt bei einer Packungsgröße von 100 Tabletten mit einer Wirkstärke von 5 mg 6,87 € (Lauer-Fischer 2020a). Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (0,93 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (0,34 €) ergeben sich 5,60 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Für eine Jahrestherapie werden 3,65 bis 7,3 Packungen benötigt, so dass sich pro Patient Kosten zu Lasten der GKV von 20,44 € bis 40,88 € ergeben, was Kosten von 0,06 € pro Gabe entspricht.

Natriumpicosulfat (z.B. AGIOLAX® Pico Madaus)

Die empfohlene Dosierung für Natriumpicosulfat wird in der Fachinformation mit 5 mg bis 10 mg pro Tag angegeben (Fachinformation Natriumpicosulfat 2015). Bezogen auf eine kontinuierliche Therapie resultiert ein Verbrauch pro Patient in Höhe von 1.825 mg bis 3.650 mg (entsprechend 365 Tage × 5 mg beziehungsweise 365 Tage × 10 mg). Bezogen auf eine kontinuierliche Therapie resultiert ein Verbrauch pro Patient in Höhe von 365 bis 730 Pastillen.

Der Apothekenabgabepreis von Natriumpicosulfat (AGIOLAX® Pico Madaus) beträgt bei einer Packungsgröße von 40 Pastillen mit einer Wirkstärke von 5 mg 8,50 € (Lauer-Fischer 2020e). Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (1,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (0,43 €) ergeben sich 7,07 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Für eine Jahrestherapie werden 9,125 bis 18,25 Packungen benötigt, so dass sich pro Patient Kosten zu Lasten der GKV von 64,51 € bis 129,03 € ergeben, was Kosten von etwa 0,18 € pro 5 mg Gabe entspricht.

Sennoside (z.B. Midro® Tee oder Regulato® Tee Nr.1 Abführ)

Die Behandlung mit Sennosiden (z.B. Midro® Tee oder Regulato® Tee Nr. 1 Abführ) erfolgt laut Gebrauchsinformation in einer Dosierung von 7,5 mg bis 30 mg Hydroxyanthracenderivate, berechnet als Sennosid B pro Tag (Gebrauchsinformation Sennosid 2009; Gebrauchsinformation Sennosid 2011b). Bezogen auf eine kontinuierliche Therapie resultiert ein Verbrauch pro Patient in Höhe von 2.737,5 mg bis 10.950 mg (entsprechend 365 Tage × 7,5 mg beziehungsweise 365 Tage × 30 mg) Hydroxyanthracenderivate (berechnet als Sennosid B).

Die wirtschaftlichste Packung bei einer Einnahme von 7,5 mg Sennosid B pro Tag ist Midro® Tee. Der Apothekenabgabepreis von Midro® Tee beträgt bei einer Packungsgröße von 48 g Tee mit einer Wirkstärke von 18,75 mg Sennosid B/g 3,61 € (Lauer-Fischer 2020g). Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (0,18 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (0,18 €) ergeben sich 3,25 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Gemäß Gebrauchsinformation ist die Dosierung 1× täglich 0,25 bis 1 Messlöffel (dabei entspricht 1 Messlöffel 1,6 g Tee), d.h. es werden pro Tag 0,4 g bis 1,6 g Tee benötigt. Damit werden pro Jahr zwischen 146 g ($=365 \times 0,4$ g) und 584 g ($=365 \times 1,6$ g) Tee, entsprechend ca. 3,042 Packungen ($=146\text{g}/[48\text{g}/\text{Packung}]$) bis 12,167 Packungen ($=584\text{g}/[48\text{g}/\text{Packung}]$), benötigt. Dies wäre mit Jahrestherapiekosten von 9,89 € ($=3,042$ Packungen $\times$ 3,25 €) bis 39,54 € ($=12,167$ Packungen $\times$ 3,25 €) verbunden.

Die wirtschaftlichste Packung bei einer Einnahme von 30 mg Sennosid B pro Tag ist Regulo® Tee Nr.1 Abführ. Der Apothekenabgabepreis von Regulo® Tee Nr.1 Abführ beträgt bei einer Packungsgröße von 30 g Tee 2,20 € (Lauer-Fischer 2020g). Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a SGB V (0,06 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (0,11 €) ergeben sich 2,03 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Gemäß Gebrauchsinformation ist die Dosierung 1× täglich 0,5 Teelöffel. Es wird angenommen, dass 0,5 Teelöffel 1 g entsprechen (Gebrauchsinformation Sennosid 2011a). Damit werden pro Jahr 365 g ($=365 \times 1$ g) Tee, entsprechend ca. 12,167 Packungen ($=365\text{g}/[30\text{g}/\text{Packung}]$), benötigt. Dies wäre mit Jahrestherapiekosten von 24,70 € ($=12,167$ Packungen $\times$ 2,03 €) verbunden.

Insgesamt ergeben sich damit Kosten zu Lasten der GKV von 9,89 € (Midro® Tee, entsprechend 0,03 € pro Gabe) bis 24,70 € (Regulo® Tee Nr.1 Abführ, entsprechend 0,07 € pro Gabe).

Zusammenfassend ergeben sich bei einer Palliativbehandlung mit Methylnaltrexon für die Begleitbehandlung mit Standardlaxantien zusätzliche Kosten pro Patient und Jahr zwischen 9,89 € (Therapie mit Sennosiden) und 496,47 € (Therapie mit Macrogol).

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Naldemedin (Rizmoic®) (Fachinformation Naldemedin 2020)	Behandlung von Opioid- induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Methylnaltrexon (Relistor®) (Fachinformation Methylnaltrexon 2017)	Behandlung von Opioid- induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten ab dem Alter von 18 Jahren, die auf eine Behandlung mit Standardlaxantien nicht ausreichend angespro- chen haben.	<u>Patienten mit chronischen Schmerzen:</u> Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Keine
		<u>Patienten mit Palliativbe- handlung:</u> Therapie mit Stan- dardlaxantien	9,89 € (Sennoside) – 496,47 € (Macrogol)
Naloxegol (Moventig®) (Fachinformation Naloxegol 2019)	Behandlung von Opioid- induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzurei- chend auf ein oder mehrere Laxantien angesprochen haben.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Keine
Weitere vom G-BA für die Zielpopulation bestimmte ZVT			
Prucaloprid (Resolor®) (Fachinformation Prucaloprid 2019)	Symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Keine

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr

getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Naldemedin (Rizmoic®) (Fachinformation Naldemedin 2020)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.	1.547,31 €	Keine	Keine	1.547,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Methylnaltrexon (Relistor®) (Fachinformation Methylnaltrexon 2017)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei erwachsenen Patienten ab dem Alter von 18 Jahren, die auf eine Behandlung mit Standardlaxantien nicht ausreichend angesprochen haben.	<u>Patienten mit chronischen Schmerzen:</u> 9.303,49 € – 16.247,71 €	Keine	Keine	9.303,49 € – 16.247,71 €
		<u>Patienten mit Palliativbehandlung:</u> <u>8.146,11 €</u>	9,89 € – 496,47 €	Keine	8.156,00 € – 8.642,58 €
Naloxegol (Moventig®) (Fachinformation Naloxegol 2019)	Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder	1.424,45 €	Keine	Keine	1.424,45 €

	mehrere Laxantien angesprochen haben.				
Weitere vom G-BA für die Zielpopulation bestimmte ZVT					
Prucaloprid (Resolor®) (Fachinformation Resolor 2019)	Symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Erwachsenen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen.	1.029,13 €	Keine	Keine	1.029,13 €
Quellen: Hexal AG 2020					

Im Folgenden werden gemäß G-BA Vorgabe bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten aufgrund der Annahme einer kontinuierlichen Therapie von 365 Tagen die Anzahl der Packungen pro Jahr nicht auf volle Packungen aufgerundet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Naldemedin (Rizmoic®)

Gemäß Fachinformation wird Naldemedin 1x täglich in einer empfohlenen Dosis von 200 µg eingenommen (Fachinformation Naldemedin 2020). Bezogen auf eine Behandlungsdauer von 365 Tagen resultiert ein Verbrauch pro Patient in Höhe von 73 mg bzw. 365 Filmtabletten. Bei GKV-Kosten von 423,92 € für eine Packung mit 100 Filmtabletten ergeben sich Arzneimittelkosten von 1.547,31 € ($=365/100 \times 423,92 \text{ €}$) pro Patient und Jahr. Da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) anfallen, ergeben sich pro Patient Jahrestherapiekosten von 1.547,31 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die folgenden Angaben zur ZVT beziehen sich auf den Stand 15.03.2020.

Methylnaltrexon (Relistor®)

Die Fachinformation von Methylnaltrexon (Relistor®) gibt zur Behandlung der Obstipation bei erwachsenen Patienten mit chronischen Schmerzen (außer palliativ behandelte Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung) eine Dosis von 12 mg (0,6 ml Lösung) subkutan je nach Bedarf vor, wobei die Anwendung von mindestens 4 Dosen wöchentlich bis zu 1x täglicher Einnahme (7 Dosen wöchentlich) schwanken kann (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Bei Annahme einer kontinuierlichen Therapie werden zwischen 209 und 365 Gaben je 12 mg (0,6 ml Lösung) benötigt. Bei GKV-Kosten von 311,54 € für eine Packung mit 7 Stück ergeben sich Arzneimittelkosten von 9.303,49 € ($=209/7 \times 311,60 \text{ €}$) bis 16.247,71 € ($=365/7 \times 311,60 \text{ €}$) pro Patient und Jahr. Da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) anfallen, ergeben sich für die genannte Patientengruppe Jahrestherapiekosten von 9.303,49 € bis 16.247,71 € pro Patient.

Die Dosierung zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Patienten mit Palliativbehandlung) ist gewichtsabhängig. Für einen Patienten mit dem Durchschnittsgewicht von 77,0 kg (Statistisches Bundesamt 2018) werden 183 Gaben je 12 mg (0,6 ml Lösung) benötigt (Fachinformation Methylnaltrexon 2017). Bei GKV-Kosten von 311,60 € für eine Packung mit 7 Stück ergeben sich Arzneimittelkosten von 8.146,11 € ($=183/7 \times 311,60 \text{ €}$) pro Patient und Jahr. Bei Berücksichtigung der Kosten für die begleitende Behandlung mit Standardlaxantien (9,89 € bis 496,47 €) ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten von 8.156,00 € ($=8.146,11 \text{ €} + 9,89 \text{ €}$) bis 8.642,58 € ($=8.146,11 \text{ €} + 496,47 \text{ €}$) pro Patient und Jahr.

Naloxegol (Moventig®)

Die empfohlene Dosierung für Naloxegol ist laut Fachinformation 1× täglich 25 mg (Fachinformation Naloxegol 2019). Bezogen auf eine Behandlungsdauer von 365 Tagen resultiert ein Verbrauch pro Patient in Höhe von 9.125 mg bzw. 365 Filmtabletten. Bei GKV-Kosten von 390,26 € für eine Packung mit 100 Filmtabletten ergeben sich Arzneimittelkosten von 1.424,45 € ($=365/100 \times 390,26 \text{ €}$) pro Patient und Jahr. Da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) anfallen, ergeben sich pro Patient Jahrestherapiekosten von 1.424,45 €.

Prucaloprid (Resolor®)

Die empfohlene Dosierung für Prucaloprid ist laut Fachinformation 1× täglich 2 mg (Fachinformation Prucaloprid 2019). Bezogen auf eine Behandlungsdauer von 365 Tagen resultiert ein Verbrauch pro Patient in Höhe von 730 mg bzw. 365 Filmtabletten. Bei GKV-Kosten von 236,84 € für eine Packung mit 84 Filmtabletten ergeben sich Arzneimittelkosten von 1.029,13 € ($=365/84 \times 236,84 \text{ €}$) pro Patient und Jahr. Da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) anfallen, ergeben sich pro Patient Jahrestherapiekosten von 1.029,13 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die GKV-Zielpopulation von Naldemedin (Rizmoic®) für erwachsene Patienten mit OIC, die bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden, wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet und umfasst 64.992 Patienten.

Auf Basis der aktuellen Leitlinienempfehlungen in der Indikation OIC hin zu einer kausalen Behandlung mit PAMORA (AWMF 2019; Crockett 2018; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018) und der hohen Versorgungslücke kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil an OIC Patienten mit einer PAMORA Verschreibung in den nächsten Jahren steigt. Hier kann Naldemedin aufgrund seiner Zulassung zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden, im Vergleich zu Naloxegol und Methylnaltrexon früher im Therapieverlauf gegeben werden. Sowohl Naloxegol als auch Methylnaltrexon können zur Behandlung der OIC erst eingesetzt werden, wenn die Patienten ab 18 Jahren nicht ausreichend auf ein Laxans angesprochen haben. Naldemedin kann laut Fachinformation bereits gegeben werden, nachdem der Patient ein erstes Laxans erhalten hat (Fachinformation Naldemedin 2020).

Kontraindikationen

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Naldemedin (Rizmoic®) mit Stand Januar 2020 ist eine Behandlung mit Naldemedin im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile nicht angezeigt (Fachinformation Naldemedin 2020).

Naldemedin ist ebenfalls nicht angezeigt bei 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) (Fachinformation Naldemedin 2020).

Weder zum Anteil der Patienten in der Indikation, die an einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Naldemedin oder gegen die in der Fachinformation zu Naldemedin unter 6.1 gelisteten Wirkstoffe leiden, noch zum Anteil der Patienten mit bekannter oder vermuteter gastrointestinaler Obstruktion oder Perforation oder Patienten mit erhöhtem Risiko für eine wiederkehrende Obstruktion wegen der Gefahr einer gastrointestinalen Perforation liegen derzeit Daten vor. Aus diesem Grund ist eine datengestützte Berücksichtigung dieser Kontraindikationen in der Berechnung des Versorgungsanteils nicht möglich.

Therapieabbrüche

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten in der COMPOSE 1 Studie unter Naldemedin bei 13 von 271 Patienten (4,8%) auf. In der COMPOSE 2 Studie traten Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 14 (5,2%) von 271 und in der COMPOSE 3 Studie bei 39 (6,3%) von 621 Patienten auf (Shionogi 2015a, 2015b, 2017). Die Angaben beziehen sich jeweils auf die Safety Population. Die Zahl der Therapieabbrüche ist in Tabelle 3-F dargestellt.

Tabelle 3-F: Übersicht der Therapieabbrüche wegen unerwünschten Ereignissen in den COMPOSE 1-3 Studien

	COMPOSE 1	COMPOSE 2	COMPOSE 3
Studiendauer	12 Wochen	12 Wochen	52 Wochen
Anzahl der Patienten (bezogen auf die Safety Population)	271	271	621
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (%)	132 (48,7)	136 (50,2)	425 (68,4)
Unerwünschte Arzneimittelreaktion (%)	59 (21,8)	54 (19,9)	149 (24,0)
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (%)	13 (4,8)	14 (5,2)	39 (6,3)
Quellen: Shionogi 2015a, 2015b, 2017			

Patientenpräferenzen

Patienten- und Arztpräferenzen bei einer Therapieentscheidung können einen Einfluss auf die Versorgungsanteile haben. Da hierzu derzeit keine Daten vorliegen, ist eine datengestützte Berücksichtigung der Patienten- und Arztpräferenzen in der Berechnung des Versorgungsanteils nicht möglich.

Versorgungsanteile im ambulanten bzw. stationären Sektor

Der Einsatz von Naldemedin ist unter anderem abhängig davon, ob die Opioidtherapie ambulant oder stationär erfolgt und zu welchem Zeitpunkt der Opioidtherapie eine OIC auftritt und behandelt wird. Es sind für Deutschland keine Daten zu den Anteilen der ambulanten vs. stationären Opioidbehandlung über alle Indikationen verfügbar. Sofern die Opioidtherapie ambulant erfolgt, kann die Behandlung mit Naldemedin grundsätzlich ebenfalls ambulant erfolgen.

In der Zusammenschau der oben genannten Aspekte ist eine seriöse, fundierte Abschätzung zu der tatsächlichen Höhe der zu erwartenden Versorgungsanteile und/oder ihrer Veränderungen nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie oben festgestellt, ist eine seriöse, fundierte Abschätzung zu der tatsächlichen Höhe der zu erwartenden Versorgungsanteile nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2: Angaben zu den genauen Behandlungsmodi und Tagesdosen von Naldemedin wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Naldemedin (Rizmoic®) (Fachinformation Naldemedin 2020) mit Stand Januar 2020 entnommen. Angaben zum genauen Behandlungsmodus und der Tagesdosis der ZVT wurden den aktuell gültigen Fachinformationen entnommen (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naloxegol 2019; Fachinformation Prucaloprid 2019). Die Recherche erfolgte am 16.03.2020.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben wurden der großen Deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) mit dem Stand 15.03.2020 entnommen (für Naldemedin abweichend Preis zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens). Die Berechnungsgrundlage der gesetzlichen Rabatte basiert auf §§ 130 und 130a SGB V.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der eventuell zusätzlich notwendigen Leistungen wurden die Angaben in den Fachinformationen von Naldemedin (Rizmoic®) und in den Fachinformationen der ZVT überprüft (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naldemedin 2020; Fachinformation Naloxegol 2019; Fachinformation Prucaloprid 2019).

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten ergeben sich aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Für die Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile wurden die aktuellen Leitlinienempfehlungen für OIC herangezogen (AWMF 2019; Crockett 2018; Davies 2019; DGS 2019; Farmer 2019; Larkin 2018). Angaben zu Kontraindikationen wurden der

aktuell gültigen Fachinformation von Naldemedin (Rizmoic[®]) entnommen (Fachinformation Naldemedin 2020). Angaben zu Therapieabbrüchen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden den klinischen Studienberichten der Studien COMPOSE 1, COMPOSE 2 und COMPOSE 3 entnommen (Shionogi 2015a, 2015b, 2017).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ALIUD PHARMA GmbH (Fachinformation Bisacodyl) 2014. *Fachinformation Laxans AL*; Stand: Januar 2014. Verfügbar unter: https://fachwelt.aliud.de/media/5717/laxans-al_201401_veroeff20150119.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2020. *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: Langversion 2.1 Januar 2020*, AWMF-Registernummer: 128/001-OL. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL1_S3_Palliativmedizin_2020-02.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
3. Crockett S. D., Greer K. B., Heidelbaugh J. J. et al. 2019. *American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation*. *Gastroenterology* 156 (1), S. 218–226.
4. Davies A., Leach C., Caponero R. et al. 2019. *MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer*. *Supportive care in cancer* 2019, S. 1–11.
5. Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin (DGS) 2019. *DGS PraxisLeitlinien Schmerzmedizin: Opioidinduzierte Obstipation V2.0: Hilfsmittel für die tägliche Praxis; Version: 2.0 für Fachkreise; Erscheinungsjahr: 2019*. Verfügbar unter: https://www.dgs-praxisleitlinien.de/application/files/6415/5083/3602/PLL_OIC.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.
6. Farmer A. D., Drewes A. M., Chiarioni G. et al. 2019. *Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement*. *United European gastroenterology journal* 7 (1), S. 7-20.
7. Fricke U., Günther J., Niepraschk-von Dollen K. et al. 2020. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020*. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>, abgerufen am: 16.03.2020.
8. Georg Mittag GmbH & Co. KG (Gebrauchsinformation Sennosid) 2011a. *Regulato[®] Tee Nr.1 Abführ Filterbeutel*. Verfügbar unter: <https://www.apotheken->

- [umschau.de/Medikamente/Beipackzettel/REGULATO-Tee-Nr.1-Abfuhr-Filterbeutel-2166816.html](https://www.umschau.de/Medikamente/Beipackzettel/REGULATO-Tee-Nr.1-Abfuhr-Filterbeutel-2166816.html), abgerufen am: 16.03.2020.
9. Georg Mittag GmbH & Co. KG (Gebrauchsinformation Sennosid) 2011b. *Regulato® Tee Nr 1 Abfuhr*. Verfügbar unter: <https://www.apotheken-umschau.de/Medikamente/Beipackzettel/REGULATO-Tee-Nr.1-Abfuhr-563878.html>, abgerufen am: 16.03.2020.
 10. Hexal AG. *Berechnung der Jahrestherapiekosten*. 2020.
 11. Hexal AG (Fachinformation Naldemedin) 2020. *Fachinformation Rizmoic® 200 Mikrogramm Filmtabletten*: Stand: Januar 2020.
 12. Kyowa Kirin GmbH (Fachinformation Naloxegol) 2019. *Fachinformation Moventig® 12,5 mg/25 mg Filmtabletten*: Stand: September 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.
 13. Larkin P. J., Cherny N. I., La Carpio D. et al. 2018. *Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (Suppl 4), S. iv111-iv125.
 14. Lauer-Fischer 2020a. *Bisacodyl* (Stand: 15.03.2020). Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 16.03.2020.
 15. Lauer-Fischer 2020b. *Macrogol* (Stand: 15.03.2020). Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 16.03.2020.
 16. Lauer-Fischer 2020c. *Methylnaltrexon* (Stand: 15.03.2020). Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 16.03.2020.
 17. Lauer-Fischer 2020d. *Naloxegol* (Stand: 15.03.2020). Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 16.03.2020.
 18. Lauer-Fischer 2020e. *Natriumpicosulfat* (Stand: 15.03.2020). Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 16.03.2020.
 19. Lauer-Fischer 2020f. *Prucaloprid* (Stand: 15.03.2020). Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 23.03.2020.
 20. Lauer-Fischer 2020g. *Sennoside* (Stand: 15.03.2020). Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 16.03.2020.
 21. MEDA Pharma GmbH & Co. KG (Fachinformation Natriumpicosulfat) 2015. *Fachinformation Agiolax® Pico Madaus*: Stand: Dezember 2015. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.
 22. Midro Lörrach GmbH (Gebrauchsinformation Sennosid) 2009. *Gebrauchsinformation Midro® Tee*: Stand: November 2009. Verfügbar unter: http://www.midro.de/fileadmin/midro/downloads/Gebrauchs_Info_Tee.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.

23. neuraxpharm Arzneimittel GmbH (Fachinformation Macrogol) 2017. *Fachinformation Macrogol-neuraxpharm®*: Stand: August 2017. Verfügbar unter: <https://www.neuraxpharm.de/download/macrogol/>, abgerufen am: 16.03.2020.
24. Shionogi Inc. (Shionogi) 2015a. *Naldemedine Clinical Study Report: 1314V9231 (COMPOSE 1)*.
25. Shionogi Inc. (Shionogi) 2015b. *Naldemedine Clinical Study Report: 1315V9232 (COMPOSE 2)*.
26. Shionogi Inc. (Shionogi) 2017. *Naldemedine Clinical Study Report: 1326V9235 (COMPOSE 3)*.
27. Shire Deutschland GmbH (Fachinformation Prucaloprid) 2019. *Fachinformation Resolor 1 mg / 2 mg Filmdoubletten*: Stand: Februar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.
28. Statistisches Bundesamt 2018. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 16.03.2020.
29. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Fachinformation Methylnaltrexon) 2017. *Fachinformation Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung*: Stand: Januar 2017. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 16.03.2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis Naldemedin ist 200 µg (eine Tablette) täglich. Rizmoic® 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®-Behandlung ist nicht erforderlich.

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

Art der Anwendung

Naldemedin ist zum Einnehmen. Rizmoic® 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).

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 μ -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

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® 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 oder 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® 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 ≥ 30 kg/m² sowie eine Vorgeschichte mit Hypertonie und/oder Dyslipidämie.

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.

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 Opioidentzug 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 Opiode (z. B. Morphin, Meperidin, Methadon) in minimalen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Es besteht theoretisch die Möglichkeit, dass Naldemedin bei einem gestillten Neugeborenen einen Opioidentzug 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.

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 Arzneimittelentzugssyndrom 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang IIB des European Public Assessment Reports (EPAR) – Product Information übernommen (EMA 2020).

II B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

II C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Europäischen Union (EU) festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung in Tabelle 3-G wurde dem EPAR für Rizmoic® (Naldemedin) der EMA (Stand 13.12.2018) entnommen (EMA 2018).

Tabelle 3-G: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan

Sicherheitsrisiko	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Abdominalschmerz, Diarrhoe, Übelkeit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Auflistung als Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 der Fachinformation. • Auflistung als Nebenwirkungen in Abschnitt 4 der Packungsbeilage. • Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, die Patienten anzuweisen schwere Symptome ihrem Arzt zur Überwachung und gegebenenfalls Behandlung zu melden. • Warnhinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage an die Patienten sich bei schwerem Durchfall oder Bauchschmerzen an ihren Arzt zur Überwachung und gegebenenfalls Behandlung zu wenden.	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Berichterstattung über Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus gehen: • Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Retrospektive Datenbank-Kohorten-Studie

Sicherheitsrisiko	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
	• Hinweis in Abschnitt 4.9 der Fachinformation, dass dosisabhängige Zunahmen gastrointestinaler Nebenwirkungen bei einer Überdosierung aufgetreten sind. Bei Überdosierung sollen die Patienten engmaschig beobachtet werden und eine angemessene unterstützende Behandlung erhalten. • Rechtsstatus: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Keine	
Opioidentzugssyndrom	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Auflistung als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation. • Auflistung als Nebenwirkung in Abschnitt 4 der Packungsbeilage. • Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, die Patienten anzuweisen die Behandlung mit Naldemedin abzusetzen und sich bei Symptomen eines Opioidentzugssyndroms an ihren Arzt zu wenden. • Warnhinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage an die Patienten, sich bei Symptomen eines Opioidentzugssyndroms an ihren Arzt zu wenden und die Einnahme von Naldemedin zu beenden. • Warnhinweis in Abschnitt 4 der Packungsbeilage an die Patienten die Einnahme von Naldemedin zu beenden und sich an ihren Arzt zu wenden, wenn sie eine Kombination aus 3 oder mehr Opioidentzugssymptomen am gleichen Tag bei sich feststellen. • Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Naldemedin bei Patienten mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke insgesamt zu berücksichtigen und eine engmaschige Überwachung durchzuführen. • Warnhinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage an Patienten mit Tumoren des Gehirns oder Zentralnervensystems, multipler Sklerose oder Alzheimer-Krankheit, vor der Einnahme von Naldemedin mit ihrem Arzt zu sprechen und sich bei Entwicklung von Opioidentzugssymptomen sofort an ihren Arzt zu wenden. • Hinweis in Abschnitt 4.6 der Fachinformation zu dem Risiko für das Hervorrufen eines Opioidentzugs beim Fetus während der Schwangerschaft und Anweisungen zum Einsatz während einer Schwangerschaft.	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Berichterstattung über Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus gehen: • Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Retrospektive Datenbank-Kohorten-Studie

Sicherheitsrisiko	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
	• Hinweis in Abschnitt 4.6 der Fachinformation zu dem Risiko für das Hervorrufen eines Opioidentzugs für das gestillte Kind und Anweisungen zum Einsatz während der Stillzeit. • Hinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage an die Patienten vor der Einnahme von Naldemedin um Rat zu fragen, wenn sie schwanger sind oder stillen, oder wenn sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. • Hinweis in Abschnitt 4.9 der Fachinformation die Patienten bei Überdosierung bezüglich potenzieller Anzeichen und Symptome eines Opioidentzugssyndroms zu beobachten und eine angemessene unterstützende Behandlung zu gewährleisten. • Hinweis in Abschnitt 3 der Packungsbeilage an die Patienten mit ihrem Arzt zu sprechen oder ein Krankenhaus aufzusuchen, wenn sie eine größere Menge von Naldemedin aufgenommen haben, als sie sollten. • Rechtsstatus: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Keine	
Gastrointestinale Perforation	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Kontraindiziert gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine gastrointestinale Perforation. • Warnhinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage an die Patienten Naldemedin nicht einzunehmen, wenn ein Darmverschluss oder eine Darmperforation vorliegen oder wenn ein hohes Risiko für einen Darmverschluss besteht, da ein Darmverschluss zur Perforation der Darmwand (Darmdurchbruch) führen kann. • Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation bei Patienten mit Erkrankungen, die zu einer strukturellen Schädigung der Wand des Gastrointestinaltrakts führen könnten, das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Naldemedin insgesamt zu berücksichtigen und diese zu überwachen und bei Verdacht auf eine Obstruktion oder Perforation Naldemedin abzusetzen. • Warnhinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage an die Patienten vor der Einnahme von Naldemedin mit ihrem Arzt zu sprechen, wenn sie an einer Krankheit leiden, bei der die Darmwand betroffen ist.	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Berichterstattung über Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus gehen: • Follow-up-Formular für gastrointestinale Perforation Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Retrospektive Datenbank-Kohorten-Studie

Sicherheitsrisiko	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
	- Warnhinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage an die Patienten, sofort mit ihrem Arzt zu sprechen und die Einnahme von Naldemedin zu beenden, wenn sie schwere, anhaltende oder sich verschlimmernde Bauchschmerzen entwickeln, da dies ein Symptom für die Entstehung eines Lochs in der Darmwand sein kann. - Rechtsstatus: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung - Keine	
Anti-analgetische Wirkung aufgrund des zentral Opioidrezeptor-vermittelten Antagonismus	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung - Hinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Naldemedin bei Patienten mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke insgesamt aufgrund eines erhöhten Risikos für eine verminderte analgetische Wirkung zu berücksichtigen. - Warnhinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage an die Patienten vor der Einnahme von Naldemedin mit ihrem Arzt zu sprechen, wenn sie einen Tumor des Gehirns oder Zentralnervensystems haben, oder an multipler Sklerose oder an der Alzheimer-Krankheit leiden und sich sofort an ihren Arzt zu wenden, wenn die Opioidschmerzmittel keine ausreichende Schmerzlinderung mehr bewirken. - Rechtsstatus: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung - Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Berichterstattung über Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus gehen: - Überprüfung von Fällen, die auf eine Veränderung der Schmerzen oder eine Dosisänderung in der Zeit nach dem Inverkehrbringen hindeuten, die auf eine verminderte analgetische Wirkung von Naldemedin hinweisen. Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: - Retrospektive Datenbank-Kohorten-Studie
Langzeitsicherheit (mehr als ein Jahr)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung - Rechtsstatus: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung - Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Berichterstattung über Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus gehen: - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: - Retrospektive Datenbank-Kohorten-Studie

Sicherheitsrisiko	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Patienten mit schwerer Lebererkrankung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Hinweis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, dass die Anwendung von Naldemedin bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen wird. • Hinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage an die Patienten mit ihrem Arzt oder Apotheker zu sprechen, wenn sie eine schwere Lebererkrankung haben, wie z. B. eine alkoholbedingte Lebererkrankung, eine Virusinfektion der Leber oder eine beeinträchtigte Leberfunktion. • Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, dass Naldemedin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion nicht untersucht wurde und die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen wird. • Information in Abschnitt 5.2 der Fachinformation, dass der Einfluss einer schweren Leberfunktionsbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Naldemedin nicht untersucht wurde. • Rechtsstatus: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Berichterstattung über Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus gehen: • Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Retrospektive Datenbank-Kohorten-Studie
Kinder und Jugendliche	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Hinweis in Abschnitt 4.1 der Fachinformation zum Anwendungsgebiet bei Erwachsenen. • Hinweis in Abschnitt 1 der Packungsbeilage zum Anwendungsgebiet bei Erwachsenen. • Hinweis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Naldemedin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen sind und keine Daten vorliegen. • Hinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage, dass Naldemedin nicht für Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahren bestimmt ist, weil die Wirkungen des Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen nicht bekannt sind. • Hinweis in Abschnitt 5.2 der Fachinformation, dass die Pharmakokinetik von Naldemedin bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht wurde. • Rechtsstatus: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Berichterstattung über Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus gehen: • Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Keine

Sicherheitsrisiko	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Hinweis in Abschnitt 4.6 der Fachinformation zu dem Risiko für das Hervorrufen eines Opioidentzugs beim Fetus während der Schwangerschaft und Anweisungen zum Einsatz von Naldemedin während einer Schwangerschaft. • Hinweis in Abschnitt 4.6 der Fachinformation zu dem Risiko für das Hervorrufen eines Opioidentzugs für das gestillte Kind und Anweisungen zum Einsatz von Naldemedin während der Stillzeit. • Hinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage an die Patienten, vor der Einnahme von Naldemedin ihren Arzt oder Apotheker zu fragen, wenn sie schwanger sind oder stillen, oder wenn sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. • Information in Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu präklinischen Daten zur embryofetalen Entwicklung. • Rechtsstatus: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Berichterstattung über Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus gehen: • Follow-up-Formular für die Schwangerschaft Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Retrospektive Datenbank-Kohorten-Studie
Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Warnhinweis in Abschnitt 4.4 der Fachinformation, dass Naldemedin nicht bei Patienten mit kurz zurückliegendem, d.h. innerhalb von drei Monaten vor dem Screening aufgetretenem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke untersucht wurde und diese Patienten während der Einnahme von Naldemedin klinisch überwacht werden sollten. • Hinweis in Abschnitt 2 der Packungsbeilage an die Patienten, vor der Einnahme von Naldemedin mit ihrem Arzt oder Apotheker zu sprechen, wenn sie innerhalb der letzten drei Monate einen Herzinfarkt hatten oder wenn sie andere schwere Herzprobleme haben. • Rechtsstatus: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Berichterstattung über Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus gehen: • Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Retrospektive Datenbank-Kohorten-Studie
Patienten ab 75 Jahren	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Hinweis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, dass die Therapie mit Naldemedin bei Patienten ab 75 Jahren vorsichtig eingeleitet werden soll. • Rechtsstatus: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Berichterstattung über Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus gehen:

Sicherheitsrisiko	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Keine	• Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Retrospektive Datenbank-Kohorten-Studie
Schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Hinweis in Abschnitt 4.2 der Fachinformation, dass Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion aufgrund der begrenzten therapeutischen Erfahrungen klinisch überwacht werden sollen, wenn bei ihnen eine Therapie mit Naldemedin begonnen wird. • Information in Abschnitt 5.2 der Fachinformation, dass die Pharmakokinetik von Naldemedin bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder bei hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit der von gesunden Probanden mit normaler Nierenfunktion vergleichbar ist. • Rechtsstatus: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Berichterstattung über Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus gehen: • Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Retrospektive Datenbank-Kohorten-Studie
Gleichzeitiger Gebrauch von Methadon	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung • Rechtsstatus: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung • Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Berichterstattung über Nebenwirkungen und Signalerkennung hinaus gehen: • Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: • Retrospektive Datenbank-Kohorten-Studie

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die folgenden Quellen verwendet:

- Fachinformation Rizmoic® (Fachinformation Naldemedin 2020)
- Rizmoic®: EPAR Assessment Report (EMA 2018)
- Rizmoic®: EPAR Anhänge I-IV (EMA 2020)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2018. Assessment report Rizmoic / naldemedine (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/004256/0000. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rizmoic-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 30.11.2019.
2. European Medicines Agency (EMA) 2020. Assessment report Rizmoic / naldemedine (EPAR): Anhänge I-IV. Verfügbar unter:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rizmoic-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.

3. Hexal AG (Fachinformation Naldemedin) 2020. *Fachinformation Rizmoic®*
200 Mikrogramm Filmtabletten: Stand: Januar 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-11: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Klinische Überwachung	Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der begrenzten therapeutischen Erfahrungen sollen Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion klinisch überwacht werden, wenn bei ihnen eine Naldemedin-Therapie begonnen wird (1,4.2. Abs. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).	Nein
2	Klinische Überwachung	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 insgesamt berücksichtigt werden. Die Patienten müssen bezüglich der	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		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). (1,4.4. Abs. Gastrointestinale Perforation).	
3	Klinische Überwachung und ggf. Einleitung einer Rehydratationstherapie oder einer anderen geeigneten Behandlung	Unter Rizmoic® 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 einer anderen geeigneten Behandlung behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). (1,4.4. Abs. Gastrointestinale Nebenwirkungen).	Nein
4	Engmaschige Überwachung auf Opioidentzugssymptome	Bei Patienten mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Naldemedin insgesamt berücksichtigt und eine engmaschige Überwachung auf Opioidentzugssymptome durchgeführt werden (1-2,4.4. Abs. Opioidentzugssyndrom).	Nein
5	Klinische Überwachung	Im Rahmen des klinischen Studienprogramms wurde Naldemedin nicht bei Patienten mit kurz zurückliegendem, d.h. innerhalb von drei Monaten vor dem Screening aufgetretenem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke untersucht. Diese Patienten sollten während der Einnahme von Rizmoic® klinisch überwacht werden (2,4.4. Abs. Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen).	Nein
6	Klinische Überwachung	Die gleichzeitige Anwendung von Naldemedin mit starken CYP3A-Inhibitoren wie Grapefruitsaft,	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir, Indinavir, Saquinavir, Telithromycin und Clarithromycin <u>sollte</u> vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren unvermeidlich ist, <u>muss</u> 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 <u>muss</u> der Patient bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden (2,4.5 Wirkungen anderer Arzneimittel auf Naldemedin).	
7	Klinische Überwachung	Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wie Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>), 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 <u>müssen</u> überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). (2, 4.5 Wechselwirkungen mit starken und moderaten CYP3A-Induktoren)	Nein
8	Klinische Überwachung	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 <u>muss</u> der Patient bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden. (2, 4.5 Wechselwirkungen mit starken P-gp-Inhibitoren)	Nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand von Januar 2020 (Fachinformation Naldemedin 2020).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Es wurden keine zwingend erforderlichen Leistungen identifiziert, die nicht bereits Bestandteil des EBM sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die EBM Version (2020/2. Quartal) herangezogen (KBV 2020).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Hexal AG (Fachinformation Naldemedin) 2020. *Fachinformation Rizmoic® 200 Mikrogramm Filmtabletten*: Stand: Januar 2020.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)*: Stand: 2. Quartal 2020. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_2Q2020_Internet.pdf, abgerufen am: 13.03.2020.