Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Naldemedin (Rizmoic®)

Hexal AG

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.04.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Eigene Tabellen ... 10
Abbildungsverzeichnis ... 11
Abkürzungsverzeichnis ... 12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 16
4.2 Methodik ... 27
4.2.1 Fragestellung ... 27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 32
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 43
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 51
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 64
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 74
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 75
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 77
4.3.1.3.1.1 Häufigkeit der Darmentleerung (BM) – RCT ... 80

4.3.1.3.1.2 Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM) – RCT ... 86
4.3.1.3.1.3 Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL) – RCT ... 101
4.3.1.3.1.4 Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – RCT ... 118
4.3.1.3.1.5 Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) – RCT ... 142
4.3.1.3.1.6 Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) – RCT ... 149
4.3.1.3.1.7 Numerische Rating Skala (NRS) – RCT ... 157
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 164
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 180
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 180
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 180
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 180
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche ... 181
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 183
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 186
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 187
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 188
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 191
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation ... 191
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 200
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 201
4.3.2.1.3.1 Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT ... 203
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 233
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 233
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 234
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 234
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 234
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 235
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 235
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 237
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 237
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 237
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 237
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 238
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 238
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 238
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 239
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 239
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 239
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 239

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 242
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 249
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 249
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 249
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 250
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 250
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 250
4.6 Referenzliste ... 252
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 260
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 268
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 272
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 274
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 345
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 375
Anhang 4-G : Zusätzliche Subgruppenanalysen ... 391

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-11: Beobachtungsdauer (in Wochen) für alle betrachteten Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunktes BM 80
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt BM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-14: Ergebnisse der Responderanalyse für den Endpunkt BM (Steigerung um ≥ 1 BM pro Woche) zu Woche 52 aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-15: Ergebnisse der ergänzenden MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für den Endpunkt Häufigkeit der BM aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-16: Ergebnisse der ergänzenden MMRM-Analyse zu jeder Visite für den Endpunkt Häufigkeit der BM aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes PAC-SYM 86
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-19: Rücklaufquote für die Analyse des Fragebogens PAC-SYM für RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Tabelle 4-20: Ergebnisse der Responderanalyse für den Endpunkt PAC-SYM (Verbesserung um -0,6 Punkte) zu Woche 52 aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90

Tabelle 4-21: Ergebnisse der ergänzenden MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für den Endpunkt PAC-SYM aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-22: Ergebnisse der ergänzenden MMRM-Analyse zu jeder Visite für den Endpunkt PAC-SYM aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunktes PAC-QOL 101

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-25: Rücklaufquote für die Analyse des Fragebogens PAC-QOL für RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-26: Ergebnisse der Responderanalyse für den Endpunkt Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL) (Verbesserung um -0,5 Punkte) zu Woche 52 aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-27: Ergebnisse der ergänzenden MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für den Endpunkt Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL) aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-28: Ergebnisse der ergänzenden MMRM-Analyse für den Endpunkt Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL) aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111

Tabelle 4-29: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit 119

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Tabelle 4-31: Ergebnisse zu UE aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-32: Deskriptive Ergebnisse zu UE nach Schweregrad aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-33: Ergebnisse zu SUE aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-34: Ergebnisse zu schweren UE aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-35: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-36: Ergebnisse der zu UE, die zum Tod führen aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-37: Ergebnisse zu MACE aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-38: Deskriptive Ergebnisse zu MACE nach Schweregrad aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128

Tabelle 4-39: Ergebnisse zu UE mit Schweregrad „schwer“ aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-41: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit nach PT aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-42: Deskriptive Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 137
Tabelle 4-43: Operationalisierung für den Endpunkt SOWS 142
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SOWS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-45: Rücklaufquote für die Analyse der SOWS für RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-46: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für den Endpunkt SOWS aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-47: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jeder Visite für den Endpunkt SOWS aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-48: Operationalisierung für den Endpunkt COWS 149
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt COWS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4-50: Rücklaufquote für die Analyse der COWS für RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151
Tabelle 4-51: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für den Endpunkt COWS aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153
Tabelle 4-52: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jeder Visite für den Endpunkt COWS aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154
Tabelle 4-53: Operationalisierung für den Endpunkt Numerische Rating Skala (NRS) 157
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 157
Tabelle 4-55: Rücklaufquoten für die Analyse der NRS für RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 159
Tabelle 4-56: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für den Endpunkt NRS aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161
Tabelle 4-57: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jeder Visite für den Endpunkt NRS aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162
Tabelle 4-58 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165
Tabelle 4-59: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für RCT COMPOSE 3 und Alter, Geschlecht, Schwere der Erkrankung (Symptomatik), Region und stabile Laxantieneinnahme zu Baseline 167

Tabelle 4-60: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für PAC-QOL (Verbesserung um -0,5 Punkte) stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170
Tabelle 4-61: Subgruppenanalyse: Ergebnisse UE stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171
Tabelle 4-62: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für UE nach SOC stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173
Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für UE nach PT stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175
Tabelle 4-64: Liste der eingeschlossenen Studien 180
Tabelle 4-65: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche 182
Tabelle 4-66: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche 183
Tabelle 4-67: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche 186
Tabelle 4-68: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 188
Tabelle 4-69: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich 190
Tabelle 4-70: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche 192
Tabelle 4-71: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche 194
Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche . 195
Tabelle 4-73: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche 200
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 202
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 203
Tabelle 4-76: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit 204
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche 206
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus RCT für indirekte Vergleiche 207
Tabelle 4-79: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt UE 209
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt SUE aus RCT für indirekte Vergleiche 210
Tabelle 4-81: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt SUE 211

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führen aus RCT für indirekte Vergleiche 212
Tabelle 4-83: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führen 213
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Tod führen, aus RCT für indirekte Vergleiche 214
Tabelle 4-85: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt UE, die zum Tod führen 215
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt MACE aus RCT für indirekte Vergleiche 216
Tabelle 4-87: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt MACE 217
Tabelle 4-88: Ergebnisse für UE nach PT aus RCT für indirekte Vergleiche 218
Tabelle 4-89: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt UE nach PT 226
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach PT oder SOC aus RCT für indirekte Vergleiche 230
Tabelle 4-91: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt SUE nach PT oder SOC 232
Tabelle 4-92: Liste der eingeschlossenen Studien 233
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 235
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 235
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 236
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 236
Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 238
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 238
Tabelle 4-99: Übersicht der Ergebnisse des medizinischen Nutzens von Naldemedin (COMPOSE 3) 245
Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 249
Tabelle 4-101 (Anhang**)**: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 261
Tabelle 4-102 (Anhang)**:** Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 262
Tabelle 4-103 (Anhang)**:** Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 263
Tabelle 4-104 (Anhang)**:** Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE (für indirekte Vergleiche) 264
Tabelle 4-105 (Anhang**)**: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE (für indirekte Vergleiche) 265

Tabelle 4-106 (Anhang**)**: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (für indirekte Vergleiche) 266
Tabelle 4-107 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 268
Tabelle 4-108 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 269
Tabelle 4-109 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 269
Tabelle 4-110 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (für indirekte Vergleiche mit Naloxegol) 270
Tabelle 4-111 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (für indirekte Vergleiche mit Naloxegol) 270
Tabelle 4-112 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (für indirekte Vergleiche mit Naloxegol) 271
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> . 346
Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1326V9235 (COMPOSE 3) 348
Tabelle 4-115: Studiendesign und -methodik für Studie NCT01336205 (KODIAC-08) 366
Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1326V9235 (COMPOSE 3) 376
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NCT01336205 (KODIAC-08) 387

Eigene Tabellen

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Naldemedin für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich 17

Tabelle 4-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich 18

Tabelle 4-C: Übersicht der Ergebnisse des medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol..... 23

Tabelle 4-D: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Naldemedin..... 34

Tabelle 4-E: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich 35

Tabelle 4-F: Übersicht der Ergebnisse des medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol..... 246

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63

Abbildung 4-2: Änderung in der Häufigkeit der BM von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)..... 85

Abbildung 4-3: Änderung im PAC-SYM Gesamtscore von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)..... 98

Abbildung 4-4: Änderung in der PAC-SYM Abdominaldomäne von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)..... 99

Abbildung 4-5: Änderung in der PAC-SYM Rektaldomäne von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)..... 99

Abbildung 4-6: Änderung in der PAC-SYM Stuhldomäne von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)..... 100

Abbildung 4-7: Änderung im PAC-QOL Gesamtscore von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)..... 116

Abbildung 4-8: Änderung im PAC-QOL Physisches Unwohlsein von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)..... 116

Abbildung 4-9: Änderung im PAC-QOL Psychisches Unwohlsein von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)..... 117

Abbildung 4-10: Änderung im PAC-QOL Ängste und Sorgen von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)..... 117

Abbildung 4-11: Änderung im PAC-QOL Zufriedenheit von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017) 118

Abbildung 4-12: Änderung in der SOWS von der Baseline zu jeder Visite in der Safety-Population (Mittelwert ± Standardabweichung) (Shionogi 2017) 148

Abbildung 4-13: Änderung in der COWS von der Baseline zu jeder Visite in der Safety-Population (Mittelwert ± Standardabweichung) (Shionogi 2017) 156

Abbildung 4-14: Änderung in der NRS von der Baseline zu jeder Visite in der Safety-Population (Mittelwert ± Standardabweichung) (Shionogi 2017) 163

Abbildung 4-15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT..... 185

Abbildung 4-17: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher 203

Abbildung 4-18: Flussdiagramm zur Studie COMPOSE 3 365

Abbildung 4-19: Flussdiagramm zur Studie KODIAC-08 374

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ADR	unerwünschte Arzneimittelwirkung (adverse drug reaction)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BF-Diary	Stuhltagebuch (Bowel Function Diary)
BM	Darmentleerung (Bowel Movement)
BMI	Körpermaßindex (Body Mass Index)
BSFS	Bristol-Stuhlformen-Skala (Bristol Stool Form Scale)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials (feststehender Begriff)
COWS	Clinical Opiate Withdrawal Scale (feststehender Begriff)
C-SSRS	Colombia Suicide Severity Rating Scale
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
DGS	Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
eCRF	Elektronisches Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, seit 2010 mit EMA abgekürzt)
EPAR	European Public Assessment Report (feststehender Begriff)
EKG	Elektrokardiogramm
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register (feststehender Begriff)
FDA	Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICH	International Conference on Harmonisation (feststehender Begriff)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform (feststehender Begriff)

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IxRS	Interactive Web or Voice Response System (feststehender Begriff)
ITT	Intention-to-treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LS-Mean	Methode der kleinsten Quadrate (Least Square-Mean)
MACE	Schwere kardiale Komplikationen (Major Adverse Cardiac Events)
Max	Maximum
MCID	Minimaler klinisch wichtiger Unterschied (minimal clinically important difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Acitivities (feststehender Begriff)
mHOWS	Modified Himmelsbach Opiate Withdrawal Scale (feststehender Begriff)
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
Min	Minimum
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed model for Repeated Measures)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Patienten
NA	Nicht anwendbar
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (feststehender Begriff)
NRS	Numerische Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale)
OIC	Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation)
OR	Odds Ratio
PAC-QOL	Patienten Fragebogen zur Messung der obstipationsspezifischen Symptome (Patient Assessment of Constipation Quality of Life)
PAC-SYM	Patienten Fragebogen zur Messung der obstipationsspezifischen Lebensqualität (Patient Assessment of Constipation Symptoms)
PAMORA	Peripher wirkender µ-Opioidrezeptor-Antagonist (peripherally acting µ-opioid receptor antagonist)
PT	bevorzugte Bezeichnung (preferred term)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Abkürzung	Bedeutung
RD	Risikodifferenz (Risk Difference)
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SBM	Spontane Darmentleerung (Spontaneous Bowel Movement)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SOWS	Subjective Opiate Withdrawal Scale (feststehender Begriff)
ST	Standardtherapie
STE	Surrogate Threshold Effects (feststehender Begriff)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (feststehender Begriff)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Severe Adverse Event)
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (feststehender Begriff)
VerfO	Verfahrensordnung
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z.B.	zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin bei der Behandlung erwachsener Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation), die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden. Die Bewertung erfolgt im Vergleich mit Naloxegol als zweckmäßiger Vergleichstherapie (ZVT) anhand von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT).

Der G-BA hat im Beratungsgespräch eine Unterteilung der Zulassungspopulation in zwei Subpopulationen vorgenommen. Nach der Aktualisierung der indikationsspezifischen Leitlinien sieht Hexal eine solche Unterteilung als nicht mehr dem medizinischen Standard entsprechend und zielführend an, da unter der Voraussetzung einer zulassungs- und leitlinienkonformen Gabe alle Patienten aus der Zielpopulation von Naldemedin der vom G-BA definierten zweiten Subpopulation B entsprechen (Patienten, die für die Behandlung mit Laxantien nicht mehr in Frage kommen); für diese Patienten benannte der G-BA unter anderem Naloxegol, einen Wirkstoff aus derselben Wirkstoffklasse wie Naldemedin, als ZVT. Für die ausführliche Herleitung der ZVT verweisen wir auf Modul 3, Abschnitt 3.1.2.

Datenquellen

Zur Identifizierung von RCT für die Nutzenbewertung wurden systematische Recherchen in den in der Modulvorlage angegebenen bibliographischen Datenbanken und Studienregistern sowie in Studienergebnisdatenbanken am 16.03.2020 durchgeführt. Die systematische bibliographische Literaturrecherche wurde über die Suchplattform OVID in den Datenbanken Cochrane, MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Zur Darstellung der Studienlage wurde eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), im Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) sowie im Arzneimittelinformationssystem (AMIS) durchgeführt. Die Nutzenbewertung basiert ausschließlich auf RCT.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Da keine direkt vergleichende Studie zwischen Naldemedin und der ZVT vorliegt, war zur Beantwortung der Fragestellung ein indirekter Vergleich notwendig. Die hierfür relevanten RCT wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien separat für das zu bewertende Arzneimittel und für die ZVT, Naloxegol, selektiert. Die Selektionskriterien sind in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-A und Tabelle 4-B) zusammengefasst.

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Naldemedin für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Patienten-population	E1	Erwachsene Patienten, die aufgrund von tumorbedingten oder nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen mit Opioiden behandelt werden und eine OIC haben	A1	Kinder oder Jugendliche (< 18 Jahre) Patienten ohne OIC, Patienten mit anderen Obstipationsarten, Patienten mit OIC, für die eine Therapie mit Naldemedin kontraindiziert ist
Intervention	E2	Naldemedin 200 µg täglich oral	A2	Naldemedin in einem anderen Therapieschema
Vergleichs-therapie	E3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie*		
Endpunkte	E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen patienten-relevanten Endpunkte aus den folgenden Endpunktkategorien wird berichtet: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen	A4	Endpunkte, die nicht zur Bewertung der in E4 genannten Kategorien verwendet werden können
Studientyp	E5	RCT	A5	Tierexperimentelle Studien Keine RCT
Studiendauer	E6	Studiendauer mindestens 24 Wochen	A6	Studiendauer weniger als 24 Wochen
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Publikations-typ	E8	RCT mit vorliegenden Studien-ergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

* wegen der Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs

OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Tabelle 4-B: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patienten-population	E1	Erwachsene Patienten, die aufgrund von tumorbedingten oder nichttumor-bedingten chronischen Schmerzen mit Opioiden behandelt werden und eine OIC haben	A1	Kinder oder Jugendliche (< 18 Jahre) Patienten ohne OIC, Patienten mit anderen Obstipationsarten, Patienten mit OIC, bei denen eine Therapie mit Naloxegol kontraindiziert ist
Intervention	E2	Naloxegol, gemäß Fachinformation	A2	Intervention gemäß E2 in nicht zugelassener/m Dosierung und / oder Anwendungsschema
Vergleichs-therapie	E3	Vergleichstherapie, die als Brücken-komparator in Frage kommt	A3	Vergleichstherapie, die nicht als Brückenkomparator in Frage kommt
Endpunkte	E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen patienten-relevanten Endpunkte aus den folgenden Endpunktkategorien wird berichtet: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen	A4	Endpunkte, die nicht zur Bewertung der in E4 genannten Kategorien verwendet werden können
Studientyp	E5	RCT	A5	Tierexperimentelle Studien Keine RCT
Studiendauer	E6	Studiendauer mindestens 24 Wochen	A6	Studiendauer weniger als 24 Wochen
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Publikations-typ	E8	RCT mit vorliegenden Studien-ergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
Studienstatus	E9	Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der für die Nutzenbewertung herangezogenen Nachweise erfolgt unter Berücksichtigung der methodischen Qualität und Designaspekte der eingeschlossenen Einzelstudien sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch anhand der vorgegebenen Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials (Anhang 4-F).

Darüber hinaus erfolgt die Überprüfung der Eignung der Studien für einen indirekten Vergleich sowie eine Gesamtbewertung der Aussagekraft des vorgelegten indirekten Vergleichs.

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Naldemedin wurden zunächst die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der COMPOSE 3 Studie präsentiert. Die Ergebnisse wurden entsprechend der Erfordernisse der Modulvorlage dargestellt und durch Responder-Analysen zur Relevanzbewertung sowie durch Subgruppenanalysen ergänzt. Der indirekte Vergleich zur Darstellung des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol war lediglich für Sicherheitsendpunkte möglich, da für die Nalogexol-Studie KODIAC-08 nur zu diesen Endpunkten Ergebnisse berichtet sind. Der indirekte Vergleich wurde als adjustierter indirekter Vergleich unter Verwendung der Methode von Bucher et al. (Bucher 1997) gemäß den Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (IQWiG 2017) durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Auch wenn die Studie COMPOSE 3 als eine Placebo-kontrollierte Studien konzipiert ist, so beinhaltet sie dennoch einen Vergleich gegenüber einer Therapie, die ein Patientenmanagement der OIC nach den Vorgaben des behandelnden Arztes sowie der entsprechenden lokalen Guidelines erlaubt. In beiden Behandlungsarmen war nicht nur die Weiterführung einer Behandlung mit Laxantien, sondern auch deren Anpassung (Dosierung und Häufigkeit) erlaubt. Die Gabe von Laxantien war während der Behandlungsdauer nicht verboten, musste aber dokumentiert werden. Ebenso war der Gebrauch von Notfallmedikation zu dokumentieren; als Notfall-Laxans sollte ein Laxans verwendet werden, das über das reguläre Laxantienschema des Patienten hinausging (wie z.B. Kochsalzeinlauf, Fleets®-Einlauf). Im Folgenden wird der Placebo-Arm der COMPOSE 3 Studie daher mit Placebo + Standardtherapie (ST) bezeichnet.

Medizinischer Nutzen

Mortalität

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

Morbidität

Häufigkeit der Darmentleerungen (BM, Bowel Movement)

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

gesamten Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden.

PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation – Symptoms)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation – Quality of Life)

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

Sicherheit und Verträglichkeit

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

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

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

UE aus der *SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts"* traten häufiger unter Naldemedin + ST als unter Placebo + ST auf (32,7% vs. 25,5%). Der Unterschied ist statistisch signifikant, jedoch (gemessen an der Lage des Konfidenzintervalls) nicht größer als geringfügig (RR = 1,28 [95%-KI: 1,07; 1,53]; p = 0,0066). UE nach *PT* traten statistisch signifikant häufiger unter Naldemedin + ST als unter Placebo + ST bei den *PT „Abdominalschmerz"* (8,21% vs. 3,07%; RR= 2,68 [1,60; 4,48]; p = 0,0001), *„Asthenie"* (1,61% vs. 0,16%; RR= 9,97 [1,28; 77,63]; p = 0,0114), *„Diarrhö"* (10,95% vs. 5,33%; RR= 2,05 [1,38; 3,07]; p = 0,0004) sowie *„Erbrechen"* (5,96% vs. 3,07%; RR= 1,94 [1,13; 3,34]; p = 0,0208) auf.

Opioidentzugssymptome

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

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

Schmerzintensität

Für den Endpunkt Änderung der Schmerzintensität gemessen anhand einer Numerischen Rating Skala (NRS) konnte bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST gezeigt werden.

Zusatznutzen

Zum Nachweis des patientenrelevanten medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber der ZVT Naloxegol wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (Bucher 1997) auf Basis der beiden RCT COMPOSE 3 und KODIAC-08 mit dem Brückenkomparator Standardtherapie durchgeführt. In COMPOSE 3 wurde die Kontrollgruppe als Placebo + Standardtherapie abgebildet, in KODIAC-08 wurde aufgrund des offenen Designs auf das Placebo verzichtet. Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft. Bei Ergebnissen zur Sicherheit und Verträglichkeit innerhalb der Studie KODIAC-08 wird trotz des offenen Studiendesigns von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen, da die Erfassung, Klassifizierung und die Darstellung der UE im Rahmen klinischer Studien hinreichend standardisiert sind, um diese Einschätzung zu

rechtfertigen. In der Studie KODIAC-08 wurden keine Endpunkte zu Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst, weshalb in diesen Kategorien kein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte. Da die Reduktion der Gesamtmortalität kein Therapieziel der Behandlung einer OIC darstellt, wurde die Mortalität in beiden Studien im Rahmen der Beobachtung der SUE erfasst.

Sicherheit und Verträglichkeit

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

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

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

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

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

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

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Medizinischer Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber Naloxegol

Die Ableitung des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol erfolgt anhand der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08. Die im indirekten Vergleich betrachteten Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit sind valide und patientenrelevant. Aufgrund der mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit, die grundsätzlich mit indirekten Vergleichen verbunden ist, wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt klassifiziert. In der nachfolgenden Tabelle 4-C werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Naldemedin im Vergleich zur ZVT Naloxegol dargestellt. Aufgrund der hohen Anzahl an betrachteten UE nach SOC und PT im indirekten Vergleich werden auf SOC- und PT-Ebene nur die Ereignisse aufgeführt, für die signifikante Unterschiede zwischen Naldemedin und Naloxegol beobachtet wurden.

Tabelle 4-C: Übersicht der Ergebnisse des medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol

Endpunktkategorie Endpunkt	**Naldemedin vs. Naloxegol** Effektschätzer [95%-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens**
Mortalität		
UE, die zum Tod führen	RR: 0,66 [0,02; 23,43]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Morbidität		
Keine verwertbaren Daten vorhanden		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Lebensqualität		
Keine verwertbaren Daten vorhanden		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Sicherheit und Verträglichkeit		
UE	**RR: 0,84 [0,75; 0,94]** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Deskriptiv dargestellt*
SUE	RR: 0,95 [0,56; 1,63]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE, die zum Studienabbruch führen	**RR: 0,19 [0,07; 0,53]** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß mindestens** gering
MACE	RR: 1,58 [0,15; 16,59]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE nach PT		
Flatulenz	**RR: 0,10 [0,03; 0,41]** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering

Fett hervorgehobene Zahlen entsprechen statistisch signifikanten Ergebnissen.

* Die jeglichen UE werden deskriptiv dargestellt, da hier auch UE nach PT enthalten sind, die nicht per se als patientenrelevant gelten. Darunter sind z.B. Laborwertänderungen mit milder Intensität.

** Für die Studie KODIAC-08 ließ sich nicht feststellen, ob es sich bei den beobachteten Ereignissen

mehrheitlich um schwere oder um nicht-schwere Ereignisse handelte. Ausgehend von mehrheitlich nicht-schweren Ereignissen lässt sich ein geringer Zusatznutzen ableiten; bei mehrheitlich schweren Ereignissen sogar ein beträchtlicher (bedeutende Vermeidung von Nebenwirkungen).

KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

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

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Sicherheit und Verträglichkeit

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikant geringeres Risiko für das Auftreten von UE, UE, die zum Studienabbruch führen, und UE nach PT „Flatulenz“ unter Naldemedin gegenüber Naloxegol:

- Anteil der Patienten mit einem UE: RR [95%-KI]: 0,84 [0,75; 0,94]
- Anteil der Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führen: RR [95%-KI]: 0,19 [0,07; 0,53]
- Anteil der Patienten mit „Flatulenz“ (UE nach PT): RR [95%-KI]: 0,10 [0,03; 0,41]

Für die Gesamtrate UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin gegenüber Naloxegol, der auf eine insgesamt verbesserte Sicherheit hindeutet. Bei UE, die zum Studienabbruch führen, und für das UE „Flatulenz“ zeigte sich jeweils ein in der Größenordnung sehr deutlicher („dramatischer“) Effekt, der als Reduktion des Risikos um 81% respektive 90% zu interpretieren ist. Laut IQWiG Methodenpapier (IQWiG 2017) sind die beobachteten Effekte größer, als dass sie allein durch eine mögliche Verzerrung erklärt werden können. Die Ergebnisse belegen das überlegene Sicherheitsprofil von Naldemedin gegenüber Naloxegol.

Im Vergleich mit Naloxegol zeigen sich patientenrelevante Vorteile für Naldemedin im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen. Die Behandlung mit Naldemedin bedeutet daher eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der ZVT im Sinne von § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (G-BA 2019b): Für UE, die zum Studienabbruch führen, zeigte sich ein

mindestens geringer Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber Naloxegol. Das Ausmaß des Zusatznutzens wäre sogar höher einzustufen, wenn die Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, mehrheitlich schwer in ihrer Intensität waren und somit eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen vorläge. Diese Information lag allerdings für die Studie KODIAC-08 nicht vor. In der Gesamtschau wird daher von einem „mindestens geringen" Zusatznutzen in diesem Endpunkt ausgegangen. Für das UE "Flatulenz" zeigt sich ebenfalls eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der ZVT, so dass auch hier ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vorliegt.

Die Endpunkte SUE, MACE und UE, die zum Tod führen, sowie die weiteren betrachteten UE bzw. SUE nach PT und SOC wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Naldemedin und Naloxegol auf und stützen damit die Bewertung eines vorteilhaften Sicherheitsprofils von Naldemedin gegenüber der ZVT Naloxegol.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet.

Subgruppenanalysen

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

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

In der Gesamtschau ist die Ergebnissicherheit aufgrund der in Abschnitt 4.4.1 beschriebenen Limitationen des adjustierten indirekten Vergleichs und des Fehlens von Daten zur Morbidität und Lebensqualität auf Endpunktebene wie auch insgesamt als Anhaltspunkt zu klassifizieren.

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

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

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

Für die Endpunktdimensionen Morbidität und Lebensqualität liegen für den Vergleich zur ZVT keine Daten vor. Daher wird hier auf den Nutzen gegenüber der Kontrollgruppe der Studie COMPOSE 3 verwiesen. Gegenüber Placebo in Verbindung mit Standardtherapie wurden in den relevanten Endpunkten zur Morbidität, der Darmentleerung als auch den Symptomen in der Patientenbewertung der Verstopfung (PAC-SYM) als auch in der Lebensqualität gemäß der Patientenbewertung der Verstopfung (PAC-QOL) ausschließlich signifikante Vorteile von Naldemedin gezeigt. Gleichzeitig ergaben sich keine Hinweise auf größere Schäden gegenüber Placebo + Standardtherapie in den UE, den SUE, den schweren UE oder den UE, die zum Therapieabbruch führten. Einzig in der SOC Gastrointestinale Erkrankungen im PT Diarrhö zeigten sich signifikante Nachteile. Dieser Nachteil kann Folge einer Überkompensation, also einer Überwirksamkeit, von Naldemedin sein (Storr 2017).

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Naldemedin (Rizmoic®) wird angewendet zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (opioid-induced constipation, OIC) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden (Fachinformation Naldemedin 2020).

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.

Der G-BA hat im Beratungsgespräch als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von OIC bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden,

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

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

Seit dem Beratungsgespräch wurden sowohl die nationalen als auch die internationalen Leitlinien zur Behandlung der OIC aktualisiert (AWMF 2019; DGS 2019). Setzt man für Naldemedin eine leitlinienkonforme Anwendung voraus, so ist eine Naldemedin-Behandlung für solche Patienten angezeigt, die früher bereits mit einem Laxans behandelt wurden und bei denen herkömmliche Laxantien nicht ausreichend wirken. Für diese Patienten kann als ZVT nur ein weiterer peripher wirkender μ-Opioid-Rezeptorantagonist (Peripherally-Acting μ-Opioid Receptor Antagonist, PAMORA) – Naloxegol oder Methylnaltrexon – in Frage kommen. Diese Einschätzung wird in Modul 3 begründet. Das vorliegende Modul 4 wird den Zusatznutzen von Naldemedin dementsprechend für die gesamte Zielpopulation gegenüber einem PAMORA darstellen. Hexal wählt aus der Gruppe der PAMORA Naloxegol als ZVT aus. Begründet ist die Wahl durch die vergleichbare Darreichungsform (orale Gabe; Methylnaltrexon wird subkutan appliziert) und die Ähnlichkeit des Studienprogramms der beiden Wirkstoffe, die die Wahrscheinlichkeit für die Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs erhöht.

Ergänzend werden die Fragestellungen kurz dargelegt, die sich durch die Festlegung der ZVT durch den G-BA ergäben. Im Folgenden werden die einzelnen Komponenten der Fragestellung(en) näher beschrieben.

Patientenpopulation

Gesamte Zielpopulation

Die zu betrachtende Population umfasst erwachsene Patienten mit einer OIC, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.

Gemäß Leitlinien soll Naldemedin, als ein Arzneimittel aus der Wirkstoffklasse der PAMORA, zum Einsatz kommen, wenn herkömmliche Laxantien (in der Erstlinientherapie) nicht ausreichend wirken. Daraus ergibt sich eine Zielpopulation von Naldemedin, die deckungsgleich mit der vom G-BA im Beratungsgespräch definierten Subpopulation B ist.

Für die Behandlung mit Naldemedin kommen Patienten mit OIC ungeachtet des Grundes für den Einsatz von Opioid-Analgetika in Frage, d. h. sowohl Patienten mit tumorbedingten als auch mit nichttumorbedingten Schmerzen.

Differenzierung der Subpopulationen A und B gemäß G-BA Festlegung

Der G-BA hatte im Beratungsgespräch die Zielpopulation von Naldemedin in die Subpopulationen A und B unterteilt. Auch wenn die vorliegende Nutzenbewertung begründet auf eine solche Unterteilung verzichtet, werden die Subpopulationen A und B im Folgenden diskutiert.

Zur Differenzierung der Subpopulationen A und B soll die Eignung bzw. Nicht-Eignung für ein nicht-verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation berücksichtigt werden. In der Regel ist eine Nicht-Eignung durch ein unzureichendes Ansprechen, schlechte Verträglichkeit sowie die klinische Situation des Patienten (Grunderkrankung, Ko-Medikation, etc.) begründet. Auch die Patientenpräferenz kann in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen. Objektivierbare Kriterien, die gegen den Einsatz eines weiteren nicht-verschreibungspflichtigen Abführmittels oder eines verordnungsfähigen Medizinprodukts sprechen, sind der Niederschrift des G-BA zur Änderung der ZVT infolge der Positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) nicht zu entnehmen (G-BA 2019a).

Die neuen, aktualisierten Leitlinien empfehlen die Gabe von PAMORA, wenn herkömmliche Laxantien nicht ausreichend wirken (starke Empfehlung, Empfehlungsgrad A) (AWMF 2019). Dies entspricht der vom G-BA als Subpopulation B definierten Patientenpopulation. Als Subpopulation A ergeben sich somit nur die Patienten, bei denen die Gabe von PAMORA nicht in Frage kommt. In solchen Fällen kann gemäß Leitlinien eine Kombination aus Laxantien unterschiedlicher Wirkprinzipien in Erwägung gezogen werden. Diese Empfehlung ist jedoch nicht evidenzgestützt (AWMF 2019; Candy 2011; Candy 2015; DGS 2019). Demzufolge ist eine zulassungs- und leitlinienkonforme Gabe von Naldemedin im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß SGB V §35a nur mit einem anderen PAMORA zu vergleichen. Diese neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse lagen zum Zeitpunkt der G-BA Beratung noch nicht vor.

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegt – auf der Seite von Naldemedin – die Studie COMPOSE 3 zugrunde (Shionogi 2017). Hierbei handelt es sich um eine Placebo-kontrollierte randomisierte klinische Phase-III-Studie über 52 Wochen. In dieser Studie war es Patienten, die zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung ein stabiles Behandlungsschema mit Laxantien anwendeten, erlaubt, das gleiche Behandlungsschema über die gesamte Studiendauer weiter anzuwenden. Darüber hinaus war während der 52-wöchigen Behandlungsdauer eine Anpassung der laxativen Therapie und/oder der bedarfsweise Gebrauch eines Abführmittels im Sinne einer Notfalltherapie erlaubt und musste dokumentiert werden; als Notfall-Laxans sollte ein Laxans verwendet werden, das über das reguläre Laxantienschema des Patienten hinausging (wie z.B. Kochsalzeinlauf, Fleets®-Einlauf). Die Anwendung von Laxantien sollte gemäß den länderspezifischen Richtlinien erfolgen. Patienten konnten sich an den Prüfarzt wenden, um weitere Empfehlungen zur Verwendung von Laxantien zu erhalten. Zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung litten alle Patienten nach eigenen Angaben an einer OIC, nachdem sie vorab bereits mit mindestens einem Laxans behandelt worden waren.

Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel ist die zulassungskonforme Behandlung mit Naldemedin, einem oralen peripher wirkenden μ-Opioid-Rezeptorantagonisten (Peripherally-Acting Mu-Opioid Receptor Antagonist, PAMORA). Die empfohlene Dosis Naldemedin ist 200 µg (eine Tablette) täglich. Naldemedin kann mit oder ohne Abführmittel angewendet werden. Details zum Wirkmechanismus sind in Modul 2 zu finden.

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie für Patienten mit einer OIC, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden, ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der PAMORA. In Deutschland stehen zwei PAMORA zur Behandlung der OIC zur Verfügung: Naloxegol (Moventig®) in Form von Tabletten (Fachinformation Naloxegol 2019) und Methylnaltrexon (Relistor®) als subkutan zu applizierende Injektionslösung (Fachinformation Methylnaltrexon 2017).

Es existiert keine Studie, die Naldemedin mit einem aktiven Komparator, wie z.B. mit einem anderen PAMORA, vergleicht, sodass ein indirekter Vergleich durchgeführt werden muss, um einen Zusatznutzen von Naldemedin nachzuweisen. Hexal wählt aus der Gruppe der PAMORA Naloxegol als ZVT aus. Begründet ist die Wahl durch die vergleichbare Darreichungsform (orale Gabe) und die Ähnlichkeit des Studienprogramms der beiden Wirkstoffe, die die Wahrscheinlichkeit für die Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs erhöht. Auf der Seite von Naldemedin wird die COMPOSE 3 Studie berücksichtigt.

Auch wenn die Studie COMPOSE 3 als eine Placebo-kontrollierte Studie konzipiert ist, so beinhaltet sie dennoch einen Vergleich gegenüber einer Therapie, die ein Patientenmanagement der OIC nach den Vorgaben des behandelnden Arztes sowie der entsprechenden lokalen Guidelines erlaubt. In beiden Behandlungsarmen war nicht nur die Weiterführung einer Behandlung mit Laxantien, sondern auch deren Anpassung (Dosierung und Häufigkeit) erlaubt. Die Gabe von Laxantien war während der Behandlungsdauer nicht verboten, musste aber dokumentiert werden. Ebenso war der Gebrauch von Notfallmedikation zu dokumentieren; als Notfall-Laxans sollte ein Laxans verwendet werden, das über das reguläre Laxantienschema des Patienten hinausging (wie z.B. Kochsalzeinlauf, Fleets®-Einlauf). Im Folgenden wird der Placebo-Arm der COMPOSE 3 Studie daher mit Placebo + Standardtherapie (ST) bezeichnet.

Auf der Seite von Naloxegol wird die Studie KODIAC-08 berücksichtigt. Diese vergleicht Naloxegol mit einer Standardtherapie (usual care).

Die Eignung der Studie zu Naloxegol für einen adjustierten indirekten Vergleich wurden überprüft. Das Ergebnis dieser Überprüfung ist im vorliegenden Modul 4 (in Abschnitt 4.3.2.1.2.1) dargestellt.

Endpunkte

Die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber der ZVT erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Patientenrelevante Endpunkte sind

Mortalität

- Gesamtmortalität (z.B. Anzahl der Todesfälle während der Studiendauer)

Morbidität

- Häufigkeit der Darmentleerung

- Obstipationsbedingter Schmerz
- Krankheitsspezifische Symptomatik (z.B. gemessen anhand des PAC-SYM)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Erfasst mithilfe eines generischen Fragebogens
- Erfasst mithilfe eines indikationsspezifischen Fragebogens (z.B. mit dem PAC-QOL)

Sicherheit und Verträglichkeit

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Spezifische unerwünschte Ereignisse
- Spezifische unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad
- Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und bevorzugter Bezeichnung (Preferred Term, PT)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT
- Schmerzintensität (Auswirkungen des Medikaments auf die analgetische Wirkung des Opioids)
- Opioid-Entzugssymptomatik (gemessen anhand der Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) und Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS))

Weitere Details zu den eingeschlossenen Endpunkten sowie deren Patientenrelevanz und der Validität verwendeter Bewertungsinstrumente und Operationalisierungen sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellungen werden die Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 zu Grunde gelegt. Hierbei handelt es sich um Studien der Kategorie RCT. Studien einer niedrigeren Evidenzstufe wurden nicht einbezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Patientenpopulation

Die Einschlusskriterien zur Patientenpopulation ergeben sich aus der Fachinformation zu Naldemedin (Fachinformation Naldemedin 2020). Berücksichtigt wurden demnach Studien, die erwachsene Patienten einschlossen, die eine OIC aufwiesen und früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden. Der Grund für den Einsatz von Opioid-Analgetika in der Studienpopulation konnte dabei entweder ein tumorbedingter Schmerz oder nicht-tumorbedingter Schmerz sein.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Naldemedin. In die Nutzenbewertung wurden demnach Studien eingeschlossen, in welchen Naldemedin gemäß der Zulassung verabreicht wurde. In der Fachinformation wird eine einmal tägliche Einnahme in der Dosis von 200 µg Naldemedin (eine Tablette) empfohlen (Fachinformation Naldemedin 2020). Naldemedin konnte als Monotherapie oder in Kombination mit einem (oder mehreren) Abführmittel(n) angewendet werden.

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie für die gesamte Zielpopulation ist Naloxegol. Der Vergleich zu Naloxegol ist über einen adjustierten indirekten Vergleich möglich. Für einen adjustierten indirekten Vergleich kamen auf der Seite der Vergleichstherapie beispielsweise Placebo-kontrollierte Studien (ggfs. mit begleitender Laxantientherapie) in Frage, in denen Naloxegol gemäß den Vorgaben der Zulassung gegeben wurde, d.h. nach einem unzureichenden Ansprechen auf ein oder mehrere Laxantien. Bei Beginn der Therapie mit Naloxegol soll eine angewendete Erhaltungstherapie mit Laxantien unterbrochen werden.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung waren nur solche Studien geeignet, für die Resultate zu mindestens einem der unter 4.2.1 genannten patientenrelevanten Endpunkte berichtet wurden.

Studiendauer

Die Behandlung mit Naldemedin ist als Dauertherapie vorgesehen. Sie ist gemäß Fachinformation auf der Dauer der Behandlung mit dem Opioid-Analgetikum zu beschränken (Fachinformation Naldemedin 2020). Darüber hinaus gibt es keine Angaben zu einer maximalen Therapiedauer. In Übereistimmung mit der vom G-BA für chronische Erkrankungen und Langzeittherapien geforderten Behandlungsdauer wird für die vorliegende Fragestellung eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten (24 Wochen) für notwendig gehalten (G-BA 2013, 2017, 2018a, 2018b, 2018c; IQWiG 2015, 2018, 2019).

Tabelle 4-D: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Naldemedin

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Patienten-population	E1	Erwachsene Patienten, die aufgrund von tumorbedingten oder nicht-tumorbedingten chronischen Schmerzen mit Opioiden behandelt werden und eine OIC haben	A1	Kinder oder Jugendliche (< 18 Jahre) Patienten ohne OIC, Patienten mit anderen Obstipationsarten, Patienten mit OIC, für die eine Therapie mit Naldemedin kontraindiziert ist
Intervention	E2	Naldemedin 200 µg täglich oral	A2	Naldemedin in einem anderen Therapieschema
Vergleichs-therapie	E3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie*		
Endpunkte	E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen patienten-relevanten Endpunkte aus den folgenden Endpunktkategorien wird berichtet: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen	A4	Endpunkte, die nicht zur Bewertung der in E4 genannten Kategorien verwendet werden können
Studientyp	E5	RCT	A5	Tierexperimentelle Studien Keine RCT
Studiendauer	E6	Studiendauer mindestens 24 Wochen	A6	Studiendauer weniger als 24 Wochen
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Publikations-typ	E8	RCT mit vorliegenden Studien-ergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen

* wegen der Notwendigkeit eines indirekten Vergleichs.

OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Tabelle 4-E: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit der ZVT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich

Kategorie	**Einschlusskriterien**		**Ausschlusskriterien**	
Patienten-population	E1	Erwachsene Patienten, die aufgrund von tumorbedingten oder nichttumor-bedingten chronischen Schmerzen mit Opioiden behandelt werden und eine OIC haben	A1	Kinder oder Jugendliche (< 18 Jahre) Patienten ohne OIC, Patienten mit anderen Obstipationsarten, Patienten mit OIC, bei denen eine Therapie mit Naloxegol kontraindiziert ist
Intervention	E2	Naloxegol, gemäß Fachinformation	A2	Intervention gemäß E2 in nicht zugelassener/m Dosierung und / oder Anwendungsschema
Vergleichs-therapie	E3	Vergleichstherapie, die als Brücken-komparator in Frage kommt	A3	Vergleichstherapie, die nicht als Brückenkomparator in Frage kommt
Endpunkte	E4	Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen patienten-relevanten Endpunkte aus den folgenden Endpunktkategorien wird berichtet: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen	A4	Endpunkte, die nicht zur Bewertung der in E4 genannten Kategorien verwendet werden können
Studientyp	E5	RCT	A5	Tierexperimentelle Studien Keine RCT
Studiendauer	E6	Studiendauer mindestens 24 Wochen	A6	Studiendauer weniger als 24 Wochen
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Publikations-typ	E8	RCT mit vorliegenden Studien-ergebnissen in Form eines Studienberichts oder Publikation	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
Studienstatus	E9	Abgeschlossene Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Gemäß den Vorgaben zur Durchführung einer systematischen Literaturrecherche, erfolgte am 16.03.2020 eine Suche nach RCT mit dem zu bewerten Arzneimittel in den folgenden Datenbanken:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Die Suchstrategie wurde datenbankspezifisch adjustiert und in verschiedene Blöcke hinsichtlich Indikation, Intervention und Studientyp gegliedert. Die Plattform OVID wurde als Suchoberfläche genutzt. Der validierte Wong-Filter wurde für die MEDLINE- und EMBASE-Recherche verwendet (Wong 2006). Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

Anhang 4-A ist eine detaillierte Darstellung der Suchstrategie zu entnehmen. Die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche befinden sich in 4.3.1.1.2 und in Anhang 4-C.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der Indikation OIC wurde am 16.03.2020 gemäß den Vorgaben zur systematischen Literaturrecherche in den folgenden Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search)
- ICTRP Search Portal (http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx)
- Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) (https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html)

Die Suchstrategie wurde datenbankspezifisch angepasst und abgeschlossene, abgebrochene sowie laufende Studien wurden erfasst. Generelle Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist in Anhang 4-B zu finden. Das Resultat der Suche in Studienregistern ist Abschnitt 4.3.1.1.3 sowie Anhang 4-D zu entnehmen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Gemäß den Vorgaben zur Durchführung einer Literaturrecherche, erfolgte am 16.03.2020 eine Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie nach RCT für indirekte Vergleiche.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Zuge der systematischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien zunächst auf Grundlage ihres Titels und Abstracts und anschließend auf Volltextebene bewertet (Tabelle 4-D und Tabelle 4-E).

Studien, die im Rahmen einer systematischen Recherche in Studienregistern identifiziert wurden, konnten anhand der hinterlegten Informationen in den Registern bewertet und ihre Relevanz für das vorliegende Dossier beurteilt werden.

Die Bewertung der Studien und Publikationen wurde von zwei unabhängigen Gutachtern durchgeführt. Im Falle von möglichen Abweichungen hinsichtlich ihrer Bewertungen wurden diese bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Eine elektronische Dokumentation des Selektionsprozesses wurde ebenfalls erstellt.

Abweichungen von der zulassungskonformen Gabe eines Arzneimittels bei Studien zur ZVT wurden ggfs. akzeptiert, insbesondere dann, wenn dadurch die Ähnlichkeit der Studienpopulationen im indirekten Vergleich erhöht wurde. Auswirkungen auf die Aussagekraft der Nutzenaussage werden in diesem Fall im Abschnitt 4.4.1 diskutiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Es wurden sowohl Angaben zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene als auch zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene gemacht. Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurden, wie für randomisierte Studien gefordert, die folgenden Aspekte geprüft:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Verzerrungsaspekte

Basierend auf der Prüfung der Einzelaspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass die Ergebnisse durch potenziell verzerrende Aspekte nicht in ihrer Grundaussage verändert wurden.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Verzerrungsaspekte

Das Verzerrungspotenzial wurde für jeden Endpunkt basierend auf der Prüfung der Einzelaspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass die Ergebnisse durch potenziell verzerrende Aspekte nicht in ihrer Grundaussage verändert wurden.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens von Naldemedin wird vorgenommen und in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.

Die weitere Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene umfasst eine Bewertung der Aussagesicherheit auf Grundlage der Anzahl vorhandener Studien, deren Ergebnissicherheit und der gemessenen Effekte in den Kategorien „Beleg“, „Hinweis“, „Anhaltspunkt“ oder „kein nachgewiesener Zusatznutzen“ (IQWiG 2017).

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien richtet sich nach den Vorgaben des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14). Der Patientenfluss in den Einzelstudien wurde mithilfe des CONSORT-Flow-Charts abgebildet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Patientencharakteristika

Die Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie(n) wurden anhand der Verteilung demographischer und krankheitsspezifischer Daten charakterisiert.

Demografische Faktoren:

- Alter
- Geschlecht
- Körpergröße (cm)
- Körpergewicht zur Baseline (kg)
- Body Mass Index (BMI) zur Baseline (kg/m^2)
- Herkunft (Nordamerika, Europa, Restliche Welt)
- Abstammung (Weiß, Schwarz oder Afroamerikanisch, Andere)

Krankheitsspezifische Charakteristika (zu Studienbeginn)

- Grund für die Opioidtherapie (tumorbedingter Schmerz, nichttumorbedingter Schmerz)
- Spontane Darmentleerungen (Spontaneaous Bowel Movements, SBM) pro Woche zur Baseline
- Darmentleerungen (Bowel Movements, BM) pro Woche zur Baseline
- Durchschnittliche Dauer der Opioidtherapie bis zum Screening (Monate)
- Durchschnittliche Tagesdosis für Opioide zur Baseline (mg)

Patientenrelevante Endpunkte

Bei der Darstellung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien wurden die folgenden Endpunkte berücksichtigt. Die Patientenrelevanz und Validität der eingeschlossenen Endpunkte werden nachfolgend beschrieben. Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt (IQWiG 2017).

Mortalität

- Gesamtmortalität (im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse berichtete Todesfälle)

Morbidität

- Änderung der Häufigkeit der Darmentleerung (BM)
- Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen anhand des Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Indikationsspezifischer Fragebogen; Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL)

Nebenwirkungen

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nach Schweregrad
- Gesamtrate schwerwiegender/schwerer unerwünschter Ereignisse
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Spezifische unerwünschte Ereignisse (wie z.B. schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event, MACE))
- Spezifische unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- Schwerwiegende/schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT
- UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT
- Einbußen der analgetischen Wirkung
    - Veränderung der Schmerzintensität gemessen anhand der Numerischen Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale, NRS)
    - Opioid-Entzugssymptomatik gemessen anhand der Veränderung auf der COWS und der SOWS)

Mortalität

Da die OIC keine tödlich verlaufende Erkrankung ist, zielt ihre Behandlung grundsätzlich nicht auf eine Beeinflussung der Mortalität ab. Für die vorliegenden Nutzenbewertungen wurden für die eingeschlossenen Studien jeweils die Anzahl an Todesfällen während des Studienzeitraums dargestellt. Todesfälle wurden im Rahmen der Erfassung der unerwünschten Ereignisse berichtet.

Als Zielvariable, die unmittelbar Aufschluss über das Überleben der Patienten (bzw. über eine mögliche Verlängerung des Überlebens) gibt, ist dieser Endpunkt patientenrelevant.

Morbidität

Änderung der Häufigkeit der BM

Patientenrelevanz

OIC-Patienten leiden unter ausgeprägten Darmdysfunktionen, die in einer verminderten Häufigkeit der Darmentleerung von weniger als drei Darmentleerungen pro Woche resultieren. Folglich stufen betroffene Patienten die Zunahme der Häufigkeit von BM als Verbesserung der Lebensqualität und Entlastung ein. Als Patienten-erfahrbarer Endpunkt und als das zentrale

Therapieziel bei der Behandlung der OIC ist die Erhöhung der Häufigkeit von BM per se patientenrelevant.

Für gewöhnlich ist die Abfrage der Häufigkeit von Darmentleerung in obstipationsspezifischen Fragebögen / Tagebüchern inkludiert, wie beispielsweise im Bowel Function (BF) Diary (Camilleri 2011). Neben den subjektiven Kriterien wie Konsistenz und Mühsamkeit bzw. Vollständigkeit der Darmentleerung, ist die Häufigkeit der Darmentleerung der zentrale objektive Parameter zur Diagnose der Obstipation. Darüber hinaus wird die BM-Frequenz zur Beschreibung des Therapieverlaufs im klinischen Alltag bei OIC Patienten empfohlen (Coyne 2017).

Eine Steigerung der Häufigkeit spontaner BM um eine zusätzliche Darmentleerung pro Woche wird mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei OIC Patienten verbunden (Coyne 2017). In einer Studie von Epstein et al. stuften Patienten eine zusätzliche Darmentleerung pro Woche bereits als „extrem wichtig“ oder „sehr wichtig“ ein (Epstein 2014). Es ist davon auszugehen, dass dies nicht nur für spontane BM (ohne vorherige Laxantiengabe), sondern auch für BM im Allgemeinen zutrifft. In der Langzeitstudie COMPOSE 3 wurden wegen der Möglichkeit einer begleitenden Laxantientherapie in beiden Behandlungsarmen nur BM im Allgemeinen untersucht.

Operationalisierung in der Studie COMPOSE 3

In der Studie COMPOSE 3 wurden die Änderungen der Häufigkeit der BM pro Woche zur Woche 12, 24, 36 und Woche 52-Visite jeweils verglichen mit dem Ausgangswert untersucht. Die Patienten in der Studie COMPOSE 3 waren aufgefordert, in der Woche vor den ausgewählten Visiten ein Tagebuch zur Messung der Häufigkeit und Art der Darmentleerungen (Bowel-Habit-Diary) auszufüllen. Die Anzahl der BM pro Woche wurde wie folgt bestimmt:

$$7 * (Gesamtanzahl\ der\ BM\ in\ der\ Woche\ vor\ der\ Visite) \div Anzahl\ der\ Beobachtungstage\ im\ Zusammenhang\ mit\ Defäkation\ in\ der\ Woche\ vor\ der\ Visite$$

Falls für einen Patienten an weniger als 4 Tagen Einträge zur Defäkation vorlagen, so wurde die Anzahl der BM für diesen Zeitraum als nicht-bewertbar betrachtet. Eine Ersetzung fehlender Werte erfolgte nicht. Ausgewertet wurde die Änderung der Häufigkeit der BM mithilfe eines gemischten Models für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) (mit den Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit als feste Effekte und Opioid Stratum als Kovariate). Die vorgelegten Auswertungen mittels MMRM beziehen sich zum einen auf den Behandlungseffekt zu den einzelnen Zeitpunkten und zum anderen auf den durchschnittlichen Behandlungseffekt im Zeitraum bis zu 52 Wochen nach Randomisierung. Die Häufigkeit der BM pro Woche wurde als der wöchentliche Durchschnitt der Beobachtungen aus den 7 Tagen vor jeder Visite berechnet. Der Verlauf der Änderung wurde zusätzlich grafisch dargestellt.

Darüber hinaus wurde für das vorliegende Dossier eine Responder-Analyse durchgeführt, in der Patienten mit einem zusätzlichen BM pro Woche (jeweils relativ zum Ausgangswert) als

Responder betrachtet wurden. Diese Analyse soll zusätzlich zur stetigen Analyse der Änderung der BM klinisch relevante intraindividuelle Änderungen bezüglich dieses Parameters abbilden.

Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen anhand des PAC-SYM

Patientenrelevanz

Der PAC-SYM ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Erfassung des Schweregrads der OIC-Symptomatik. Die Einschätzung erfolgt durch den Patienten selbst. Die 12 abgefragten Items sind in drei Symptomsubskalen – Abdominal-, Rektal- und Stuhldomäne - unterteilt. Jeder der 12 Einzel-Items wird auf einer 5-Punkte Likert-Skala bewertet (wobei 0 für die Abwesenheit von Symptomen und 4 für schwere Symptomatik steht). Eine Gesamtpunktzahl für den PAC-SYM kann zwischen 0 und 48 liegen. Hohe Werte stehen für eine schwere Symptomatik. Da der PAC-SYM Score die Einschätzung des Patienten zu seiner OIC-Symptomatik widerspiegelt, ist er als patientenrelevant anzusehen.

Als Instrument, das in der Lage ist die subjektive Komponente der OIC zu erfassen, wird es auch von der EMA in Ergänzung zu objektiven Parametern bzgl. der Häufigkeit der BM (vollständige SBM und SBM) für die Bewertung von Therapieoptionen der OIC empfohlen (EMA 2015).

Validität

Die Validität des PAC-SYM Fragebogens wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen. Eine interne Konsistenz, Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit wurde sowohl bei Patienten mit chronischer Obstipation als auch bei Patienten mit OIC zur Bewertung des Schweregrades der Obstipation analysiert (Frank 1999; Neri 2015; Slappendel 2006). Frank et al. beschreiben den PAC-SYM Fragebogen als konsistentes und valides Tool, das Symptomänderungen widerspiegelt und eine umfassende Analyse der Wirksamkeit von OIC Behandlungen ermöglicht (Frank 1999). Die Änderungssensitivität des PAC-SYM wurde auch im Rahmen weiterer Studien bestätigt, da der Fragebogen Änderungen in der Darmfunktion innerhalb eines Behandlungszeitraums quantifiziert (Slappendel 2006). Folglich wird der PAC-SYM als ein zuverlässiges, valides und änderungssensitives Bewertungstool betrachtet, um vorhandene OIC Symptome und ihr Ausmaß untersuchen zu können (Neri 2015; Slappendel 2006). Die klinische Validität des Fragebogens wurde bei verschiedenen Populationen von Schmerzpatienten untersucht und somit die Patientenantwort auf eine Therapie nachgewiesen (Sharma 2012). Der PAC-SYM Fragebogen wurde in Verbindung mit dem PAC-QOL Fragebogen entwickelt. Beide Bewertungstools ermöglichen eine Evaluation des Ausmaßes und des Grades der chronischen Obstipation (Marquis 2005).

MCID

Yiannakou et al. leiten basierend auf den Daten aus 6 RCT an Patienten mit chronischer Obstipation unter Verwendung ankerbasierter und verteilungsbasierter Verfahren eine MCID von -0,6 (Spanne von -0,52 bis -0,63) für die Veränderung des PAC-SYM Score her (Saito 2018; Yiannakou 2017).

Operationalisierung in der Studie COMPOSE 3

In der COMPOSE 3 Studie wurde die Veränderung des PAC-SYM-Gesamtscores im Verlauf der Studiendauer (Woche 2, 12, 24, 36 und 52) gegenüber dem Ausgangswert untersucht. Ausgewertet wurde die Änderung des PAC-SYM-Gesamtscores mithilfe eines MMRM (mit den Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit als feste Effekte); die Auswertungen beziehen sich zum einen auf den Behandlungseffekt zu den einzelnen Zeitpunkten und zum anderen auf den durchschnittlichen Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum. Analog zum Gesamtscore wurden die Scores der folgenden Domänen ausgewertet und für die Nutzenbewertung berücksichtigt:

- *Abdominaldomäne Score*
- *Rektaldomäne Score*
- *Stuhldomäne Score*

Darüber hinaus wurden basierend auf der MCID von -0,6 Responder-Analysen durchgeführt. Details zur Operationalisierung sind in Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gemessen mithilfe des indikationsspezifischen Fragebogens PAC-QOL

Patientenrelevanz

Der PAC-QOL ist ein Fragebogen zur Selbstevaluation, hier jedoch mit dem Fokus auf die Lebensqualität des Patienten (Marquis 2005). Der Fragebogen besteht aus 28 Einzel-Items, die sich in vier Subskalen unterteilen lassen: Physisches Unwohlsein, psychisches Unwohlsein, Ängste und Sorgen sowie Zufriedenheit. Jeder der 28 Einzel-Items wird auf einer 5-Punkte Likert-Skala bewertet (wobei 0 für das nicht-Zutreffen und 4 einer völligen Zustimmung entspricht). Anhand der ersten drei Subskalen wird der Unzufriedenheitsindex des Patienten mit einem Score von 0 – 96 ermittelt, wobei ein niedriger Score einer besseren Lebensqualität entspricht. Die Zufriedenheitssubskala umfasst vier Komponenten mit einem Score von 0 – 16; dadurch wird eine subjektive Einschätzung der Lebensqualität mit folgender Unterteilung widergespiegelt (Sharma 2012):

- Schlecht (0 – 4)
- Einigermaßen gut (5 – 8)
- Gut (9 – 12)
- Exzellent (13 – 16)

Die EMA empfiehlt die Verwendung des PAC-QOL als sekundären Endpunkt im Rahmen von klinischen Studien, um die indikationsspezifische Lebensqualität untersuchen zu können (EMA 2015). Auch das NICE beschreibt, dass die Zufriedenheit mit Darmentleerungen, der

Darmfunktion und der Behandlung sowie klinisch relevante Änderungen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des validierten PAC-QOL Fragebogens evaluiert werden können (NICE 2010). Flourié et al. beschreiben eine Assoziation zwischen chronischer Obstipation und einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität gemessen anhand des PAC-QOL Fragebogens (Flourié 2016).

Validität

Die Validität, Konsistenz und Reproduzierbarkeit des PAC-QOL Fragebogens wurde bei Patienten mit chronischer Obstipation nachgewiesen (Bengi 2015; Marquis 2005; Nikjooy 2018). Marquis et al. konnten in ihrer Validierungsstudie eine interne Konsistenz und Reproduzierbarkeit der PAC-QOL Subskalen nachweisen (Marquis 2005). Auch zeigten sie eine Assoziation zwischen abdominellem Schmerz und dem Schweregrad der Obstipation.

MCID

Eine MCID für den PAC-QOL Fragebogen wurde in verschiedenen Publikationen definiert. So wird eine Verbesserung um ≥ 1 Punkt im PAC-QOL Score, insbesondere auf der Zufriedenheitsskala, als klinisch relevant betrachtet (Tack 2015). Dubois et al. zeigten in ihrer Studie ebenfalls eine klinische Relevanz der Verbesserung um einen Punkt im PAC-QOL, die mit der Häufigkeit von Darmentleerungen positiv korrelierte (Dubois 2010). Marquis et al. empfehlen im Rahmen einer Validierungsstudie bereits eine Änderung um 0,5 Punkte im Gesamtscore auf Basis der Effektgröße als MCID (Marquis 2005).

Operationalisierung in der Studie COMPOSE 3

In der COMPOSE 3 Studie wurde die Veränderung des PAC-QOL-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert im Verlauf der Studiendauer (Woche 2, 12, 24, 36 und 52) untersucht. Ausgewertet wurden die Veränderungen mithilfe eines MMRM (mit den Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit als feste Effekte); die Auswertungen beziehen sich zum einen auf den Behandlungseffekt zu den einzelnen Zeitpunkten zum anderen auf den durchschnittlichen Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum. Analog zum Gesamtscore wurden die Scores der folgenden Domänen ausgewertet und für die Nutzenbewertung berücksichtigt:

- Physisches Unwohlsein Score
- Psychisches Unwohlsein Score
- Ängste und Sorgen Score
- Zufriedenheit Score

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird zusätzlich zur Analyse als stetiger Endpunkt eine Responder-Analyse dargestellt. Als Response-Kriterium wird die Änderung um 0,5 Punkte verwendet.

Sicherheit

Nebenwirkungen

Patientenrelevanz / Validität

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung des Sicherheitsprofils verpflichtend. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (Good Clinical Practice, International Council for Harmonisation E6) (EMA 2016) evaluiert. Der Endpunkt Sicherheit umfasst alle unerwünschten medizinischen Ereignisse, die bei einem Patienten unter der Behandlung auftreten (*Treatment Emergent Adverse Events*). Diese müssen nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen und schließen auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung dieses Endpunkts dient der Erfassung des gesamten Sicherheitsprofils. Somit beschreibt der Endpunkt Sicherheit wesentlich die Lebenswirklichkeit des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen.

Im vorliegenden Dossier werden die unerwünschten Ereignisse wie folgt operationalisiert:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
- Gesamtrate UE nach Schweregrad „mild“, „moderat“ und „schwer“
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
- Gesamtrate schwerer UE
- Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE, die zum Tod führen
- UE von besonderem Interesse: MACE
- UE von besonderem Interesse (MACE) nach Schweregrad „mild“, „moderat“ und „schwer“
- Häufige UE nach SOC und PT
- Häufige SUE nach SOC und PT
- Häufige schwere UE nach SOC und PT
- UE, die zum Therapieabbruch führen nach SOC und PT

Einbuße der analgetischen Wirkung / Opioid-Entzugssymptome

Für PAMORA empfiehlt die EMA das Auftreten von Opioid-Entzugssymptomen und die Auswirkungen auf Schmerzsymptomatik zu untersuchen (EMA 2015). Die Bewertung der Schmerzsymptomatik erfolgt anhand der NRS, das Auftreten von Opioid-Entzugssymptomen anhand des COWS und SOWS.

Das validierte COWS-Assessment beinhaltet 11 Fragen zu häufigen Zeichen und Symptomen eines Opioid-Entzugs und wird vom Patienten selbst ausgefüllt (Tompkins 2009). Bei einer Verschlechterung um 5 Punkte im Gesamtscore war ein zusätzlicher Fragebogen vom Arzt

auszufüllen. Die COMPOSE 3 Studie sah eine rein deskriptive Analyse der COWS vor. Für das vorliegende Dossier werden zusätzlich Ergebnisse einer MMRM Analyse präsentiert.

Das SOWS-Assessment ist ein validierter 16-Punkte-Fragebogen, der den Grad der Symptomatik eines potenziellen Opioid-Entzugs eines Patienten bewertet (Handelsman 1987). Der Fragebogen wird vom Probanden ca. 1 Stunde nach der Dosierung der Studienmedikation ausgefüllt. Das SOWS-Assessment besteht aus 16 Fragen zu häufigen Anzeichen und Symptomen des Opioid-Entzugs. Jede der 16 Fragen wird auf einer 5-Punkte Likert Skala bewertet (0 = überhaupt nicht; 1 = wenig; 2 = mäßig; 3 = ziemlich viel; 4 = extrem).

Die NRS misst die Intensität der Schmerzen. Der Patient beurteilt seine Schmerzen auf einer Skala von 0-10, wobei 0 für „keine Schmerzen“ und 10 für die schlimmsten Schmerzen steht. Die Bewertung und Interpretation sind wie folgt:

- keine Schmerzen
- 1-3 leichte Schmerzen
- 4-6 mittlere Schmerzen
- 7-10 starke Schmerzen

Alle 3 Instrumente (NRS, COWS und SOWS) bilden patientenberichtete Symptomatik ab und sind daher per se patientenrelevant.

Operationalisierung in der Studie COMPOSE 3

Im Rahmen der COMPOSE 3 Studie mussten die Patienten die Fragebögen zu jeder Studienvisite ausfüllen. Die Analyse erfolgte primär deskriptiv. Für das vorliegende Dossier wird zusätzlich eine Auswertung der Veränderung der Scorewerte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten mittels eines MMRM durchgeführt; die Auswertungen beziehen sich zum einen auf den Behandlungseffekt zu den einzelnen Zeitpunkten zum anderen auf den durchschnittlichen Behandlungseffekt über den gesamten Beobachtungszeitraum.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der eingeschlossenen Studie zu Naldemedin (COMPOSE 3) waren keine Sensitivitätsanalysen im Studienprotokoll vorgesehen. Im Zulassungsprozess nachgereichte Sensitivitätsanalysen zu einer alternativen Berechnungsmethode der BM (Tage mit fehlenden Tagebuch-Einträgen wurden als Tag ohne BM gewertet) zeigten die Robustheit der Ergebnisse der ursprünglichen Analyse (EMA 2018). Sofern Sensitivitätsanalysen für die Beurteilung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich der Variation methodischer Faktoren im Kontext der Nutzenbewertung als relevant erachtet werden, werden diese in Abschnitt 4.3 präsentiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Abweichende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden anhand von Interaktionstests bewertet. Hierfür wurde der subgruppenbildende Faktor und der entsprechende Interaktionsterm (Behandlung × Subgruppenfaktor) in das statistische Modell aufgenommen und untersucht. Ein p-Wert < 0,05 wurde als Beleg für unterschiedliche Effekte gewertet und die Ergebnisse wurden separat für die Subgruppen präsentiert und diskutiert. Falls kein Beleg für eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor gefunden wurde, wurde keine nach Subgruppen getrennte Analyse präsentiert.

Im Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) der COMPOSE 3 Studie war eine Subgruppenanalyse nach einem stabilen Behandlungsschema mit Laxantien (ja / nein) präspezifiziert:

Gemäß SAP sind „Patienten auf einem stabilen Laxantien Regime“ definiert als Patienten, die im Zeitraum von 28 Tagen vor der Screening-Periode bis zur letzten Dosis der Studienmedikation auf einem stabilen Behandlungsschema mit Laxantien waren; als stabil wurde gemäß SAP ein Behandlungsschema bezeichnet, wenn die Behandlung mindestens einmal pro Woche erfolgte.

Patienten nicht auf einem stabilen Laxantien Regime sind definiert als Patienten, die im Zeitraum von 28 Tagen vor der Screening-Periode bis zum Studienende keine Behandlung mit Laxantien hatten (mit Ausnahme von Notfall-Behandlung).

Subgruppenbetrachtungen nach stabilem Laxantien Regime waren für die Endpunkte Änderung der Häufigkeit der BM, Änderung der Symptomatik (PAC-SYM; Gesamtscore und

Einzeldomänen) und die Änderung der Lebensqualität (PAC-QOL; Gesamtscore und Einzeldomänen) vorgesehen. Auch wenn die stabile Laxantiengabe kein Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung war, sind die Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppenkategorien bzgl. demographischer und potentiell prognostischer Faktoren gut balanciert.

Darüber hinaus waren für die COMPOSE 3 Studie keine Subgruppenanalysen vorgesehen. Im vorliegenden Modul 4 werden die folgenden Subgruppen betrachtet.

- Alter (< 40; ≥ 40 bis < 65; ≥ 65 bis < 75; ≥ 75), Kategorisierung gemäß Angaben in den Baseline Charakteristika
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Schwere der Erkrankung / Symptomatik (nicht vorhanden, mild, moderat, schwer, sehr schwer), operationalisiert durch die Punktzahl im PAC-SYM
- Region (Nordamerika; Restliche Welt), Kategorisierung gemäß Angaben in den Baseline Charakteristika

Generell ist anzumerken, dass Subgruppenanalysen im Rahmen eines indirekten Vergleichs die Verfügbarkeit von Subgruppenresultaten in der Studie für die Vergleichstherapie voraussetzen. Für die Darstellung des medizinischen Nutzens sollen Subgruppenanalysen primär die Konsistenz der in der Gesamtpopulation beobachteten Resultate darlegen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die relevante Patientenpopulation wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet (Bucher 1997).

Folgende Voraussetzungen für indirekte Vergleiche waren zu prüfen:

- Homogenität der verwendeten Studien für eine Meta-Analyse der Naldemedin-Studien bzw. der Studien zur ZVT gegenüber dem Brückenkomparator, falls mehrere Studien verfügbar sind
- Ähnlichkeit der Studie zu Naldemedin und der ZVT bezüglich methodischer Aspekte
- Ähnlichkeit der Studie zu Naldemedin und der ZVT bezüglich medizinischer Aspekte

Nur dann, wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, entspricht ein indirekter Vergleich den Anforderungen des Methodenpapiers des IQWiG (IQWiG 2017) zum Nachweis eines Zusatznutzens.

Da nur jeweils eine Studie für Naldemedin (COMPOSE 3) und der ZVT (KODIAC-08) gegen den Brückenkomparator für den indirekten Vergleich herangezogen wurde und somit keine Metaanalysen durchgeführt wurden, ist die Prüfung der Homogenität für den adjustierten indirekten Vergleich nicht notwendig.

Als Brückenkomparator wurde eine Standardtherapie gewählt, die in der COMPOSE 3 Studie als Placebo mit Möglichkeit einer Begleittherapie mit Laxantien abgebildet war, in der Studie KODIAC-08 als Laxantientherapie nach Maßgabe des Prüfarztes im jeweiligen Prüfzentrum.

Eignung der Vergleichsarme als Brückenkomparator

Die für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien unterscheiden sich in ihrem Design. Während COMPOSE 3 eine Placebo-kontrollierte Studie ist, wird in der Studie KODIAC-08 Naloxegol in einem offenen Studiendesign mit einer Standardtherapie (usual care) verglichen. Ein indirekter Vergleich ist unter der Annahme möglich, dass die Vergleichsarme der beiden Studien hinreichend ähnlich sind und sich als Brückenkomparator eignen. Die Eignung der Vergleichsarme der COMPOSE 3 und KODIAC-08 als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich wurde anhand eines Vergleichs der im Studienverlauf verwendeten Laxantien-therapien überprüft. Darüber hinaus werden die Studienabbruchraten sowie die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse der Kontrollarme der Studien gegenübergestellt.

Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. über den gemeinsamen Brückenkomparator vorgenommen (Bucher 1997). Die dabei verwendeten Effektschätzer für Naldemedin und der ZVT entsprachen den a priori geplanten primären Analysen.

Formal wurde der indirekte Vergleich wie folgt durchgeführt:

ψ_{AL} bzw. ψ_{RL} bezeichnen den geschätzten Effekt (Mittelwertunterschied oder logarithmiertes Odds Ratio bzw. Relatives Risiko) zwischen Naldemedin und dem Brückenkomparator bzw. zwischen der ZVT und dem Brückenkomparator. Der Effekt für den Vergleich Naldemedin (A) vs. der ZVT (B) kann dann durch $\psi_{AB}=\psi_A - \psi_B$ geschätzt werden. Die zugehörige Varianz beträgt $\text{Var}(\psi_{AB})=\text{Var}(\psi_A) + \text{Var}(\psi_B)$, so dass ein $(1 - \alpha)$-Konfidenzintervall für ψ_{AB} dargestellt werden kann als $\psi_{AB} \mp z_{1-\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\psi_{AB})}$, wobei $z_{1-\alpha/2}$ das $(1-\alpha/2)$-Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet. Im Fall eines binären Endpunktes ergibt sich mit dieser Formel ein Konfidenzintervall für das log-Odds Ratio bzw. für das logarithmierte Relative Risiko, so dass die exp-Funktion auf die Konfidenzintervallgrenzen angewandt wird, um ein Konfidenzintervall für die Odds Ratio bzw. für das Relative Risiko zu erhalten.

Im Falle von binären Endpunkten kann eine beobachtete Häufigkeit innerhalb der Vierfeldertafel 0 sein. In derartigen Fällen werden den Häufigkeiten der Wert 1/2 hinzuaddiert, um Odds Ratios und Varianzen zu berechnen (siehe z.B. IQWiG Methodenpapier (IQWiG 2017)).

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Naldemedin und der ZVT für die Patientenpopulation vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Für die Berechnung des indirekten Vergleichs wurde die Software SAS Version 9.4 verwendet (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Der indirekte Vergleich wurde für alle Endpunkte durchgeführt, für die Ergebnisse sowohl für Naldemedin als auch für die ZVT vorlagen.

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt, da jeweils nur eine Studie vorlag.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit in Patienten mit OIC und nichttumorbedingtem Schmerz					
1314V9231 (COMPOSE 1, NCT01965158)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Naldemedin 200 µg, Placebo
1315V9232 (COMPOSE 2, NCT01993940)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Naldemedin 200 µg, Placebo
1326V9235 (COMPOSE 3, NCT01965652)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen 1. Datenschnitt: 24.06.2015 (für FDA, geplant) Finaler Datenschnitt: 29.02.2016	Naldemedin 200 µg + ST, Placebo + ST
1107V9221 (NCT01443403)	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Naldemedin 100 µg, Naldemedin 200 µg, Naldemedin 400 µg, Placebo
Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit in Patienten mit OIC und tumorbedingtem Schmerz					
1331V9236 (COMPOSE 4, JPRN-JapicCTI-132340)	ja	ja	abgeschlossen	2 Wochen	Naldemedin 200 µg, Placebo
1108V9222 (JPRN-JapicCTI-111510)	nein	ja	abgeschlossen	2 Wochen	Naldemedin 100 µg, Naldemedin 200 µg, Naldemedin 400 µg, Placebo

FDA: Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Agency); ggf.: gegebenenfalls; µg: Mikrogramm;
OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-1 repräsentiert den Studienstatus vom 16.03.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
1314V9231 (COMPOSE 1, NCT01965158)	Studiendauer (12 Wochen) liegt unter der geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
1315V9232 (COMPOSE 2, NCT01993940)	Studiendauer (12 Wochen) liegt unter der geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
1107V9221 (NCT01443403)	Studiendauer (4 Wochen) liegt unter der geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
1331V9236 (COMPOSE 4, JPRN-JapicCTI-132340)	Studiendauer (2 Wochen) liegt unter der geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
1108V9222 (JPRN-JapicCTI-111510)	Studiendauer (2 Wochen) liegt unter der geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

Bei den Studien COMPOSE 1, COMPOSE 2 und COMPOSE 4 handelt es sich um zulassungsbegründende Studien zu Naldemedin. Die Studien erfüllen alle im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung relevanten Anforderungen, sind jedoch aufgrund ihrer Behandlungsdauer von 12 bzw. 2 Wochen nicht geeignet für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Da die Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation, OIC) die Folge einer langfristigen Opioidbehandlung bei chronischen Schmerzen ist, wurde – wie im Abschnitt 4.2.2 beschrieben – die vom G-BA für chronische Erkrankungen geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen als Einschlusskriterium verwendet. Aus diesem Grund wurden ebenfalls die beiden RCT 1107V9221 und 1108V9222 aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

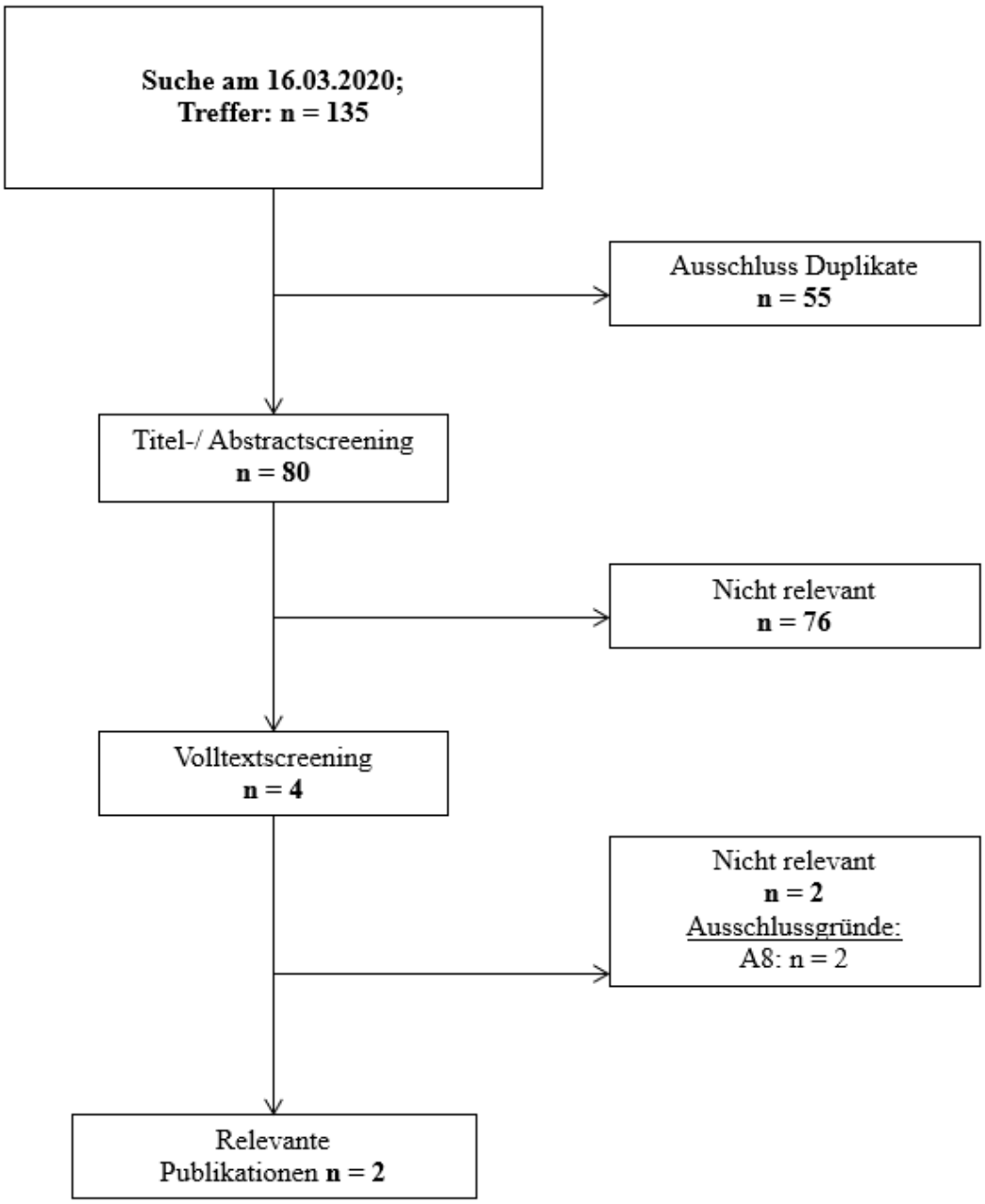


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 16.03.2020 ergab für das zu bewertende Arzneimittel insgesamt 135 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie dem Titel- und Abstractscreening gemäß der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 wurden 4 Treffer in das Volltextscreening eingeschlossen. Die beiden im Volltext als relevant betrachtenden Treffer waren einerseits eine Publikation zu COMPOSE 3 (Webster 2018) und andererseits ein Registereintrag zu COMPOSE 3 (ClinicalTrials.gov 2018).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
1326V9235 (COMPOSE 3)	clinicaltrials.gov: NCT01965652 (ClinicalTrials.gov 2018) WHO ICTRP: (WHO ICTRP 2018) EU CTR: 2013-002949-11 (EU-CTR 0000)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-3 repräsentiert den Studienstatus vom 16.03.2020. Es konnten keine relevanten Studien aus der Suche im Clinical Data Suchportal der EMA und im AMIS identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es konnten keine relevanten Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden. Die Information in Tabelle 4-4 repräsentiert den Studienstatus vom 16.03.2020.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
1326V9235 (COMPOSE 3)	ja	ja	nein	ja (Shionogi 2017)	ja clinicaltrials.gov NCT01965652 (ClinicalTrials.gov 2018) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2018) EU CTR 2013-002949-11 (EU-CTR 0000)	ja (Webster 2018)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Quellen: (ClinicalTrials.gov 2018; EU-CTR 0000; Shionogi 2017; Webster 2018; WHO ICTRP 2018)

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
1326V9235 (COMPOSE 3)	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel, Phase III	Erwachsene Patienten mit OIC in Folge einer Opioid-Behandlung von nichttumorbedingten Schmerzen	Naldemedin 200 µg + ST (n = 623) Placebo + ST (n = 623)	Screeningphase: 2 bis 4 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen Follow-Up-Phase: 2 Wochen 1. Datenschnitt: 24.06.2015 (für FDA, geplant) Finaler Datenschnitt: 29.02.2016	Europa (Belgien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Großbritannien, Polen, Schweden, Spanien, Ungarn) Nordamerika (Kanada, USA) Afrika / Asien-Pazifik (Australien, Südafrika) 09/2013 – 01/2016	Primärer Endpunkt: • UE Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: • SUE • UE, die zum Studienabbruch führen • MACE • COWS • SOWS • NRS • BM • PAC-SYM • PAC-QOL

BM: Darmentleerung (Bowel Movement); COWS: Clinical Opiate Withdrawal Scale; FDA: Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Agency); MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); µg: Mikrogramm; NRS: Numerische Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale); OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation); PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation – Symptoms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOWS: Subjective Opiate Withdrawal Scale; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2017)

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrolle
1326V9235 (COMPOSE 3)	Naldemedin 200 µg + ST, 1x täglich zur bevorzugten Uhrzeit	Placebo + ST, 1x täglich zur bevorzugten Uhrzeit
	Opioidtherapie Die Patienten mussten bei Studieneinschluss seit mindestens vier Wochen in einer stabilen Morphinäquivalenzdosis von ≥ 30 mg/Tag behandelt worden sein. *Laxantien-Vorbehandlung:* Patienten mussten mit mindestens einem Laxans zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation vorbehandelt sein. *Laxantien-Behandlung während der Screeningphase:* Patienten, die zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung routine- bzw. regelmäßig Laxantien anwendeten, war es erlaubt, das gleiche Behandlungsschema über die gesamte Studiendauer weiter anzuwenden. Das Abführmittel sollte weder zum Zeitpunkt der Screeningvisite noch während des Screeningphase geändert werden. Notfallmedikation war innerhalb der Screeningphase erlaubt, wenn ein Patient seit 72 Stunden keine Darmentleerung hatte. Patienten, die zur Screeningvisite keine Abführmittel einnahmen, war es erlaubt, ein Laxans anzuwenden, wenn sie dieses benötigten; die Einnahme war zu dokumentieren. *Laxantien-Behandlung während der Behandlungsphase:* Patienten sollten, wenn möglich, ihr Routineschema beibehalten. Anpassungen in der Dosierung (Erhöhung oder Verringerung) waren während der 52-wöchigen Behandlungsphase möglich, sollten allerdings dokumentiert werden. Die Anwendung von Laxantien sollte gemäß den länderspezifischen Richtlinien erfolgen. Patienten konnten sich an den Prüfarzt wenden, um weitere Empfehlungen zur Verwendung von Laxantien zu erhalten. *Notfallmedikation:* Anwendung eines Notfall-Laxans war möglich, falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen; als Notfall-Laxans sollte ein Laxans verwendet werden, das über das reguläre Laxantienschema des Patienten hinausgeht (wie z.B. Kochsalzeinlauf, Fleets®-Einlauf).	

µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien.)

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

COMPOSE 3		
	Naldemedin + ST (N = 621)	**Placebo + ST (N = 619)**
Demografische Charakteristika[a]		
Alter in Jahren (MW (SD))	53,4 (11,7)	52,7 (10,6)
Altersgruppe in Jahren (n (%))		
< 40	75 (12,1)	68 (11,0)
≥ 40 bis < 65	445 (71,7)	475 (76,7)
≥ 65	101 (16,3)	76 (12,3)
≥ 75	22 (3,5)	10 (1,6)
Geschlecht (n (%))		
Männlich	238 (38,3)	217 (35,1)
Weiblich	383 (61,7)	402 (64,9)
Körpergröße in cm (MW (SD))	168,8 (10,3)	168,9 (10,0)
Körpergewicht zur Baseline in kg (MW (SD))	90,5 (23,5)	90,0 (23,9)
Body Mass Index (BMI) in kg/m^2 (MW (SD))	31,7 (7,6)	31,5 (7,7)
BMI Kategorien in kg/m^2 (n (%))		
< 18,5	6 (1,0)	7 (1,1)
≥ 18,5 bis < 25	93 (15,0)	96 (15,5)
≥ 25 bis < 30	192 (30,9)	194 (31,3)
≥ 30	330 (53,1)	322 (52,0)
Herkunft (n (%))		
Nordamerika	534 (86,0)	539 (87,1)
Restliche Welt	87 (14,0)	80 (12,9)
Abstammung, (n (%))		
Indianisch- oder alaskastämmiger Amerikaner	2 (0,3)	7 (1,1)
Asiatisch	5 (0,8)	7 (1,1)
Schwarz oder afroamerikanisch	120 (19,3)	108 (17,4)
Hawaiianisch oder andere Abstammung von pazifischen Inseln	2 (0,3)	1 (0,2)
Weiß	492 (79,2)	496 (80,1)
Ethnische Gruppe (n (%))		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	47 (7,6)	42 (6,8)
Nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch	574 (92,4)	577 (93,2)
Krankheitsspezifische Charakteristika[a]		
Spontane Darmentleerungen (SBMs) pro Woche (MW (SD))	1,6 (0,7)	1,6 (0,6)

COMPOSE 3		
	Naldemedin + ST (N = 621)	**Placebo + ST (N = 619)**
Häufigkeit von SBMs pro Woche (n (%))		
< 1	73 (11,8)	64 (10,3)
≥ 1 bis < 2	304 (49,0)	288 (46,5)
≥ 2 bis < 3	237 (38,2)	262 (42,3)
≥ 3	7 (1,1)	5 (0,8)
Durchschnittliche Dauer der Opioidtherapie in Monaten (MW (SD))	62,6 (68,7)	57,0 (55,8)
Durchschnittliche Dauer der Opioidtherapie in Monaten, gruppiert (n (%))		
< 3	28 (4,5)	29 (4,7)
≥ 3 bis < 6	39 (6,3)	31 (5,0)
≥ 6 bis < 12	41 (6,6)	54 (8,7)
≥ 12	513 (82,6)	505 (81,6)
Durchschnittliche Tagesdosis der Opioidtherapie in mg (MW (SD))	123,0 (146,1)	121,2 (163,4)
Durchschnittliche Tagesdosis der Opioidtherapie in mg, gruppiert (n (%))		
< 30	10 (1,6)	11 (1,8)
≥ 30 bis ≤ 100	378 (60,9)	368 (59,5)
> 100 bis ≤ 200	131 (21,1)	149 (24,1)
> 200 bis ≤ 400	77 (12,4)	62 (10,0)
> 400	25 (4,0)	29 (4,7)
Stratifizierung nach Opioiddosis in mg (n (%))		
30 bis 100	396 (63,8)	392 (63,3)
> 100	225 (36,2)	227 (36,7)
Darmentleerungen (BM) pro Woche (n (%))	2,02 (1,0)	2,02 (0,9)
Häufigkeit von BMs pro Woche (n (%))		
< 1	12/621 (1,9)	24/620 (3,9)
≥ 1 bis < 2	261/621 (42,0)	237/620 (38,2)
≥ 2 bis < 3	288/621 (46,4)	295/620 (47,6)
≥ 3	60/621 (9,7)	64/620 (10,3)

a: Mit Ausnahme der Angaben zur Häufigkeit von BMs pro Woche zu Studienbeginn beziehen sich alle Angaben auf die Safety-Population, die alle randomisierten Patienten enthält, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

BM: Darmentleerung (Bowel Movement); BMI: Körpermaßindex (Body Mass Index); mg: Milligramm; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten; SBM: Spontane Darmentleerung (Spontaneous Bowel Movement); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2017)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

COMPOSE 3

Studiendesign

Bei der COMPOSE 3 Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, die in 195 Studienzentren in Nordamerika, Europa, Australien und Südafrika durchgeführt wurde. Der Behandlungszeitraum betrug 52 Wochen. Primäres Ziel der Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Naldemedin + Standardtherapie (ST) im Vergleich zu Placebo + ST bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) mit einer OIC in Folge einer Opioidtherapie zur Behandlung von nichttumorbedingten Schmerzen (≥ 1 Monat). Es wurden 1.246 Patienten in die Studie eingeschlossen und in einem Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsgruppen Naldemedin 200 µg + ST und Placebo + ST randomisiert. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen erfolgte mit Hilfe eines Interactive Web or Voice Response Systems (IxRS) stratifiziert nach Opioid Dosis (30–100 mg versus > 100 mg Morphinäquivalenzdosis).

Wenn Patienten Laxantien innerhalb der letzten 28 Tage vor dem Screening routine- bzw. regelmäßig eingenommen haben, sollte die Laxantieneinnahme während der Screeningperiode weitergeführt werden, um Änderungen im Schweregrad der OIC in dieser „Qualifizierungsphase“ zu vermeiden. Die Einnahme von Notfallmedikation war erlaubt und musste dokumentiert werden. Während der Behandlungsphase sollten die Patienten, wenn möglich, ihr Routineschema beibehalten. Eine Anpassung der Dosierung sowie die Verwendung von Notfallmedikation war möglich und musste dokumentiert werden.

Entsprechend ihrer Randomisierung mussten alle Patienten über einen Zeitraum von 52 Wochen täglich eine Dosis der Studienmedikation in Form einer Tablette einnehmen. Zur Wahrung des Doppelblindcharakters unterschieden sich Filmtabletten mit aktivem Wirkstoff (Naldemedin 200 µg) und Placebo nicht in Aussehen, Labeling und Verpackung.

Patientenrelevante Endpunkte

Das primäre Ziel der Studie war eine Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von Naldemedin. Als primärer Endpunkt wurde die zusammenfassende Bewertung von UEs definiert. Als sekundäre Endpunkte wurden der Effekt von Naldemedin auf die Sicherheit und Verträglichkeit, Lebensqualität, allgemeine Zufriedenheit, Schmerzintensität, OIC-Symptome, Laxantieneinnahme und Opioidentzugssymptome untersucht.

Patientencharakteristika

In der COMPOSE 3 Studie waren die Analysepopulationen wie folgt definiert: Die Intention-to-treat (ITT)-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Alle Wirksamkeitsanalysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt; Patienten wurden dabei gemäß ihrer Randomisierung analysiert. Insgesamt umfasst diese Population 1.241 Patienten; mit 621 Patienten im Naldemedinarm und 620 Patienten im Placeboarm.

Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten hatten. Für die Analyse wurden die Patienten der Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich eingenommen hatten; der Naldemedinarm der Safety-Population umfasst 621 Patienten, der Placeboarm 619 Patienten.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der beiden Behandlungsarme sind weitgehend ausgeglichen, wie in Tabelle 4-8 dargestellt. Der Großteil der Patienten befindet sich in beiden Behandlungsgruppen in der Altersgruppe von ≥ 40 bis < 65 Jahren (Naldemedin + ST: 71,7%; Placebo + ST: 76,7%). Das Durchschnittsalter liegt bei 53 Jahren (Naldemedin + ST: 53,4 Jahre; Placebo + ST: 52,7 Jahre). Beide Behandlungsarme weisen eine vergleichbare prozentuale Aufteilung von männlichen und weiblichen Patienten auf, wobei in beiden Gruppen mehr Frauen als Männer eingeschlossen wurden. Körpergröße, -gewicht und BMI waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Etwa 87% der Patienten in beiden Armen stammen aus Nordamerika, ca. 80% sind kaukasischer Abstammung sowie ca. 93% nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch.

Die durchschnittliche Anzahl spontaner Darmentleerungen (SBMs) pro Woche zu Baseline war in beiden Behandlungsgruppen gleich (Naldemedin + ST: 1,6 SBMs/Woche; Placebo + ST: 1,6 SBMs/Woche). Der Großteil der Patienten hatte ≥ 1 bis < 2 bzw. ≥ 2 bis < 3 SBMs pro Woche. Etwa 82% der Patienten beider Gruppen wurden mindestens 12 Monate mit Opioiden therapiert (Naldemedin + ST: 82,6%; Placebo + ST: 81,6%). Die durchschnittliche Dauer der Opioidtherapie betrug in der Naldemedin-Gruppe ca. 63 Monate und in der Placebo-Gruppe ca. 57 Monate. Die durchschnittliche Tagesdosis der Opioidtherapie war in der Naldemedin-Gruppe mit 123 mg vergleichbar mit der entsprechenden Dosis in der Vergleichsgruppe (121 mg). Rund 60% der Patienten in beiden Gruppen erhielten eine durchschnittliche Tagesdosis der Opioidtherapie (Morphinäquivalenzdosis) zwischen ≥ 30 bis 100 mg. Die durchschnittliche Anzahl der BMs pro Woche zu Baseline lag in beiden Gruppen bei etwa 2 BMs/Woche. Der Großteil der Patienten beider Gruppen hatte ≥ 1 bis < 2 bzw. ≥ 2 bis < 3 BMs pro Woche.

Datenschnitte

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich Auswertungen basierend auf dem finalen Datenschnitt (29. Februar 2016) berücksichtigt. Dieser Datenschnitt ist der umfassendere Datenschnitt und zugleich Basis der Zulassung durch die EMA. Für die Zulassung bei der FDA wurde ein früherer Datenschnitt (24. Juni 2015) durchgeführt. Die Resultate dieses „Core Period Data Set" sind im entsprechenden Studienbericht dargestellt (Shionogi 2016).

Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext

Bei COMPOSE 3 handelt es sich um eine Studie, die multizentrisch fast ausschließlich in westlichen Industrieländern in Nordamerika, Europa und Australien mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurde. Der Großteil der Studienpopulation (ca. 80%) ist dabei kaukasischer Abstammung („weiß"). Der Behandlungsalgorithmus und die Dosis der Studienmedikation im Naldemedinarm entsprachen den Vorgaben der für Deutschland relevanten Fachinformation von Naldemedin (Fachinformation Naldemedin 2020).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
COMPOSE 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COMPOSE 3

Bei der COMPOSE 3 Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die in Nordamerika, Europa, Australien und Südafrika durchgeführt wurde. Die Randomisierung erfolgte zentral mithilfe eines IxRS bei dem jedem Patienten eine spezifische Randomisierungsnummer zugewiesen wurde. Das

Studienteam hatte keinen Zugang zu der Randomisierungsliste. Die Behandlung erfolgte verblindet für Patienten und Prüfärzte. Eine Beeinflussung bezüglich der Studienergebnisse ist daher weder durch den Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß des ITT-Prinzips, da alle randomisierten Patienten ihrer Zuteilung entsprechend analysiert wurden. Zudem war die Zahl der Studienabbrecher, gemessen an der Dauer der Studie, relativ niedrig und in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. In den Studienunterlagen fanden sich keine Hinweise, die auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung hindeuten; im Studienbericht wurden alle in Protokoll bzw. SAP präspezifizierten Analysen berichtet und dargestellt. Auch lagen keine sonstigen Aspekte vor, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial hinweisen würden.

Insgesamt wird in der COMPOSE 3 Studie das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
COMPOSE 3	• Todesfälle[a]	• Änderung der Häufigkeit der BM (Steigerung um ≥ 1 BM pro Woche; MMRM Analyse) • Änderung im PAC-SYM (Reduktion um -0,6 Punkte im Gesamtscore und in Subdomänen; MMRM Analyse)	• Änderung im PAC-QOL (Reduktion um -0,5 Punkte im Gesamtscore und in Subdomänen; MMRM Analyse)	• UE • SUE • Schwere UE • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE, die zum Tod führen • MACE • SOWS • COWS • NRS

a: Todesfälle wurde im Rahmen der Erhebung der UE erfasst.

BM: Darmentleerung (Bowel Movement); COWS: Clinical Opiate Withdrawal Scale; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); NRS: Numerische Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale); PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation – Symptoms; SOWS: Subjective Opiate Withdrawal Scale; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2017)

Tabelle 4-11: Beobachtungsdauer (in Wochen) für alle betrachteten Endpunkte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Behandlungsarm	**Median**	**MW**	**Min**	**Max**	**Interquartilsabstand (unteres Quartil – oberes Quartil)**
COMPOSE 3					
BM[a]					
Naldemedin + ST	*Nicht verfügbar*				
Placebo + ST	*Nicht verfügbar*				
PAC-SYM[a]					
Naldemedin + ST	52,14	40,94	1,71	53,14	(35,86-52,14)
Placebo + ST	52,14	40,39	1,71	53,14	(24,86-52,14)
PAC-QOL[a]					
Naldemedin + ST	52,14	40,94	1,71	53,14	(35,86-52,14)
Placebo + ST	52,14	40,42	1,71	53,14	(24,86-52,14)
Sicherheit und Verträglichkeit[b]					
Naldemedin + ST	52	41,16	0,14	55,57	*Nicht verfügbar*
Placebo + ST	52	41,27	0,14	55,86	*Nicht verfügbar*
SOWS[c]					
Naldemedin + ST	12,14	11,20	0,14	52,86	(11,86-12,14)
Placebo + ST	12,14	10,90	0,71	53,14	(11,71-12,14)
COWS[c]					
Naldemedin + ST	12,14	8,96	0,14	52,86	(1,29-12,14)
Placebo + ST	12,14	8,93	0,14	53,00	(1,29-12,14)
NRS[c]					
Naldemedin + ST	52,14	40,56	1,00	53,14	(25,00-52,14)
Placebo + ST	52,07	40,30	0,71	53,14	(24,57-52,14)

a: Alle Daten beziehen sich auf die Patienten in der ITT-Population mit einem Baseline-Wert.

b: Alle Daten beziehen sich auf die Patienten in der Safety-Population; berichtet ist hier die Dauer der Studienmedikation, die – gemäß Studienprotokoll – der maßgebliche Zeitraum für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen war (Erfassung zwischen der ersten Dosis und 14 Tagen nach der letzten Dosis).

c: Alle Daten beziehen sich auf die Patienten in der Safety-Population mit einem Baseline-Wert.

Max: Maximal; Min: Minimal; MW: Mittelwert; PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation – Symptoms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Die medianen Beobachtungsdauern unterscheiden sich bei keinem der betrachteten Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen. Dementsprechend sind keine zusätzlichen Analysen unter Einbeziehung der jeweiligen Beobachtungsdauern erforderlich.

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Häufigkeit der Darmentleerung (BM) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunktes BM

Studie	Operationalisierung
COMPOSE 3	Die Häufigkeit von Darmentleerungen (BM) wurde mithilfe des Bowel-Habit-Diarys erfasst. Die Patienten sollten für die Woche vor ausgewählten Visiten die Häufigkeit der BM angeben. **Analyse** Für den Endpunkt Häufigkeit der BM werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt: Hauptanalyse • Anteil der BM Responder definiert als Patient mit ≥ 1 zusätzlichem BM pro Woche (verglichen zum Ausgangswert) auf Basis der ITT-Population. Fehlende Werte wurden mittels Non-Response Imputation ergänzt. Ergänzende Analyse • Mittlere Änderung der Häufigkeit der BM pro Woche über den gesamten Studienverlauf und zur Woche 12, 24, 36 und 52 jeweils verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM auf Basis der ITT-Population mit einem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert (N = 586 im Naldemedinarm und N = 584 im Placeboarm). Der Anteil der BM Responder wird für jeden Behandlungsarm mit dem korrespondierenden 95%-KI dargestellt. Der Vergleich zwischen beiden Gruppen erfolgt anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Tests. Als Effektschätzer werden das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) jeweils mit dem korrespondierenden 95%-KI dargestellt. Aus den MMRM-Analysen werden für den gesamten Studienverlauf und die untersuchten Zeitpunkte die Mittelwertdifferenzen zusammen mit den entsprechenden 95%-KI berichtet. Das Modell umfasst Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit als feste Effekte und Opioid Stratum als Kovariate. Die verwendete Kovarianz-Matrix wurde als unstrukturiert angenommen.
BM: Darmentleerung (Bowel Movement); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt BM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMPOSE 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COMPOSE 3

Durch die doppelte Verblindung (Patient und behandelnder Arzt) ist eine Beeinflussung des Ergebnisses, die durch die Kenntnis der Behandlungsgruppe bewusst oder unbewusst möglich wäre, nicht zu erwarten. Die Auswertungen erfolgten gemäß des ITT-Prinzips; sie schließen alle randomisierten Patienten ein und analysieren diese entsprechend ihrer Randomisierung. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt BM als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Häufigkeit der Darmentleerung (BM) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-14: Ergebnisse der Responderanalyse für den Endpunkt BM (Steigerung um ≥ 1 BM pro Woche) zu Woche 52 aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Behandlungsarm	**N**	**n mit Response**	**% mit Response**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Anteil der Patienten mit ≥ 1 zusätzlichen BM pro Woche							
Naldemedin + ST	621	343	55,23	1,28 [1,15; 1,44]	1,63 [1,30; 2,04]	0,12 [0,07; 0,18]	< 0,0001
Placebo + ST	620	267	43,06				

Alle Analysen basieren auf der ITT-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman

c: Pearson's Chi^2-Test

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Response-Imputation.

BM: Darmentleerung (Bowel Movement); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

In der COMPOSE 3 Studie lag in der Hauptanalyse hinsichtlich des Endpunktes Darmentleerung der Anteil der Responder im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 55,23% und im Behandlungsarm Placebo + ST bei 43,06%. Das RR beträgt 1,28 [95%-KI: 1,15; 1,44]. Der Vorteil von Naldemedin + ST ist sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant (p-Wert für das RR < 0,0001).

Die Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt Häufigkeit der BM zeigen die Änderungen in der Symptomatik und sind in Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 zusammengefasst.

Tabelle 4-15: Ergebnisse der ergänzenden MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für den Endpunkt Häufigkeit der BM aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N**	**MW (SD)**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[a]**	**LS-Mean Differenz der Änderungen gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
BM					
Baseline					
Naldemedin + ST	519[b]	2,01 (0,82)	NA	NA	NA
Placebo + ST	520[b]	2,03 (0,94)	NA		
Bis zu Woche 52					
Naldemedin + ST	519[c]	5,95 (3,27)	3,90 (0,10)	1,11 [0,84; 1,38] < 0,0001	0,50 [0,38; 0,62]
Placebo + ST	520[c]	4,87 (2,89)	2,79 (0,10)		

Alle Analysen basieren auf der ITT-Population.

a: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

b: Anzahl der Patienten mit beobachteten Werten zu Baseline.

c: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse.

BM: Darmentleerung (Bowel Movement); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Methode der kleinsten Quadrate (Least Square-Mean); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NA: Nicht anwendbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Bei der ergänzenden Analyse der mittleren Änderung der Häufigkeit der BM gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zeigte sich anhand des durchschnittlichen Behandlungseffekts über den Studienverlauf ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST. Der beobachtete Unterschied ist als klinisch relevant zu bewerten, da das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag. Damit bestätigt die ergänzende Analyse den relevanten und signifikanten Vorteil zugunsten von Naldemedin + ST, der sich in der Responderanalyse gezeigt hat.

Tabelle 4-16: Ergebnisse der ergänzenden MMRM-Analyse zu jeder Visite für den Endpunkt Häufigkeit der BM aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
BM					
Baseline					
Naldemedin + ST	519	2,01 (0,82)	NA	NA	NA
Placebo + ST	520	2,03 (0,94)	NA		
Woche 12 (Visite 6)					
Naldemedin + ST	491	5,78 (3,82)	3,73 (0,14)	1,23 [0,84; 1,61] < 0,0001	0,39 [0,27; 0,52]
Placebo + ST	489	4,59 (3,27)	2,51 (0,14)		
Woche 24 (Visite 8)					
Naldemedin + ST	416	5,76 (3,71)	3,77 (0,15)	0,95 [0,53; 1,36] < 0,0001	0,31 [0,17; 0,44]
Placebo + ST	418	4,9 (3,31)	2,82 (0,15)		
Woche 36 (Visite 10)					
Naldemedin + ST	368	5,89 (3,60)	3,89 (0,16)	0,94 [0,51; 1,37] < 0,0001	0,31 [0,16; 0,45]
Placebo + ST	389	5,05 (3,46)	2,95 (0,15)		
Woche 52 (Visite 13)					
Naldemedin + ST	357	5,91 (3,31)	3,93 (0,16)	0,96 [0,52; 1,41] < 0,0001	0,32 [0,17; 0,47]
Placebo + ST	344	4,95 (3,78)	2,97 (0,16)		

Alle Analysen basieren auf der ITT-Population.

In die MMRM-Analyse wurden alle randomisierten Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert eingeschlossen (N = 519 im Naldemedinarm und N = 520 im Placeboarm).

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

BM: Darmentleerung (Bowel Movement); ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Methode der kleinsten Quadrate (Least Square-Mean); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; N*: Anzahl der beobachteten Patienten zu der Visite; NA: Nicht anwendbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Bei der ergänzenden Analyse der mittleren Änderungen der Häufigkeit der BM gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte zu jedem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Damit bestätigt die ergänzende Analyse den relevanten und signifikanten Vorteil zugunsten von Naldemedin + ST, der sich in der Responderanalyse gezeigt hat.

Die Verlaufsdarstellung für den Endpunkt Häufigkeit der BM ist der folgenden Abbildung 4-2 zu entnehmen.

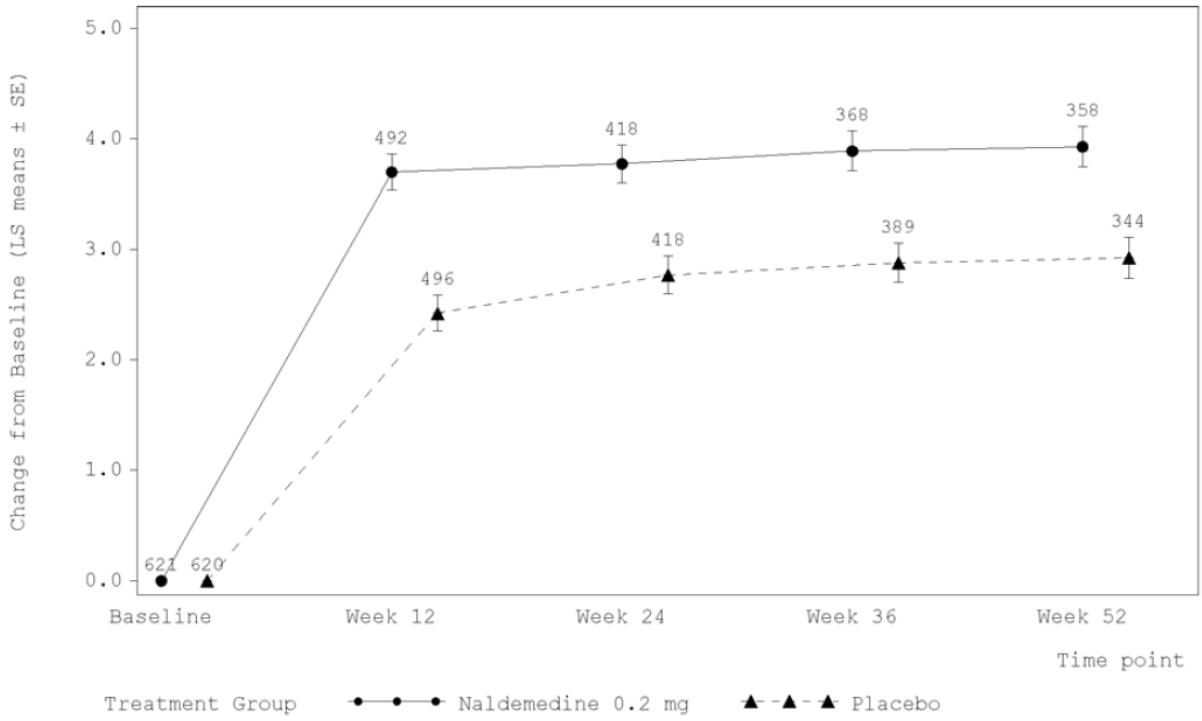


Abbildung 4-2: Änderung in der Häufigkeit der BM von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes PAC-SYM

Studie	Operationalisierung
COMPOSE 3	Der PAC-SYM ist ein Fragebogen zur Erfassung spezifischer Symptome von Patienten mit Obstipation. Mithilfe 12 verschiedener Items, die auf drei Subskalen aufgeteilt sind, beantwortet der Patient Fragen zu obstipationsspezifischen Symptomen und zum Schweregrad bzw. Ausmaß der Obstipation. Die Subskalen umfassen folgende Domänen: • Abdominal • Rektal • Stuhl Der Fragebogen wurde zu Woche 2, 12, 24, 36 und 52 eingesetzt. Betrachtet wurden jeweils die Änderungen gegenüber dem Ausgangswert. **Analyse** Für den Endpunkt PAC-SYM werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt: Hauptanalyse • Anteil der Responder, definiert als Patient mit einer Verbesserung um mindestens -0,6 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala im PAC-SYM Gesamtscore • Anteil der Responder, definiert als Patient mit einer Verbesserung um mindestens -0,6 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-SYM Abdominaldomäne • Anteil der Responder, definiert als Patient mit einer Verbesserung um mindestens -0,6 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-SYM Rektaldomäne

Studie	Operationalisierung
	• Anteil der Responder, definiert als Patient mit einer Verbesserung um mindestens -0,6 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-SYM Stuhldomäne Ergänzende Analyse • Mittlere Änderung in der Punktzahl auf der 0 – 4 Punkteskala im PAC-SYM Gesamtscore über den gesamten Studienverlauf und zu Woche 2, 12, 24, 36 und 52 jeweils verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM • Mittlere Änderung in der Punktzahl auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-SYM Abdominaldomäne über den gesamten Studienverlauf und zu Woche 2, 12, 24, 36 und 52 jeweils verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM • Mittlere Änderung in der Punktzahl auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-SYM Rektaldomäne über den gesamten Studienverlauf und zu Woche 2, 12, 24, 36 und 52 jeweils verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM • Mittlere Änderung in der Punktzahl auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-SYM Stuhldomäne über den gesamten Studienverlauf und zu Woche 2, 12, 24, 36 und 52 jeweils verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM In der Responderanalyse werden fehlende Werte mittels Non-Response Imputation ergänzt. Die MMRM-Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population mit einem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert (N = 586 im Naldemedinarm und N = 584 im Placeboarm). Für die Responderanalysen zum PAC-SYM werden die Anteile der Responder in den Behandlungsarmen sowie das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) mit den korrespondierenden 95%-KI dargestellt. Der Gruppenvergleich erfolgt anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Tests. Aus den MMRM-Analysen werden für den gesamten Studienverlauf und die untersuchten Zeitpunkte die Mittelwertdifferenzen zusammen mit den entsprechenden 95% KI berichtet. Das Modell umfasst Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit als feste Effekte und Opioid Stratum als Kovariate. Die verwendete Kovarianz-Matrix wurde als unstrukturiert angenommen.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation); OR: Odds Ratio; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation – Symptoms; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMPOSE 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Durch die doppelte Verblindung (Patient und behandelnder Arzt) ist eine Beeinflussung des Ergebnisses, die durch die Kenntnis der Behandlungsgruppe bewusst oder unbewusst möglich wäre, nicht zu erwarten. Die Auswertungen erfolgten gemäß des ITT-Prinzips; sie schließen alle randomisierten Patienten ein und analysieren diese entsprechend ihrer Randomisierung. Die Rücklaufquote wird zu allen Zeitpunkten bis Woche 52 als adäquat betrachtet (vgl. Tabelle 4-19), auch die Beobachtungsdauern sind in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (vgl. Tabelle 4-11). In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PAC-SYM als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-19: Rücklaufquote für die Analyse des Fragebogens PAC-SYM für RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt Behandlungsarm	Anteil der Patienten basierend auf der ITT-Population			Anteil der Patienten basierend auf den tatsächlich beobachteten Fällen		
	n	N	%	n	N*	%
PAC-SYM						
Baseline						
Gesamt	1229	1241	99,03	1229	1241	99,03
Naldemedin + ST	617	621	99,36	617	621	99,36
Placebo + ST	612	620	98,71	612	620	98,71

Endpunkt Zeitpunkt Behandlungsarm	**Anteil der Patienten basierend auf der ITT-Population**			**Anteil der Patienten basierend auf den tatsächlich beobachteten Fällen**		
	n	**N**	**%**	**n**	**N***	**%**
Woche 2						
Gesamt	1112	1241	89,61	1112	1218	91,3
Naldemedin + ST	557	621	89,69	557	603	92,37
Placebo + ST	555	620	89,52	555	615	90,24
Woche 12						
Gesamt	945	1241	76,15	945	1120	84,38
Naldemedin + ST	480	621	77,29	480	563	85,26
Placebo + ST	465	620	75	465	557	83,48
Woche 24						
Gesamt	929	1241	74,86	929	1029	90,28
Naldemedin + ST	463	621	74,56	463	517	89,56
Placebo + ST	466	620	75,16	466	512	91,02
Woche 36						
Gesamt	829	1241	66,8	829	947	87,54
Naldemedin + ST	416	621	66,99	416	475	87,58
Placebo + ST	413	620	66,61	413	472	87,5
Woche 52						
Gesamt	769	1241	61,97	769	851	90,36
Naldemedin + ST	389	621	62,64	389	425	91,53
Placebo + ST	380	620	61,29	380	426	89,2

ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten mit beantwortetem Fragebogen; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; N*: Anzahl der beobachten Fälle; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation – Symptoms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)
Quelle: (Shionogi 2019)

Die Rücklaufquoten des PAC-SYM Fragebogens werden zu allen Zeitpunkten als adäquat betrachtet. Basierend auf der ITT-Population lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bis zu Woche 24 bei ungefähr 75% und sind damit bewertbar. Basierend auf den zu den jeweiligen Visiten noch in der Studie befindlichen Patienten lag die Rücklaufquote durchgängig bei über 80%.

Die Ergebnisse der Responderanalysen zum PAC-SYM sind in Tabelle 4-20 zusammengefasst.

Tabelle 4-20: Ergebnisse der Responderanalyse für den Endpunkt PAC-SYM (Verbesserung um -0,6 Punkte) zu Woche 52 aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Behandlungsarm	**N**	**n mit Response**	**% mit Response**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens -0,6 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala im PAC-SYM Gesamtscore erreichen							
Naldemedin + ST	621	420	67,63	1,18 [1,08; 1,29]	1,56 [1,24; 1,97]	0,10 [0,05; 0,16]	0,0002
Placebo + ST	620	355	57,26				
Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens -0,6 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-SYM Abdominaldomäne erreichen							
Naldemedin + ST	621	384	61,84	1,13 [1,03; 1,24]	1,33 [1,06; 1,67]	0,07 [0,02; 0,12]	0,0146
Placebo + ST	620	340	54,84				
Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens -0,6 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-SYM Rektaldomäne erreichen							
Naldemedin + ST	621	394	63,45	1,10 [1,00; 1,20]	1,26 [1,00; 1,59]	0,06 [0; 0,11]	0,0523
Placebo + ST	620	359	57,90				
Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens -0,6 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-SYM Stuhldomäne erreichen							
Naldemedin + ST	621	445	71,66	1,19 [1,10; 1,29]	1,67 [1,32; 2,12]	0,11 [0,06; 0,17]	< 0,0001
Placebo + ST	620	373	60,16				

Alle Analysen basieren auf der ITT-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman

c: Pearson's Chi^2-Test

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Response Imputation.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation – Symptoms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

PAC-SYM Gesamtscore

Zu Woche 52 lag der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung im PAC-SYM Gesamtscore im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 67,63% und im Behandlungsarm Placebo + ST bei 57,26%. Das RR beträgt 1,18 [95%-KI: 1,08; 1,29]. Der Vorteil von Naldemedin ist statistisch signifikant (p = 0,0002).

PAC-SYM Abdominaldomäne

Zu Woche 52 lag der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung in der PAC-SYM Abdominaldomäne im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 61,84% und im Behandlungsarm Placebo + ST bei 54,84%. Das RR beträgt 1,13 [95%-KI: 1,03; 1,24]. Der Vorteil von Naldemedin ist statistisch signifikant (p = 0,0146).

PAC-SYM Rektaldomäne

Zu Woche 52 lag der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung in der PAC-SYM Rektaldomäne im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 63,45% und im Behandlungsarm Placebo + ST bei 57,90%. Das RR beträgt 1,10 [95%-KI: 1,00; 1,20]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant (p = 0,0523).

PAC-SYM Stuhldomäne

Zu Woche 52 lag der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung in der PAC-SYM Stuhldomäne im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 71,66% und im Behandlungsarm Placebo + ST bei 60,16%. Das RR beträgt 1,19 [95%-KI: 1,10; 1,29]. Der Vorteil von Naldemedin ist statistisch signifikant (p < 0,0001).

Die Ergebnisse der MMRM-Analysen für den Endpunkt PAC-SYM zeigen die Änderungen in der Symptomatik und sind in Tabelle 4-21 und Tabelle 4-22 zusammengefasst.

Tabelle 4-21: Ergebnisse der ergänzenden MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für den Endpunkt PAC-SYM aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N**	**MW (SD)**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[a]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
PAC-SYM Gesamtscore					
Baseline					
Naldemedin + ST	617[b]	2,07 (0,78)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612[b]	2,08 (0,83)	NA		
Bis zu Woche 52					
Naldemedin + ST	586[c]	0,90 (0,68)	-1,17 (0,02)	-0,3 [-0,36; -0,23] < 0,0001	-0,52 [-0,64; -0,40]
Placebo + ST	584[c]	1,21 (0,78)	-0,87 (0,02)		
PAC-SYM Abdominaldomäne					
Baseline					
Naldemedin + ST	617[b]	1,95 (0,87)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612[b]	1,95 (0,91)	NA		
Bis zu Woche 52					
Naldemedin + ST	586[c]	0,95 (0,72)	-1,00 [0,03]	-0,19 [-0,26; -0,12] < 0,0001	-0,31 [-0,42; -0,19]
Placebo + ST	584[c]	1,13 (0,77)	-0,81 [0,03]		
PAC-SYM Rektaldomäne					
Baseline					
Naldemedin + ST	617[b]	1,59 (1,01)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612[b]	1,67 (1,07)	NA		
Bis zu Woche 52					
Naldemedin + ST	586[c]	0,58 (0,69)	-1,02 (0,03)	-0,22 [-0,29; -0,14] < 0,0001	-0,33 [-0,45; -0,22]
Placebo + ST	584[c]	0,87 (0,81)	-0,8 (0,03)		

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N**	**MW (SD)**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[a]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
PAC-SYM Stuhldomäne					
Baseline					
Naldemedin + ST	617[b]	2,45 (0,91)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612[b]	2,44 (0,93)	NA		
Bis zu Woche 52					
Naldemedin + ST	586[c]	1,06 (0,81)	-1,39 (0,03)	-0,44 [-0,52; -0,36] < 0,0001	-0,63 [-0,74; -0,51]
Placebo + ST	584[c]	1,48 (0,93)	-0,95 (0,03)		

Alle Analysen basieren auf der ITT-Population.

a: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

b: Anzahl der Patienten mit beobachteten Werten zu Baseline.

c: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Methode der kleinsten Quadrate (Least Square-Mean); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NA: Nicht anwendbar; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation – Symptoms; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

PAC-SYM Gesamtscore

Bei der Analyse der mittleren Änderung des PAC-SYM Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zeigte sich für den durchschnittlichen Behandlungseffekt über den gesamten Studienverlauf ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabilen Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Der beobachtete Unterschied ist als klinisch relevant zu bewerten, da das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

PAC-SYM Abdominaldomäne

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl in der PAC-SYM Abdominaldomäne gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte anhand des durchschnittlichen Behandlungseffekts über den gesamten Studienverlauf ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden.

PAC-SYM Rektaldomäne

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl in der PAC-SYM Rektaldomäne gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte anhand des durchschnittlichen Behandlungseffekts über den gesamten Studienverlauf ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Der beobachtete Unterschied ist als klinisch relevant zu bewerten, da das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

PAC-SYM Stuhldomäne

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl in der PAC-SYM Stuhldomäne gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte anhand des durchschnittlichen Behandlungseffekts über den gesamten Studienverlauf ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Der beobachtete Unterschied ist als klinisch relevant zu bewerten, da das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

Tabelle 4-22: Ergebnisse der ergänzenden MMRM-Analyse zu jeder Visite für den Endpunkt PAC-SYM aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges’g [95%-KI]**
PAC-SYM Gesamtscore					
Baseline					
Naldemedin + ST	617	2,07 (0,78)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612	2,08 (0,83)	NA		
Woche 2 (Visite 4)					
Naldemedin + ST	557	0,91 (0,74)	-1,15 (0,03)	-0,35 [-0,44; -0,26] < 0,0001	-0,46 [-0,58; -0,34]
Placebo + ST	555	1,25 (0,82)	-0,81 (0,03)		
Woche 12 (Visite 6)					
Naldemedin + ST	480	0,95 (0,77)	-1,11 (0,03)	-0,25 [-0,35; -0,16] < 0,0001	-0,34 [-0,47; -0,22]
Placebo + ST	465	1,18 (0,82)	-0,86 (0,03)		
Woche 24 (Visite 8)					
Naldemedin + ST	463	0,9 (0,77)	-1,16 (0,03)	-0,28 [-0,38; -0,19] < 0,0001	-0,39 [-0,52; -0,26]
Placebo + ST	466	1,18 (0,86)	-0,88 (0,03)		

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
Woche 36 (Visite 10)					
Naldemedin + ST	416	0,81 (0,75)	-1,21 (0,04)	-0,36 [-0,45; -0,26] < 0,0001	-0,49 [-0,63; -0,36]
Placebo + ST	413	1,18 (0,86)	-0,86 (0,04)		
Woche 52 (Visite 13)					
Naldemedin + ST	389	0,83 (0,8)	-1,23 (0,04)	-0,25 [-0,35; -0,15] < 0,0001	-0,35 [-0,5; -0,21]
Placebo + ST	380	1,07 (0,88)	-0,98 (0,04)		
PAC-SYM Abdominaldomäne					
Baseline					
Naldemedin + ST	617	1,95 (0,87)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612	1,95 (0,91)	NA		
Woche 2 (Visite 4)					
Naldemedin + ST	557	0,95 (0,79)	-0,99 (0,03)	-0,21 [-0,3; -0,11] < 0,0001	-0,25 [-0,37; -0,13]
Placebo + ST	555	1,15 (0,83)	-0,79 (0,03)		
Woche 12 (Visite 6)					
Naldemedin + ST	480	1,02 (0,88)	-0,93 (0,04)	-0,14 [-0,25; -0,04] 0,0055	-0,18 [-0,31; -0,05]
Placebo + ST	465	1,12 (0,85)	-0,78 (0,04)		
Woche 24 (Visite 8)					
Naldemedin + ST	463	0,96 (0,88)	-0,99 (0,04)	-0,18 [-0,28; -0,08] 0,0007	-0,22 [-0,35; -0,09]
Placebo + ST	466	1,11 (0,89)	-0,82 (0,04)		
Woche 36 (Visite 10)					
Naldemedin + ST	416	0,86 (0,8)	-1,06 (0,04)	-0,28 [-0,39; -0,17] < 0,0001	-0,36 [-0,5; -0,22]
Placebo + ST	413	1,13 (0,88)	-0,78 (0,04)		
Woche 52 (Visite 13)					
Naldemedin + ST	389	0,85 (0,86)	-1,08 (0,04)	-0,15 [-0,26; -0,04] 0,0062	-0,2 [-0,34; -0,06]
Placebo + ST	380	0,98 (0,84)	-0,93 (0,04)		
PAC-SYM Rektaldomäne					
Baseline					
Naldemedin + ST	617	1,59 (1,01)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612	1,67 (1,07)	NA		

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
Woche 2 (Visite 4)					
Naldemedin + ST	557	0,58 (0,76)	-1 (0,04)	-0,26 [-0,36; -0,15] < 0,0001	-0,3 [-0,41; -0,18]
Placebo + ST	555	0,89 (0,91)	-0,75 (0,04)		
Woche 12 (Visite 6)					
Naldemedin + ST	480	0,61 (0,81)	-0,96 (0,04)	-0,17 [-0,27; -0,06] 0,0024	-0,2 [-0,33; -0,07]
Placebo + ST	465	0,82 (0,91)	-0,8 (0,04)		
Woche 24 (Visite 8)					
Naldemedin + ST	463	0,57 (0,78)	-1,03 (0,04)	-0,23 [-0,33; -0,12] < 0,0001	-0,27 [-0,4; -0,14]
Placebo + ST	466	0,83 (0,91)	-0,8 (0,04)		
Woche 36 (Visite 10)					
Naldemedin + ST	416	0,54 (0,78)	-1,02 (0,04)	-0,25 [-0,36; -0,14] < 0,0001	-0,3 [-0,44; -0,17]
Placebo + ST	413	0,84 (0,92)	-0,77 (0,04)		
Woche 52 (Visite 13)					
Naldemedin + ST	389	0,55 (0,83)	-1,04 (0,04)	-0,16 [-0,27; -0,05] 0,0062	-0,2 [-0,34; -0,06]
Placebo + ST	380	0,75 (0,92)	-0,88 (0,04)		
PAC-SYM Stuhldomäne					
Baseline					
Naldemedin + ST	617	2,45 (0,91)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612	2,44 (0,93)	NA		
Woche 2 (Visite 4)					
Naldemedin + ST	557	1,06 (0,94)	-1,37 (0,04)	-0,52 [-0,63; -0,41] < 0,0001	-0,55 [-0,67; -0,43]
Placebo + ST	555	1,56 (1,03)	-0,86 (0,04)		
Woche 12 (Visite 6)					
Naldemedin + ST	480	1,09 (0,91)	-1,35 (0,04)	-0,39 [-0,51; -0,28] < 0,0001	-0,43 [-0,56; -0,3]
Placebo + ST	465	1,44 (1)	-0,95 (0,04)		
Woche 24 (Visite 8)					
Naldemedin + ST	463	1,06 (0,91)	-1,38 (0,04)	-0,41 [-0,52; -0,29] < 0,0001	-0,45 [-0,58; -0,32]
Placebo + ST	466	1,45 (1,05)	-0,98 (0,04)		

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
Woche 36 (Visite 10)					
Naldemedin + ST	416	0,94 (0,89)	-1,45 (0,04)	-0,48 [-0,6; -0,36] < 0,0001	-0,54 [-0,68; -0,4]
Placebo + ST	413	1,42 (1,05)	-0,97 (0,04)		
Woche 52 (Visite 13)					
Naldemedin + ST	389	0,97 (0,93)	-1,46 (0,04)	-0,39 [-0,51; -0,26] < 0,0001	-0,44 [-0,58; -0,3]
Placebo + ST	380	1,33 (1,09)	-1,08 (0,04)		

Alle Analysen basieren auf der ITT-Population.

In die MMRM-Analyse wurden alle randomisierten Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert eingeschlossen (N = 586 im Naldemedinarm und N = 584 im Placeboarm).

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Methode der kleinsten Quadrate (Least Square-Mean); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; N*: Anzahl der beobachteten Patienten zu der Visite; NA: Nicht anwendbar; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation – Symptoms; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

PAC-SYM Gesamtscore

Bei der Analyse der mittleren Änderung des PAC-SYM Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte zu jedem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Die beobachteten Unterschiede sind zu jedem der beobachteten Zeitpunkte als klinisch relevant zu bewerten, da jeweils das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

PAC-SYM Abdominaldomäne

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl in der PAC-SYM Abdominaldomäne gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte zu jedem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Mit Ausnahme der Visite zu Woche 36, wo das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag, blieb die klinische Relevanz der beobachteten Unterschiede gemäß dem IQWiG-Methodenpapier fraglich.

PAC-SYM Rektaldomäne

Bei der Analyse der mittleren Änderungen der Punktzahl in der PAC-SYM Rektaldomäne gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte zu jedem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden.

PAC-SYM Stuhldomäne

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl in der PAC-SYM Abdominaldomäne gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte zu jedem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Die beobachteten Unterschiede sind zu jedem der beobachteten Zeitpunkte als klinisch relevant zu bewerten, da jeweils das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

Die Verlaufsdarstellung der mittleren Änderungen im PAC-SYM Gesamtscore, PAC-SYM Abdominaldomäne, der PAC-SYM Rektaldomäne und der PAC-SYM Stuhldomäne ist den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-3, Abbildung 4-4, Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6) zu entnehmen. Die mittleren Änderungen zu den dargestellten Visiten entsprechen den Änderungen zu Woche 2, Woche 12, Woche 24, Woche 36 und Woche 52 nach Randomisierung und zeigen den stabilen Effekt von Naldemedin über die Zeit der Studie COMPOSE 3.

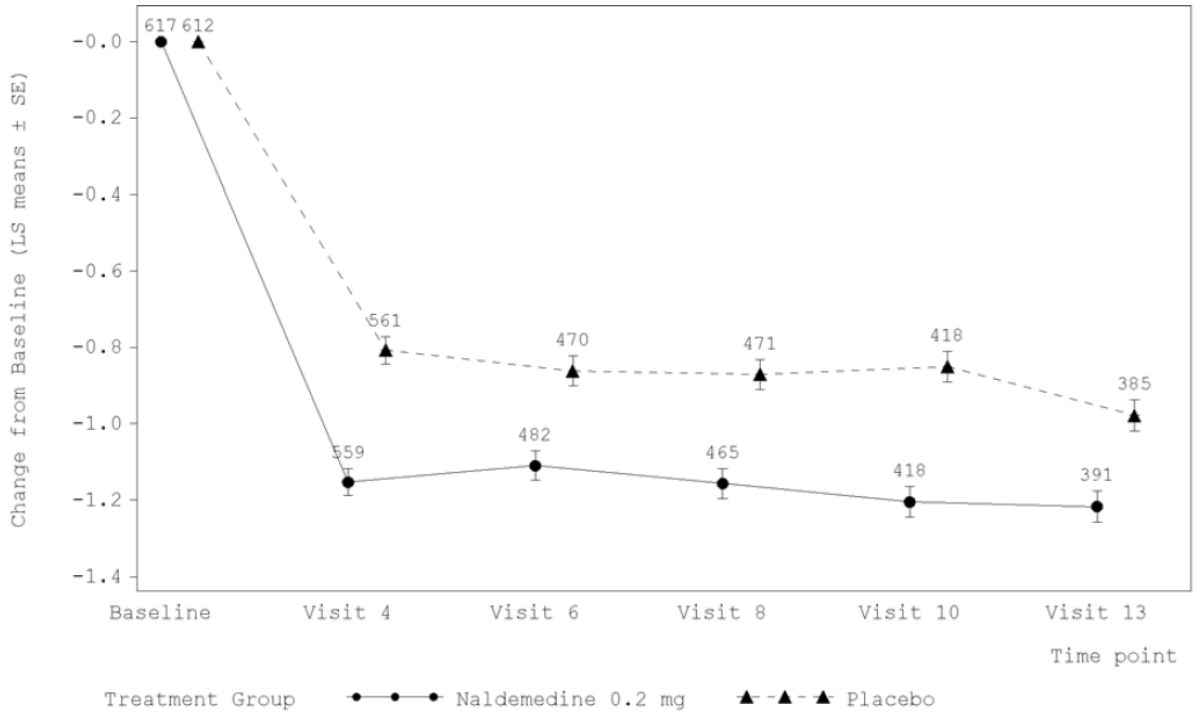


Abbildung 4-3: Änderung im PAC-SYM Gesamtscore von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)

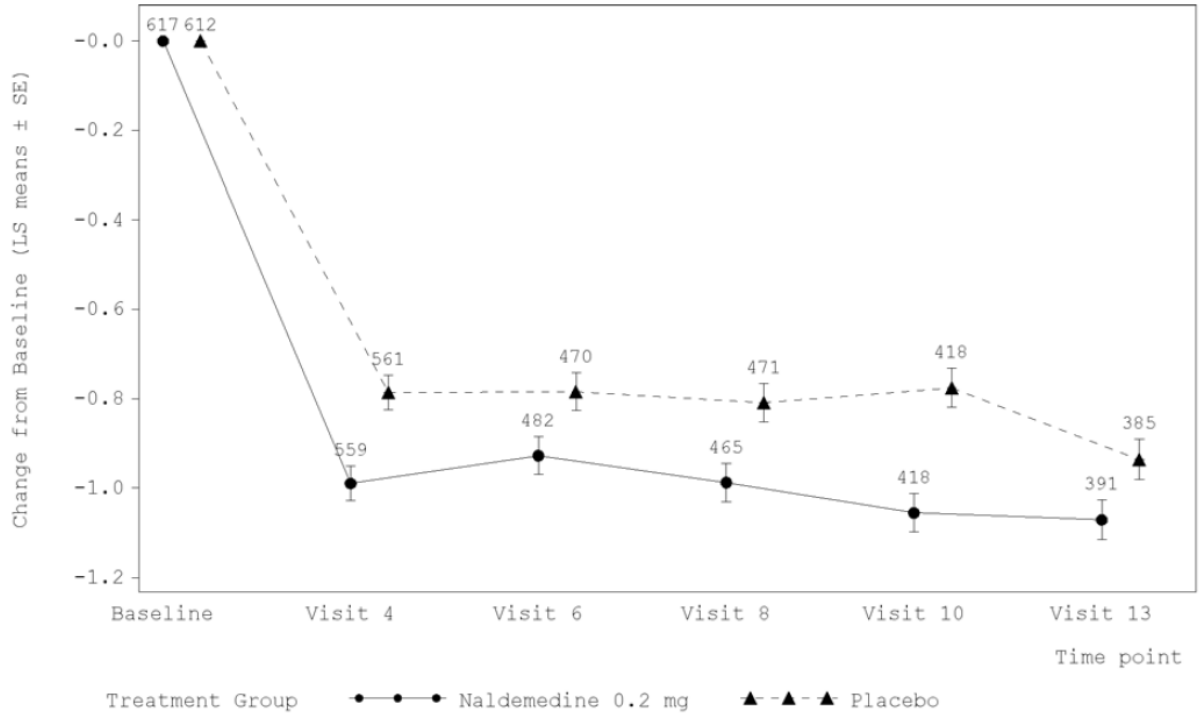


Abbildung 4-4: Änderung in der PAC-SYM Abdominaldomäne von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)

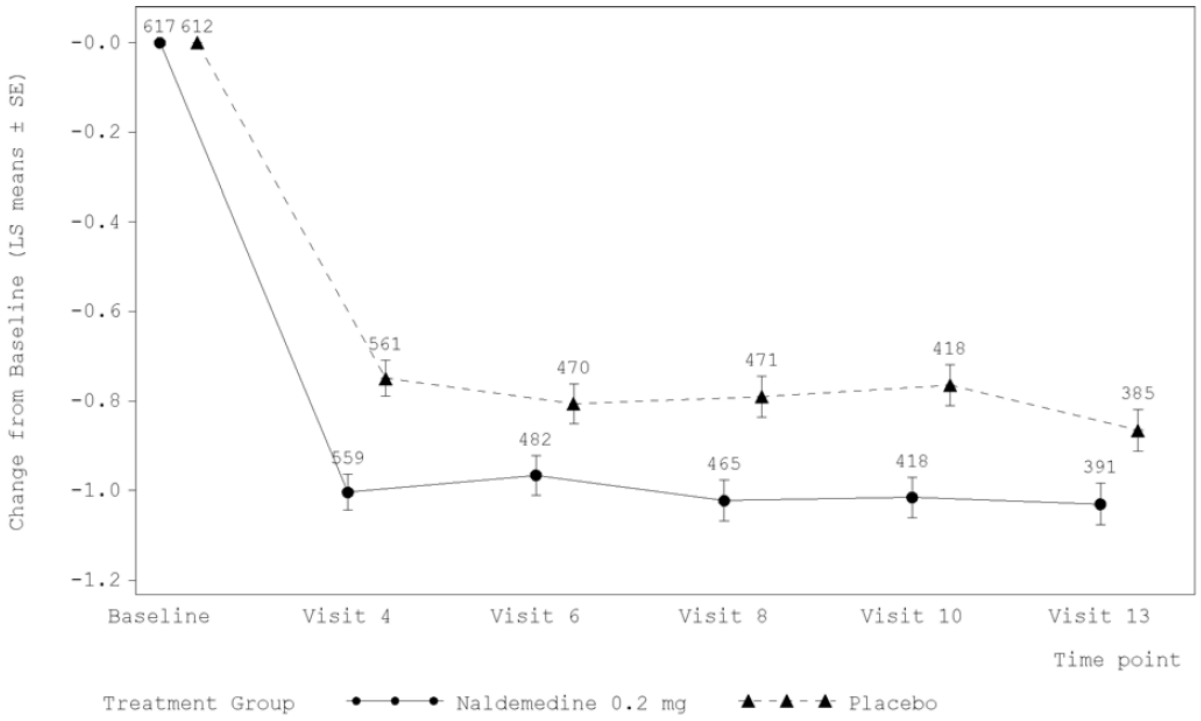


Abbildung 4-5: Änderung in der PAC-SYM Rektaldomäne von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)

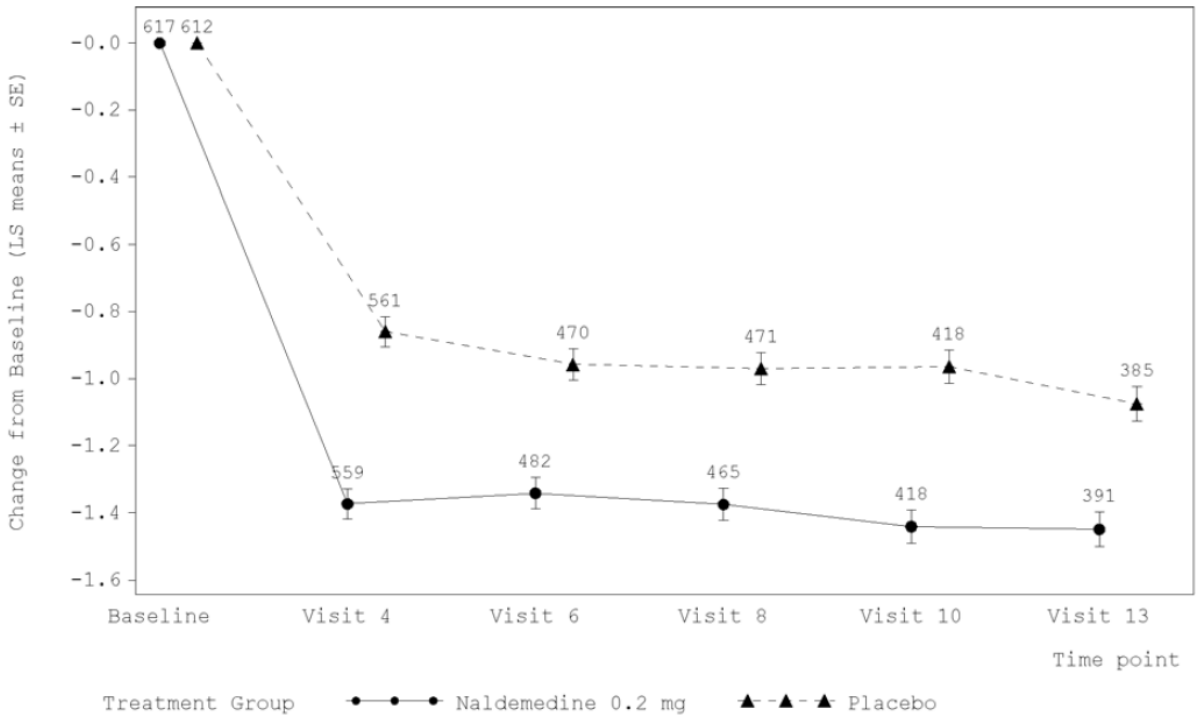


Abbildung 4-6: Änderung in der PAC-SYM Stuhldomäne von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunktes PAC-QOL

Studie	Operationalisierung
COMPOSE 3	Der PAC-QOL ist ein Instrument zur Erfassung des Einflusses der Obstipation auf die Lebensqualität von betroffenen Patienten. Mithilfe 28 verschiedener Items, die auf vier Subskalen aufgeteilt sind, beantwortet der Patient Fragen zur Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Subskalen umfassen folgende Domänen: • Physisches Unwohlsein • Psychisches Unwohlsein • Ängste und Sorgen • Zufriedenheit Patienten bewerteten die einzelnen Items des Fragebogens über die gesamte Studiendauer, sodass jeweils eine durchschnittliche Punktzahl sowohl für einzelne Domänen als auch für den gesamten Fragebogen ermittelt werden konnte. **Analyse** Für die COMPOSE 3 Studie werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der ITT-Population dargestellt: Hauptanalyse • Anteil der Responder, definiert als Patient mit einer Verbesserung um mindestens -0,5 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala für den PAC-QOL Gesamtscore • Anteil der Responder, definiert als Patient mit einer Verbesserung um mindestens -0,5 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-QOL Domäne Physisches Unwohlsein • Anteil der Responder, definiert als Patient mit einer Verbesserung um mindestens -0,5 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-QOL Domäne Psychisches Unwohlsein • Anteil der Responder, definiert als Patient mit einer Verbesserung um mindestens -0,5 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-QOL Domäne Ängste und Sorgen • Anteil der Responder, definiert als Patient mit einer Verbesserung um mindestens -0,5 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-QOL Domäne Zufriedenheit

Studie	Operationalisierung
	Ergänzende Analyse • Mittlere Änderung in der Punktzahl auf der 0 – 4 Punkteskala im PAC-QOL Gesamtscore über den gesamten Studienverlauf und zu Woche 2, 12, 24, 36 und 52 jeweils verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM • Mittlere Änderung in der Punktzahl auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-QOL Domäne Physisches Unwohlsein über den gesamten Studienverlauf und zu Woche 2, 12, 24, 36 und 52 jeweils verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM • Mittlere Änderung in der Punktzahl auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-QOL Domäne Psychisches Unwohlsein über den gesamten Studienverlauf und zu Woche 2, 12, 24, 36 und 52 jeweils verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM • Mittlere Änderung in der Punktzahl auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-QOL Domäne Ängste und Sorgen über den gesamten Studienverlauf und zu Woche 2, 12, 24, 36 und 52 jeweils verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM • Mittlere Änderung in der Punktzahl auf der 0 – 4 Punkteskala in der PAC-QOL Domäne Zufriedenheit über den gesamten Studienverlauf und zu Woche 2, 12, 24, 36 und 52 jeweils verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM Fehlende Werte wurden mittels Non-Response Imputation ergänzt. Die MMRM-Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population mit einem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert (N = 586 im Naldemedinarm und N = 584 im Placeboarm). Für die Responderanalysen zum PAC-QOL werden die Anteile der Responder in den Behandlungsarmen sowie das Relative Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) mit den korrespondierenden 95%-KI dargestellt. Der Gruppenvergleich erfolgt anhand des Cochran-Mantel-Haenszel Tests. Aus den MMRM-Analysen werden für den gesamten Studienverlauf und die untersuchten Zeitpunkte die Mittelwertdifferenzen zusammen mit den entsprechenden 95% KI berichtet. Das Modell umfasst Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit als feste Effekte und Opioid Stratum als Kovariate. Die verwendete Kovarianz-Matrix wurde als unstrukturiert angenommen.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation); OR: Odds Ratio; PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMPOSE 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Durch die doppelte Verblindung (Patient und behandelnder Arzt) ist eine Beeinflussung des Ergebnisses, die durch die Kenntnis der Behandlungsgruppe bewusst oder unbewusst möglich wäre, nicht zu erwarten. Die Auswertungen erfolgten gemäß des ITT-Prinzips; sie schließen alle randomisierten Patienten ein und analysieren diese entsprechend ihrer Randomisierung. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PAC-QOL als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PAC-QOL für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-25: Rücklaufquote für die Analyse des Fragebogens PAC-QOL für RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	**Anteil der Patienten basierend auf der ITT-Population**			**Anteil der Patienten basierend auf den tatsächlich beobachteten Fällen**		
Behandlungsarm	**n**	**N**	**%**	**n**	**N***	**%**
PAC-QOL						
Baseline						
Gesamt	1229	1241	99,03	1229	1241	99,03
Naldemedin + ST	617	621	99,36	617	621	99,36
Placebo + ST	612	620	98,71	612	620	98,71
Woche 2						
Gesamt	1112	1241	89,61	1112	1218	91,3
Naldemedin + ST	557	621	89,69	557	603	92,37
Placebo + ST	555	620	89,52	555	615	90,24
Woche 12						
Gesamt	945	1241	76,15	945	1120	84,38
Naldemedin + ST	480	621	77,29	480	563	85,26
Placebo + ST	465	620	75	465	557	83,48
Woche 24						
Gesamt	930	1241	74,94	930	1029	90,38
Naldemedin + ST	464	621	74,72	464	517	89,75
Placebo + ST	466	620	75,16	466	512	91,02
Woche 36						
Gesamt	829	1241	66,8	829	947	87,54
Naldemedin + ST	415	621	66,83	415	475	87,37
Placebo + ST	414	620	66,77	414	472	87,71
Woche 52						
Gesamt	770	1241	62,05	770	851	90,48
Naldemedin + ST	389	621	62,64	389	425	91,53
Placebo + ST	381	620	61,45	381	426	89,44

ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl der Patienten mit beantwortetem Fragebogen; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; N*: Anzahl der beobachten Fälle; PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Die Rücklaufquoten des PAC-QOL Fragebogens werden zu allen Zeitpunkten als adäquat betrachtet. Basierend auf der ITT-Population lagen die Rücklaufquoten in beiden

Behandlungsarmen bis zu Woche 24 bei ungefähr 75% und sind damit bewertbar. Basierend auf den zu den jeweiligen Visiten noch in der Studie befindlichen Patienten lag die Rücklaufquote durchgängig bei über 80%.

Die Ergebnisse der Responderanalysen zum PAC-QOL sind in Tabelle 4-26 zusammengefasst.

Tabelle 4-26: Ergebnisse der Responderanalyse für den Endpunkt Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL) (Verbesserung um -0,5 Punkte) zu Woche 52 aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Behandlungsarm	**N**	**n mit Response**	**% mit Response**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala im Gesamtscore des PAC-QOL erreichen							
Naldemedin + ST	621	463	74,56	1,20 [1,11; 1,29]	1,76 [1,38; 2,25]	0,12 [0,07; 0,17]	< 0,0001
Placebo + ST	620	387	62,42				
Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der Domäne physisches Unwohlsein des PAC-QOL erreichen							
Naldemedin + ST	621	486	78,26	1,14 [1,07; 1,22]	1,64 [1,27; 2,12]	0,10 [0,05; 0,14]	0,0002
Placebo + ST	620	426	68,71				
Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der Domäne psychisches Unwohlsein des PAC-QOL erreichen							
Naldemedin + ST	621	414	66,67	1,18 [1,08; 1,29]	1,53 [1,22; 1,93]	0,10 [0,05; 0,15]	0,0003
Placebo + ST	620	351	56,61				
Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der Domäne Sorgen und Ängste des PAC-QOL erreichen							
Naldemedin + ST	621	435	70,05	1,20 [1,11; 1,31]	1,68 [1,33; 2,12]	0,12 [0,07; 0,17]	< 0,0001
Placebo + ST	620	361	58,23				
Anteil der Patienten, die eine Verbesserung um mindestens 0,5 Punkte auf der 0 – 4 Punkteskala in der Domäne Zufriedenheit des PAC-QOL erreichen							
Naldemedin + ST	621	421	67,79	1,21 [1,11; 1,32]	1,65 [1,31; 2,07]	0,12 [0,06; 0,17]	< 0,0001
Placebo + ST	620	348	56,13				

Alle Analysen basieren auf der ITT-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman

c: Pearson's Chi^2-Test

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Response-Imputation.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Anzahl der Responder; OR: Odds Ratio; PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

PAC-QOL Gesamtscore

Zu Woche 52 lag der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung im PAC-QOL Gesamtscore im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 74,56% und im Behandlungsarm Placebo + ST bei 62,42%. Das RR beträgt 1,20 [95%-KI: 1,11; 1,29]. Der Vorteil von Naldemedin ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

PAC-QOL Physisches Unwohlsein

Zu Woche 52 lag der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung in der PAC-QOL Domäne Physisches Unwohlsein im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 78,26% und im Behandlungsarm Placebo + ST bei 68,71%. Das RR beträgt 1,14 [95%-KI: 1,07; 1,22]. Der Vorteil von Naldemedin ist statistisch signifikant ($p = 0,0002$).

PAC-QOL Psychisches Unwohlsein

Zu Woche 52 lag der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung in der PAC-QOL Domäne Psychisches Unwohlsein im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 66,67% und im Behandlungsarm Placebo + ST bei 56,61%. Das RR beträgt 1,18 [95%-KI: 1,08; 1,29]. Der Vorteil von Naldemedin ist statistisch signifikant ($p = 0,0003$).

PAC-QOL Sorgen und Ängste

Zu Woche 52 lag der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung in der PAC-QOL Domäne Sorgen und Ängste im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 70,05% und im Behandlungsarm Placebo + ST bei 58,23%. Das RR beträgt 1,20 [95%-KI: 1,11; 1,31]. Der Vorteil von Naldemedin ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

PAC-QOL Zufriedenheit

Zu Woche 52 lag der Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung in der PAC-QOL Domäne Zufriedenheit im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 67,79% und im Behandlungsarm Placebo + ST bei 56,13%. Das RR beträgt 1,21 [95%-KI: 1,11; 1,32]. Der Vorteil von Naldemedin ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Die Ergebnisse zu den Änderungen der Lebensqualität gemessen anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens PAC-QOL, analysiert mithilfe eines MMRM, sind in Tabelle 4-27 und Tabelle 4-28 zusammengefasst.

Tabelle 4-27: Ergebnisse der ergänzenden MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für den Endpunkt Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL) aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N**	**MW (SD)**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[a]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
PAC-QOL Gesamtscore					
Baseline					
Naldemedin + ST	617[b]	2,25 (0,74)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612[b]	2,18 (0,76)	NA		
Bis zu Woche 52					
Naldemedin + ST	586[c]	1,05 (0,70)	-1,19 (0,02)	-0,36 [-0,42; -0,30] < 0,0001	-0,66 [-0,78; -0,55]
Placebo + ST	584[c]	1,34 (0,72)	-0,82 (0,02)		
PAC-QOL Physisches Unwohlsein					
Baseline					
Naldemedin + ST	617[b]	2,26 (0,89)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612[b]	2,23 (0,88)	NA		
Bis zu Woche 52					
Naldemedin + ST	586[c]	0,96 (0,77)	-1,30 (0,03)	-0,32 [-0,4; -0,25] < 0,0001	-0,5 [-0,62; -0,38]
Placebo + ST	584[c]	1,26 (0,82)	-0,98 (0,03)		
PAC-QOL Psychisches Unwohlsein					
Baseline					
Naldemedin + ST	617[b]	1,62 (0,95)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612[b]	1,50 (0,96)	NA		
Bis zu Woche 52					
Naldemedin + ST	586[c]	0,65 (0,65)	-0,96 (0,02)	-0,25 [-0,32; -0,18] < 0,0001	-0,42 [-0,54; -0,31]
Placebo + ST	584[c]	0,78 (0,71)	-0,71 (0,02)		
PAC-QOL Ängste und Sorgen					
Baseline					
Naldemedin + ST	617[b]	2,18 (0,91)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612[b]	2,08 (0,98)	NA		
Bis zu Woche 52					
Naldemedin + ST	586[c]	0,99 (0,76)	-1,19 (0,03)	-0,37 [-0,44; -0,3] < 0,0001	-0,59 [-0,71; -0,47]
Placebo + ST	584[c]	1,25 (0,84)	-0,83 (0,03)		

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N**	**MW (SD)**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[a]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
PAC-QOL Zufriedenheit					
Baseline					
Naldemedin + ST	617[b]	3,39 (0,62)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612[b]	3,41 (0,59)	NA		
Bis zu Woche 52					
Naldemedin + ST	586[c]	1,94 (1,02)	-1,45 (0,03)	-0,57 [-0,65; -0,48] < 0,0001	-0,75 [-0,87; -0,63]
Placebo + ST	584[c]	2,52 (0,93)	-0,88 (0,03)		

Alle Analysen basieren auf der ITT-Population.

a: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

b: Anzahl der Patienten mit beobachteten Werten zu Baseline.

c: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Methode der kleinsten Quadrate (Least Square-Mean); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NA: Nicht anwendbar; PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

PAC-QOL Gesamtscore

Bei der Analyse der mittleren Änderung des PAC-QOL Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte anhand des durchschnittlichen Behandlungseffekts über den gesamten Studienverlauf ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Der beobachtete Unterschied ist als klinisch relevant zu bewerten, da das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

PAC-QOL Physisches Unwohlsein

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl im PAC-QOL Physisches Unwohlsein gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte anhand des durchschnittlichen Behandlungseffekts über den gesamten Studienverlauf ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Der beobachtete Unterschied ist als klinisch relevant zu bewerten, da das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

PAC-QOL Psychisches Unwohlsein

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl im PAC-QOL Psychisches Unwohlsein gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte anhand des durchschnittlichen Behandlungseffekts über den gesamten Studienverlauf ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Der beobachtete Unterschied ist als klinisch relevant zu bewerten, da das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

PAC-QOL Ängste und Sorgen

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl im PAC-QOL Ängste und Sorgen gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte anhand des durchschnittlichen Behandlungseffekts über den gesamten Studienverlauf ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Der beobachtete Unterschied ist als klinisch relevant zu bewerten, da das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

PAC-QOL Zufriedenheit

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl im PAC-QOL Zufriedenheit gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte anhand des durchschnittlichen Behandlungseffekts über den gesamten Studienverlauf ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Der beobachtete Unterschied ist als klinisch relevant zu bewerten, da das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

Tabelle 4-28: Ergebnisse der ergänzenden MMRM-Analyse für den Endpunkt Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL) aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
PAC-QOL Gesamtscore					
Baseline					
Naldemedin + ST	617	2,25 (0,74)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612	2,18 (0,76)	NA		
Woche 2 (Visite 4)					
Naldemedin + ST	557	1,09 (0,76)	-1,14 (0,03)	-0,4 [-0,48; -0,31] < 0,0001	-0,55 [-0,67; -0,43]
Placebo + ST	555	1,42 (0,77)	-0,75 (0,03)		
Woche 12 (Visite 6)					
Naldemedin + ST	480	1,05 (0,76)	-1,19 (0,03)	-0,36 [-0,45; -0,27] < 0,0001	-0,52 [-0,65; -0,39]
Placebo + ST	465	1,31 (0,75)	-0,83 (0,03)		
Woche 24 (Visite 8)					
Naldemedin + ST	464	1,05 (0,82)	-1,19 (0,03)	-0,33 [-0,42; -0,24] < 0,0001	-0,47 [-0,6; -0,34]
Placebo + ST	466	1,29 (0,8)	-0,86 (0,03)		
Woche 36 (Visite 10)					
Naldemedin + ST	415	0,97 (0,77)	-1,23 (0,03)	-0,4 [-0,5; -0,31] < 0,0001	-0,59 [-0,72; -0,45]
Placebo + ST	414	1,3 (0,82)	-0,83 (0,03)		
Woche 52 (Visite 13)					
Naldemedin + ST	389	0,96 (0,78)	-1,26 (0,03)	-0,32 [-0,42; -0,22] < 0,0001	-0,47 [-0,62; -0,33]
Placebo + ST	381	1,21 (0,83)	-0,94 (0,03)		
PAC-QOL Physisches Unwohlsein					
Baseline					
Naldemedin + ST	617	2,26 (0,89)	NA	NA	
Placebo + ST	612	2,23 (0,88)	NA		
Woche 2 (Visite 4)					
Naldemedin + ST	557	0,92 (0,82)	-1,33 (0,0)	-0,39 [-0,49; -0,29] < 0,0001	-0,45 [-0,57; -0,33]
Placebo + ST	555	1,29 (0,91)	-0,94 (0,04)		
Woche 12 (Visite 6)					
Naldemedin + ST	480	0,98 (0,85)	-1,27 (0,04)	-0,33 [-0,44; -0,22] < 0,0001	-0,39 [-0,51; -0,26]
Placebo + ST	465	1,26 (0,93)	-0,95 (0,04)		

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
Woche 24 (Visite 8)					
Naldemedin + ST	464	1,00 (0,95)	-1,26 (0,04)	-0,28 [-0,39; -0,17] < 0,0001	-0,33 [-0,46; -0,2]
Placebo + ST	466	1,25 (0,92)	-0,98 (0,04)		
Woche 36 (Visite 10)					
Naldemedin + ST	415	0,93 (0,91)	-1,29 (0,04)	-0,35 [-0,46; -0,24] < 0,0001	-0,42 [-0,56; -0,28]
Placebo + ST	414	1,26 (0,97)	-0,94 (0,04)		
Woche 52 (Visite 13)					
Naldemedin + ST	389	0,85 (0,88)	-1,39 (0,04)	-0,3 [-0,41; -0,18] < 0,0001	-0,36 [-0,51; -0,22]
Placebo + ST	381	1,13 (0,95)	-1,09 (0,04)		
PAC-QOL Psychisches Unwohlsein					
Baseline					
Naldemedin + ST	617	1,62 (0,95)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612	1,50 (0,96)	NA		
Woche 2 (Visite 4)					
Naldemedin + ST	557	0,68 (0,75)	-0,92 (0,03)	-0,23 [-0,32; -0,14] < 0,0001	-0,3 [-0,42; -0,18]
Placebo + ST	555	0,81 (0,78)	-0,69 (0,03)		
Woche 12 (Visite 6)					
Naldemedin + ST	480	0,64 (0,75)	-0,97 (0,03)	-0,25 [-0,34; -0,15] < 0,0001	-0,33 [-0,46; -0,2]
Placebo + ST	465	0,74 (0,75)	-0,72 (0,03)		
Woche 24 (Visite 8)					
Naldemedin + ST	464	0,63 (0,76)	-0,97 (0,03)	-0,25 [-0,34; -0,15] < 0,0001	-0,33 [-0,46; -0,2]
Placebo + ST	466	0,75 (0,8)	-0,72 (0,03)		
Woche 36 (Visite 10)					
Naldemedin + ST	415	0,58 (0,72)	-0,99 (0,04)	-0,3 [-0,4; -0,2] < 0,0001	-0,41 [-0,55; -0,27]
Placebo + ST	414	0,78 (0,84)	-0,69 (0,04)		
Woche 52 (Visite 13)					
Naldemedin + ST	389	0,57 (0,77)	-1,01 (0,04)	-0,22 [-0,32; -0,11] < 0,0001	-0,3 [-0,44; -0,16]
Placebo + ST	381	0,69 (0,81)	-0,8 (0,04)		
PAC-QOL Ängste und Sorgen					
Baseline					
Naldemedin + ST	617	2,18 (0,91)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612	2,08 (0,98)	NA		

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
Woche 2 (Visite 4)					
Naldemedin + ST	557	1,04 (0,86)	-1,14 (0,04)	-0,39 [-0,49; -0,3] < 0,0001	-0,48 [-0,6; -0,36]
Placebo + ST	555	1,33 (0,93)	-0,74 (0,04)		
Woche 12 (Visite 6)					
Naldemedin + ST	480	0,97 (0,85)	-1,2 (0,04)	-0,36 [-0,46; -0,26] < 0,0001	-0,45 [-0,58; -0,32]
Placebo + ST	465	1,19 (0,88)	-0,84 (0,04)		
Woche 24 (Visite 8)					
Naldemedin + ST	464	0,98 (0,9)	-1,19 (0,04)	-0,33 [-0,43; -0,23] < 0,0001	-0,41 [-0,54; -0,28]
Placebo + ST	466	1,17 (0,92)	-0,86 (0,04)		
Woche 36 (Visite 10)					
Naldemedin + ST	415	0,9 (0,83)	-1,24 (0,04)	-0,43 [-0,53; -0,32] < 0,0001	-0,54 [-0,68; -0,41]
Placebo + ST	414	1,19 (0,92)	-0,82 (0,04)		
Woche 52 (Visite 13)					
Naldemedin + ST	389	0,91 (0,85)	-1,24 (0,04)	-0,33 [-0,44; -0,22] < 0,0001	-0,42 [-0,57; -0,28]
Placebo + ST	381	1,11 (0,93)	-0,92 (0,04)		
PAC-QOL Zufriedenheit					
Baseline					
Naldemedin + ST	617	3,39 (0,62)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612	3,41 (0,59)	NA		
Woche 2 (Visite 4)					
Naldemedin + ST	557	2,03 (1,18)	-1,37 (0,04)	-0,67 [-0,79; -0,55] < 0,0001	-0,64 [-0,76; -0,51]
Placebo + ST	555	2,71 (1,02)	-0,7 (0,04)		
Woche 12 (Visite 6)					
Naldemedin + ST	480	1,95 (1,16)	-1,45 (0,05)	-0,59 [-0,72; -0,45] < 0,0001	-0,57 [-0,7; -0,44]
Placebo + ST	465	2,55 (1,07)	-0,87 (0,05)		
Woche 24 (Visite 8)					
Naldemedin + ST	464	1,89 (1,22)	-1,5 (0,05)	-0,51 [-0,64; -0,38] < 0,0001	-0,5 [-0,63; -0,37]
Placebo + ST	466	2,42 (1,11)	-1 (0,05)		
Woche 36 (Visite 10)					
Naldemedin + ST	415	1,81 (1,2)	-1,55 (0,05)	-0,55 [-0,69; -0,41] < 0,0001	-0,54 [-0,68; -0,41]
Placebo + ST	414	2,39 (1,13)	-1 (0,05)		

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
Woche 52 (Visite 13)					
Naldemedin + ST	389	1,8 (1,18)	-1,56 (0,05)	-0,49 [-0,63; -0,35] < 0,0001	-0,49 [-0,63; -0,35]
Placebo + ST	381	2,32 (1,16)	-1,07 (0,05)		

Alle Analysen basieren auf der ITT-Population.

In die MMRM-Analyse wurden alle randomisierten Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert eingeschlossen (N = 586 im Naldemedinarm und N = 584 im Placeboarm).

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Methode der kleinsten Quadrate (Least Square-Mean); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; N*: Anzahl der beobachteten Patienten zu der Visite; NA: Nicht anwendbar; PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

PAC-QOL Gesamtscore

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl im PAC-QOL Gesamtscore gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte zu jedem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Die beobachteten Unterschiede sind zu jedem der beobachteten Zeitpunkte als klinisch relevant zu bewerten, da jeweils das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

PAC-QOL Physisches Unwohlsein

Bei der Analyse der mittleren Änderungen der Punktzahl im PAC-QOL Physisches Unwohlsein gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte zu jedem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Die beobachteten Unterschiede sind zu jedem der beobachteten Zeitpunkte als klinisch relevant zu bewerten, da jeweils das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

PAC-QOL Psychisches Unwohlsein

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl im PAC-QOL Psychisches Unwohlsein gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte zu jedem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Zu Woche 12, 24 und 36 sind die beobachteten

Unterschiede als klinisch relevant zu bewerten; das 95%-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) lag hier vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs.

PAC-QOL Ängste und Sorgen

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl im PAC-QOL Ängste und Sorgen gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte zu jedem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Die beobachteten Unterschiede sind zu jedem der beobachteten Zeitpunkte als klinisch relevant zu bewerten, da jeweils das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

PAC-QOL Zufriedenheit

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl im PAC-QOL Zufriedenheit gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte zu jedem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter und über alle Zeitpunkte hinweg stabiler Vorteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST gezeigt werden. Die beobachteten Unterschiede sind zu jedem der beobachteten Zeitpunkte als klinisch relevant zu bewerten, da jeweils das gesamte 95%-KI für die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges‘ g) außerhalb des Irrelevanzbereichs lag.

Die Verlaufsdarstellung der mittleren Änderungen für den PAC-QOL Gesamtscore sowie die Domänen-Scores PAC-QOL Physisches Unwohlsein, PAC-QOL Psychisches Unwohlsein, PAC-QOL Ängste und Sorgen und PAC-QOL Zufriedenheit ist den folgenden Abbildungen (Abbildung 4-7, Abbildung 4-8, Abbildung 4-9, Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11) zu entnehmen. Die angegebenen Visiten bezeichnen die Bewertungszeitpunkte zu Woche 2, Woche 12, Woche 24, Woche 36 und Woche 52 nach Randomisierung und zeigen den stabilen Effekt von Naldemedin über die Zeit der Studie COMPOSE 3.

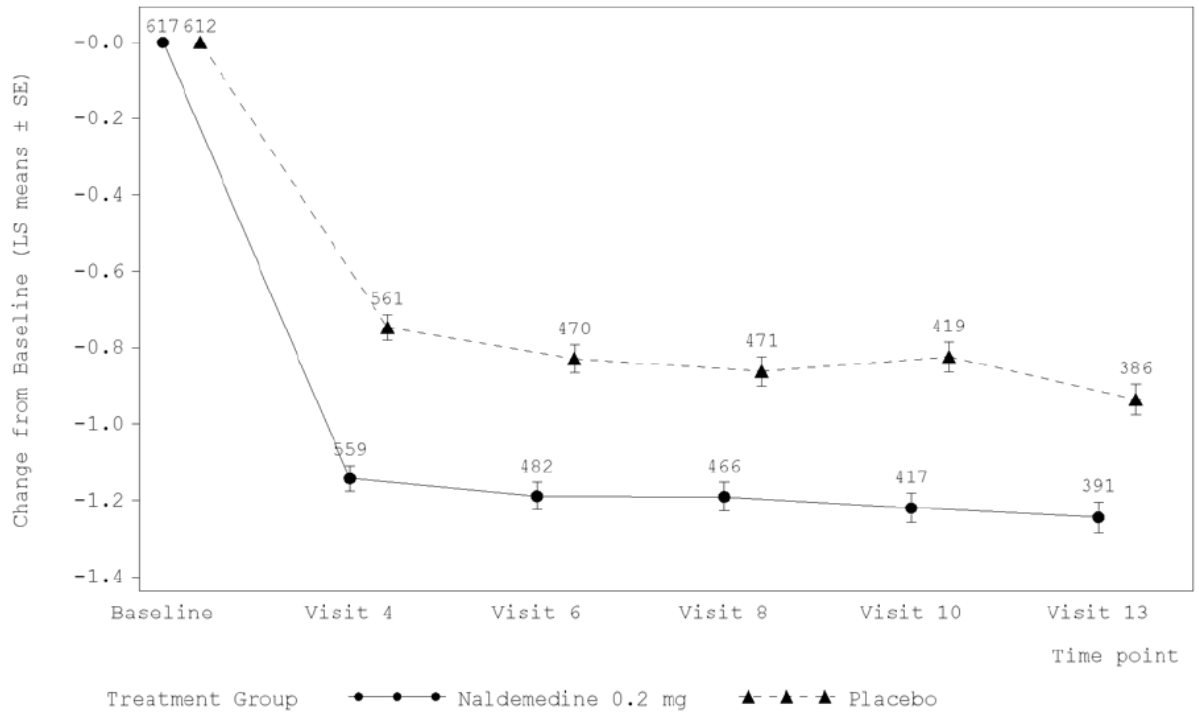


Abbildung 4-7: Änderung im PAC-QOL Gesamtscore von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)

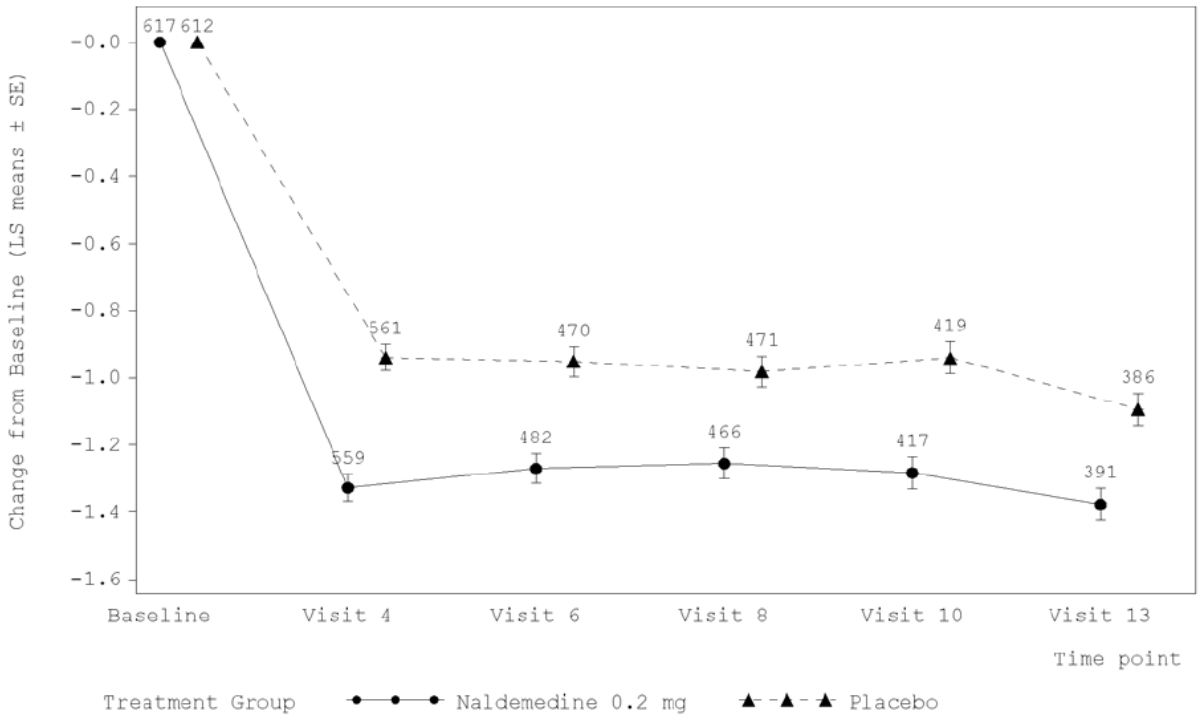


Abbildung 4-8: Änderung im PAC-QOL Physisches Unwohlsein von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)

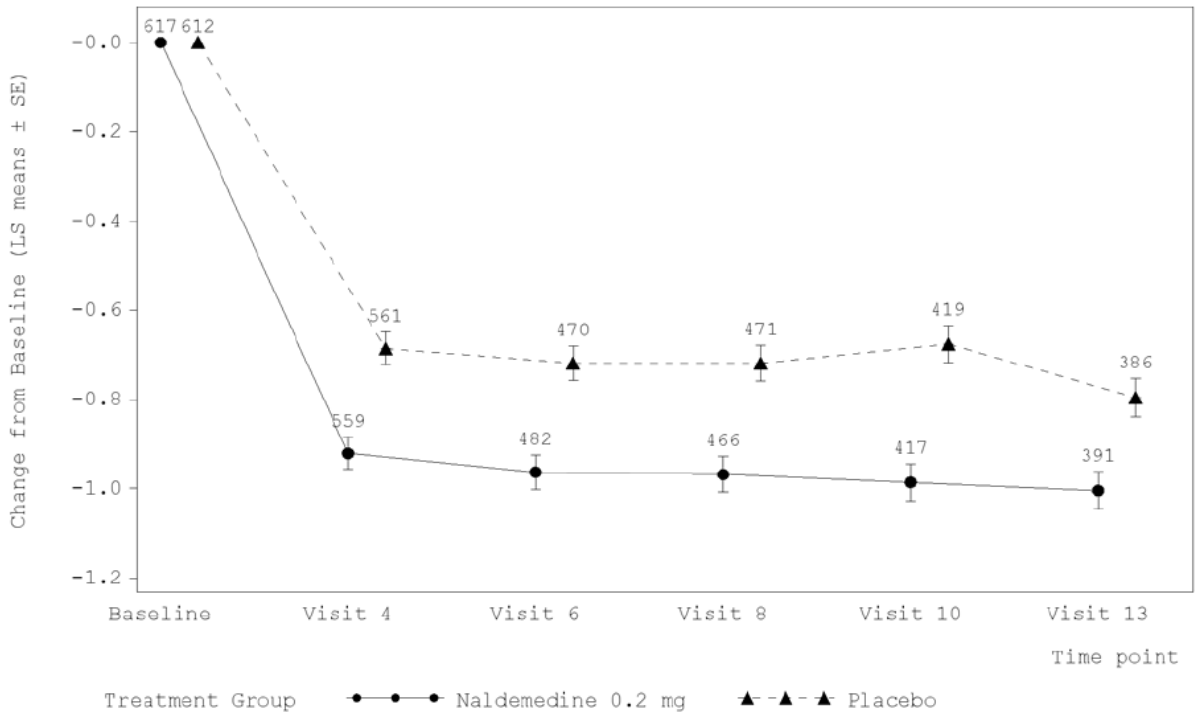


Abbildung 4-9: Änderung im PAC-QOL Psychisches Unwohlsein von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)

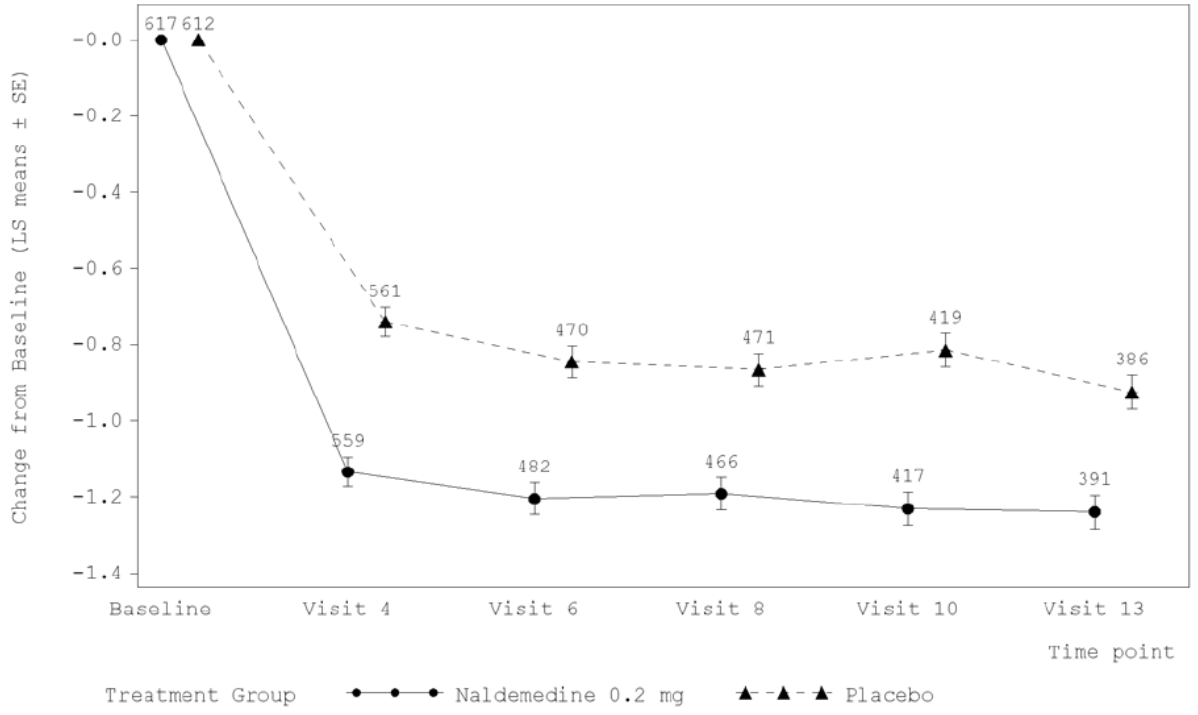


Abbildung 4-10: Änderung im PAC-QOL Ängste und Sorgen von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)

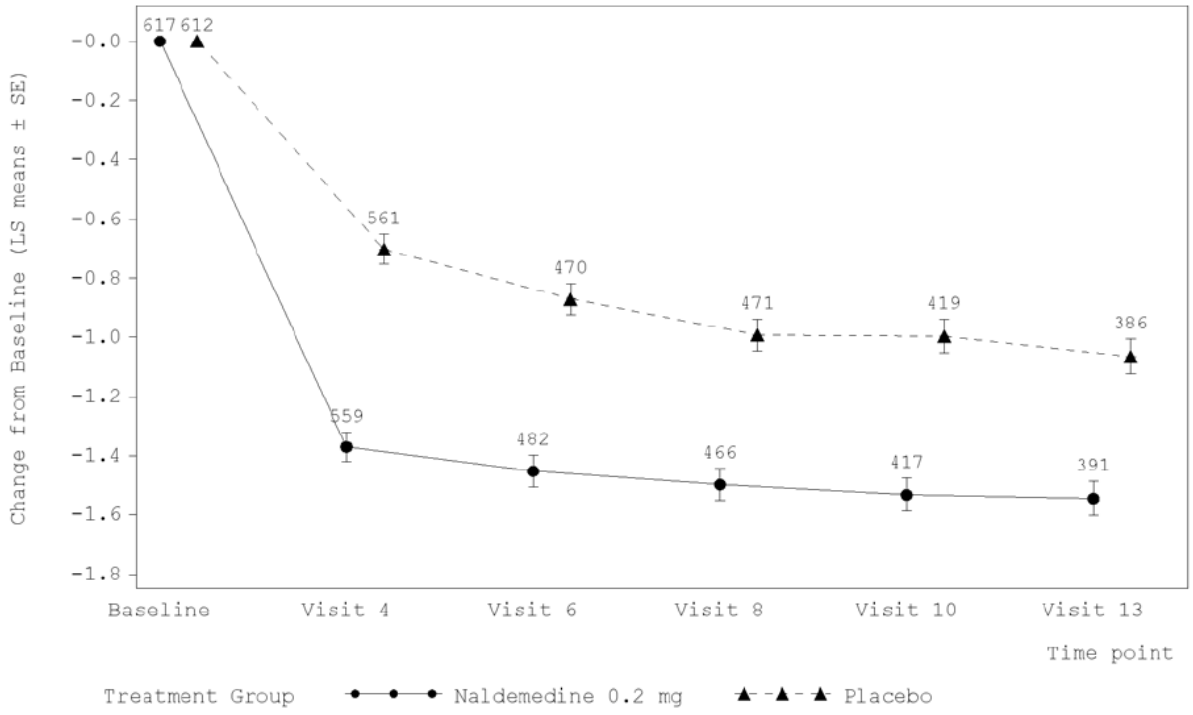


Abbildung 4-11: Änderung im PAC-QOL Zufriedenheit von der Baseline zu jeder Visite in der ITT-Population (LS Mean ± Standardfehler) (Shionogi 2017)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
COMPOSE 3	Die Erfassung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in der COMPOSE 3 Studie folgt den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). **Analyse** Für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der Safety-Population dargestellt: • Mortalität: Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein primäres Therapieziel bei der Behandlung einer OIC dar, daher wurde Mortalität im Rahmen der Beobachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) erfasst. • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) • Gesamtrate UE nach Schweregrad „mild“, „moderat“ und „schwer“ • Gesamtrate SUE • Gesamtrate schwerer UE • UE, die zum Therapieabbruch führen (Erfassung über die UE) • UE, die zum Tod führen • Schwere kardiale Komplikation (MACE) • MACE nach Schweregrad „mild“, „moderat“ und „schwer“ • Häufige UE nach SOC und PT • Häufige SUE nach SOC und PT • Häufige schwere UE nach SOC und PT • UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT Die Klassifizierung der UE in die Schweregrade „mild“, „moderat“ und „schwer“ wurde gemäß des Studienprotokolls nach den folgenden Definitionen vorgenommen: • Mild: Der Patient erfährt ein Bewusstsein für Symptome, die jedoch ohne spezifische Behandlung leicht toleriert oder bewältigt werden können. • Moderat: Der Patient fühlt sich so unwohl, dass ihre übliche Aktivität beeinträchtigt wird und/oder das Ereignis erfordert eine spezifische Behandlung. • Schwer: Der Patient ist arbeitsunfähig oder nicht in der Lage, seine üblichen Tätigkeiten auszuüben und/oder das Ereignis erfordert erhebliche Behandlungsmaßnahmen. Da sich die Beobachtungszeiten der beiden Behandlungsgruppen nicht relevant unterscheiden, wird die Sicherheit und Verträglichkeit auf Basis der Inzidenzen bewertet. Ausgewertet wird jeweils der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis aus der jeweiligen Ereigniskategorie. Der Vergleich zwischen beiden Gruppen erfolgt mithilfe des Cochran-Mantel-Haenszel Tests. Als Effektschätzer wird das Relatives Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) mit den korrespondierenden 95%-KI dargestellt.

KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMPOSE 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Durch die doppelte Verblindung (Patient und behandelnder Arzt) ist eine Beeinflussung des Ergebnisses, die durch die Kenntnis der Behandlungsgruppe bewusst oder unbewusst möglich wäre, nicht zu erwarten. Die Auswertungen erfolgten auf Basis der Safety-Population, die zu mehr als 95% der ITT-Population entspricht. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-31: Ergebnisse zu UE aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
UE							
Naldemedin + ST	621	425	68,44	0,95 [0,88; 1,02]	0,84 [0,66; 1,07]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,1837
Placebo + ST	619	446	72,05				

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman

c: Pearson's Chi^2-Test

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2019)

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE lag im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 68,44%, bei Patienten im Behandlungsarm Placebo + ST lag der Anteil bei 72,05%. Das RR beträgt 0,95 [95%-KI: 0,88; 1,02]. Der Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST ist statistisch nicht signifikant (p = 0,1837).

Die in der Studie COMPOSE 3 aufgetretenen UE nach Schweregrad werden in der nachfolgenden Tabelle 4-32 deskriptiv aufgeführt.

UE nach Schweregrad

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-32: Deskriptive Ergebnisse zu UE nach Schweregrad aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Schweregrad	**Naldemedin + ST (N = 621)** **n/N (%)**	**Placebo + ST (N = 619)** **n/N (%)**
UE nach Schweregrad		
Mild	331 (53,30)	347 (56,06)
Moderat	248 (39,94)	272 (43,94)
Schwer	74 (11,92)	67 (10,82)

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; n: Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE vom jeweiligen Schweregrad; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2019)

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-33: Ergebnisse zu SUE aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
SUE							
Naldemedin + ST	621	60	9,66	0,82 [0,59; 1,13]	0,80 [0,56; 1,15]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,2623
Placebo + ST	619	73	11,79				

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman.

c: Pearson's Chi^2-Test.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2019)

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE lag im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 9,66%. Bei Patienten im Behandlungsarm Placebo + ST, lag der Anteil bei 11,79%. Das RR beträgt 0,82 [95%-KI: 0,59; 1,13]. Der Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST ist statistisch nicht signifikant (p = 0,2623).

Schweres UE

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-34: Ergebnisse zu schweren UE aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Schweres UE							
Naldemedin + ST	621	74	11,92	1,10 [0,81; 1,50]	1,11 [0,78; 1,58]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,6056
Placebo + ST	619	67	10,82				

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman.

c: Pearson's Chi^2-Test.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2019)

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE lag im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 11,92%. Bei Patienten im Behandlungsarm Placebo + ST lag der Anteil bei 10,82%. Das RR beträgt 1,10 [95%-KI: 0,81; 1,50]. Der Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST ist statistisch nicht signifikant (p = 0,6056).

UE, die zum Therapieabbruch führen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Patientenpopulation der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-35: Ergebnisse zu UE, die zum Therapieabbruch führen aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
UE, die zum Therapieabbruch führen							
Naldemedin + ST	621	39	6,28	1,08 [0,70; 1,68]	1,09 [0,68; 1,73]	0 [-0,02; 0,03]	0,8229
Placebo + ST	619	36	5,82				

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman.

c: Pearson's Chi^2-Test.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2019)

Der Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führen, lag im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 6,28%. Bei Patienten im Behandlungsarm Placebo + ST lag der Anteil bei 5,82%. Das RR beträgt 1,08 [95%-KI: 0,70; 1,68]. Der Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST ist statistisch nicht signifikant (p = 0,8229).

UE, die zum Tod führen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-36: Ergebnisse der zu UE, die zum Tod führen aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
UE, die zum Tod führen							
Naldemedin + ST	621	1	0,16	0,33 [0,03; 3,19]	0,33 [0,03; 3,19]	-0 [-0,01; 0]	0,3736
Placebo + ST	619	3	0,48				

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman.

c: Exakter Test nach Fisher.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2019)

Der Anteil der Patienten mit UE, die zum Tod führen, lag im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 0,16%. Bei Patienten im Behandlungsarm Placebo + ST lag der Anteil bei 0,48%. Das RR beträgt 0,33 [95%-KI: 0,03; 3,19]. Der Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST ist statistisch nicht signifikant (p = 0,3736).

Schwere kardiale Komplikation (MACE)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-37: Ergebnisse zu MACE aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
MACE							
Naldemedin + ST	621	4	0,64	0,80 [0,22; 2,96]	0,80 [0,21; 2,98]	-0 [-0,01; 0,01]	0,7527
Placebo + ST	619	5	0,81				

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman.

c: Exakter Test nach Fisher.

KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Der Anteil der Patienten mit MACE lag im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 0,64%. Bei Patienten im Behandlungsarm Placebo + ST lag der Anteil bei 0,81%. Das RR beträgt 0,80 [95%-KI: 0,22; 2,96]. Der Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST ist statistisch nicht signifikant (p = 0,7527).

Die in der Studie COMPOSE 3 aufgetretenen MACE nach Schweregrad werden in der nachfolgenden Tabelle 4-38 deskriptiv aufgeführt.

MACE nach Schweregrad

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-38: Deskriptive Ergebnisse zu MACE nach Schweregrad aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Schweregrad	**Naldemedin + ST (N = 621)** **n (%)**	**Placebo + ST (N = 619)** **n (%)**
MACE nach Schweregrad		
Mild	0 (0,00)	0 (0,00)
Moderat	1 (0,16)	1 (0,16)
Schwer	3 (0,48)	3 (0,48)
Schweregrad unbekannt	0 (0)	1 (0,16)

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

MACE mit Schweregrad „schwer“

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-39: Ergebnisse zu UE mit Schweregrad „schwer“ aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
MACE mit Schweregrad „schwer“							
Naldemedin + ST	621	3	0,48	1,00 [0,20; 4,92]	1,00 [0,20; 4,96]	-0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Placebo + ST	619	3	0,48				

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman.

c: Pearson’s Chi^2-Test.

KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem MACE mit Schweregrad „schwer“ lag in beiden Behandlungsarmen bei 0,48%. Das RR beträgt 1,00 [95%-KI: 0,20; 4,92]. Der Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST ist statistisch nicht signifikant (p = 1,0000).

Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC und PT

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt SOC Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
UE nach SOC							
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Naldemedin + ST	621	13	2,09	1,18 [0,53; 2,61]	1,18 [0,53; 2,66]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,8429
Placebo + ST	619	11	1,78				
Herzerkrankungen							
Naldemedin + ST	621	19	3,06	0,70 [0,39; 1,25]	0,69 [0,38; 1,26]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,2878
Placebo + ST	619	27	4,36				
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Naldemedin + ST	621	9	1,45	0,75 [0,32; 1,76]	0,74 [0,31; 1,78]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,6544
Placebo + ST	619	12	1,94				
Augenerkrankungen							
Naldemedin + ST	621	17	2,74	0,94 [0,49; 1,81]	0,94 [0,48; 1,84]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,9923
Placebo + ST	619	18	2,91				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Naldemedin + ST	621	203	32,69	1,28 [1,07; 1,53]	1,42 [1,11; 1,81]	0,07 [0,02; 0,12]	0,0066
Placebo + ST	619	158	25,53				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Naldemedin + ST	621	71	11,43	1,22 [0,88; 1,69]	1,25 [0,87; 1,80]	0,02 [0,01; 0,05]	0,2727
Placebo + ST	619	58	9,37				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Naldemedin + ST	621	220	35,43	0,95 [0,82; 1,11]	0,93 [0,74; 1,17]	-0,02 [0,07; 0,04]	0,5657
Placebo + ST	619	230	37,16				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Naldemedin + ST	621	62	9,98	0,77 [0,57; 1,06]	0,75 [0,53; 1,06]	-0,03 [-0,06; 0,01]	0,1244
Placebo + ST	619	80	12,92				
Untersuchungen							
Naldemedin + ST	621	35	5,64	0,83 [0,54; 1,28]	0,82 [0,52; 1,30]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,4711
Placebo + ST	619	42	6,79				

Endpunkt SOC Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Naldemedin + ST	621	41	6,60	0,87 [0,58; 1,30]	0,86 [0,56; 1,33]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,5696
Placebo + ST	619	47	7,59				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Naldemedin + ST	621	125	20,13	1,00 [0,80; 1,25]	1,01 [0,76; 1,33]	0,00 [-0,04; 0,05]	1,0000
Placebo + ST	619	124	20,03				
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Naldemedin + ST	621	8	1,29	0,72 [0,29; 1,79]	0,72 [0,29; 1,81]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,6387
Placebo + ST	619	11	1,78				
Erkrankungen des Nervensystems							
Naldemedin + ST	621	84	13,53	0,96 [0,73; 1,27]	0,96 [0,69; 1,32]	-0,01 [-0,04; 0,03]	0,8513
Placebo + ST	619	87	14,05				
Psychiatrische Erkrankungen							
Naldemedin + ST	621	44	7,09	0,97 [0,65; 1,45]	0,97 [0,63; 1,50]	-0,00 [-0,03; 0,03]	0,9874
Placebo + ST	619	45	7,27				
Erkrankungen der Niere und Harnwege							
Naldemedin + ST	621	27	4,35	0,82 [0,50; 1,34]	0,81 [0,48; 1,36]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,5000
Placebo + ST	619	33	5,33				
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Naldemedin + ST	621	16	2,58	0,84 [0,44; 1,62]	0,84 [0,43; 1,64]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,7244
Placebo + ST	619	19	3,07				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Naldemedin + ST	621	54	8,70	0,80 [0,57; 1,13]	0,78 [0,54; 1,14]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,2432
Placebo + ST	619	67	10,82				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Naldemedin + ST	621	54	8,70	1,15 [0,79; 1,67]	1,16 [0,77; 1,74]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,5445
Placebo + ST	619	47	7,59				
Gefäßerkrankungen							
Naldemedin + ST	621	31	4,99	1,14 [0,69; 1,89]	1,15 [0,68; 1,95]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,6959
Placebo + ST	619	27	4,36				
SUE nach SOC							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Naldemedin + ST	621	5	0,81	0,50 [0,17; 1,45]	0,49 [0,17; 1,45]	-0,01 [-0,02; 0,00]	0,2068
Placebo + ST	619	10	1,62				

Endpunkt **SOC** Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Naldemedin + ST	621	15	2,42	0,79 [0,40; 1,53]	0,78 [0,39; 1,55]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,5953
Placebo + ST	619	19	3,07				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Naldemedin + ST	621	16	2,58	1,00 [0,50; 1,98]	1,00 [0,49; 2,01]	-0,00 [-0,02; 0,02]	1,0000
Placebo + ST	619	16	2,58				
Schwere UE nach SOC							
Erkrankungen des Gastrointestinalsystems							
Naldemedin + ST	621	18	2,90	1,50 [0,73; 3,08]	1,51 [0,72; 3,16]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,3601
Placebo + ST	619	12	1,94				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Naldemedin + ST	621	16	2,58	1,45 [0,68; 3,10]	1,46 [0,67; 3,18]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,4414
Placebo + ST	619	11	1,78				
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Naldemedin + ST	621	11	1,77	1,00 [0,44; 2,28]	1,00 [0,43; 2,32]	-0,00 [-0,01; 0,01]	1,0000
Placebo + ST	619	11	1,78				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Naldemedin + ST	621	16	2,58	1,45 [0,68; 3,10]	1,46 [0,67; 3,18]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,4414
Placebo + ST	619	11	1,78				
Erkrankungen des Nervensystems							
Naldemedin + ST	621	10	1,61	0,91 [0,39; 2,12]	0,90 [0,38; 2,15]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,9941
Placebo + ST	619	11	1,78				

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman.

c: Pearson's Chi^2-Test.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2019)

Mit Ausnahme der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wo sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST zeigte

(RR [95%-KI]: 1,28 [1,07; 1,53]; p = 0,0066), ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Inzidenz UE auf SOC-Ebene.

Tabelle 4-41: Ergebnisse der ergänzenden Analyse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit nach PT aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
UE nach PT							
Abdominelle Empfindlichkeit							
Naldemedin + ST	621	14	2,25	1,16 [0,54; 2,49]	1,17 [0,54; 2,54]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,8494
Placebo + ST	619	12	1,94				
Abdominalschmerz							
Naldemedin + ST	621	51	8,21	2,68 [1,60; 4,48]	2,83 [1,65; 4,84]	0,05 [0,03; 0,08]	0,0001
Placebo + ST	619	19	3,07				
Schmerzen Oberbauch							
Naldemedin + ST	621	30	4,83	1,66 [0,94; 2,95]	1,69 [0,93; 3,07]	0,02 [-0,00; 0,04]	0,1078
Placebo + ST	619	18	2,91				
Angst							
Naldemedin + ST	621	13	2,09	1,00 [0,47; 2,13]	1,00 [0,46; 2,17]	0,00 [-0,02; 0,02]	1,0000
Placebo + ST	619	13	2,10				
Arthralgie							
Naldemedin + ST	621	29	4,67	1,26 [0,74; 2,15]	1,27 [0,73; 2,22]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,4861
Placebo + ST	619	23	3,72				
Asthenie							
Naldemedin + ST	621	10	1,61	9,97 [1,28; 77,63]	10,11 [1,29; 79,26]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0114
Placebo + ST	619	1	0,16				
Rückenschmerzen							
Naldemedin + ST	621	36	5,80	1,16 [0,73; 1,85]	1,17 [0,71; 1,91]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,6249
Placebo + ST	619	31	5,01				
Bronchitis							
Naldemedin + ST	621	22	3,54	1,37 [0,73; 2,58]	1,38 [0,72; 2,66]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,4158
Placebo + ST	619	16	2,58				
Cellulitis							
Naldemedin + ST	621	12	1,93	1,33 [0,56; 3,13]	1,34 [0,56; 3,19]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,6652
Placebo + ST	619	9	1,45				

Parameter Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Chronische obstruktive Lungenerkrankung							
Naldemedin + ST	621	9	1,45	0,90 [0,37; 2,19]	0,90 [0,36; 2,22]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,9943
Placebo + ST	619	10	1,62				
Obstipation							
Naldemedin + ST	621	20	3,22	1,00 [0,54; 1,83]	1,00 [0,53; 1,87]	-0,00 [-0,02; 0,02]	1,0000
Placebo + ST	619	20	3,23				
Depression							
Naldemedin + ST	621	9	1,45	0,82 [0,34; 1,95]	0,81 [0,33; 1,98]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,8160
Placebo + ST	619	11	1,78				
Diarrhö							
Naldemedin + ST	621	68	10,95	2,05 [1,38; 3,07]	2,18 [1,42; 3,36]	0,06 [0,03; 0,09]	0,0004
Placebo + ST	619	33	5,33				
Schwindel							
Naldemedin + ST	621	13	2,09	1,30 [0,57; 2,93]	1,30 [0,57; 2,99]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,6795
Placebo + ST	619	10	1,62				
Entzugserscheinung							
Naldemedin + ST	621	11	1,77	1,37 [0,56; 3,38]	1,38 [0,55; 3,45]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,6489
Placebo + ST	619	8	1,29				
Sturz							
Naldemedin + ST	621	8	1,29	0,66 [0,27; 1,61]	0,66 [0,27; 1,63]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4942
Placebo + ST	619	12	1,94				
Fatigue							
Naldemedin + ST	621	9	1,45	0,90 [0,37; 2,19]	0,90 [0,36; 2,22]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,9943
Placebo + ST	619	10	1,62				
Flatulenz							
Naldemedin + ST	621	11	1,77	0,64 [0,30; 1,37]	0,64 [0,30; 1,37]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,3348
Placebo + ST	619	17	2,75				
Gastroenteritis							
Naldemedin + ST	621	12	1,93	2,39 [0,85; 6,75]	2,42 [0,85; 6,91]	0,01 [-0,00; 0,02]	0,1407
Placebo + ST	619	5	0,81				
Virale Gastroenteritis							
Naldemedin + ST	621	14	2,25	1,16 [0,54; 2,49]	1,17 [0,54; 2,54]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,8494
Placebo + ST	619	12	1,94				

Parameter Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Kopfschmerz							
Naldemedin + ST	621	30	4,83	0,91 [0,56; 1,47]	0,90 [0,54; 1,50]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,7858
Placebo + ST	619	33	5,33				
Hyperhidrosis							
Naldemedin + ST	621	10	1,61	1,66 [0,61; 4,54]	1,67 [0,60; 4,63]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,4542
Placebo + ST	619	6	0,97				
Hypertonie							
Naldemedin + ST	621	10	1,61	0,71 [0,32; 1,59]	0,71 [0,31; 1,60]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,5311
Placebo + ST	619	14	2,26				
Influenza							
Naldemedin + ST	621	15	2,42	1,15 [0,55; 2,40]	1,15 [0,54; 2,45]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,8552
Placebo + ST	619	13	2,10				
Schlaflosigkeit							
Naldemedin + ST	621	9	1,45	0,90 [0,37; 2,19]	0,90 [0,36; 2,22]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,9943
Placebo + ST	619	10	1,62				
Muskelkrämpfe							
Naldemedin + ST	621	11	1,77	0,69 [0,32; 1,46]	0,68 [0,31; 1,48]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,4314
Placebo + ST	619	16	2,58				
Muskuloskelettaler Schmerz							
Naldemedin + ST	621	12	1,93	1,71 [0,68; 4,31]	1,72 [0,67; 4,41]	0,01 [-0,00; 0,02]	0,3588
Placebo + ST	619	7	1,13				
Nasopharyngitis							
Naldemedin + ST	621	26	4,19	0,89 [0,53; 1,50]	0,89 [0,52; 1,53]	-0,00 [-0,03; 0,02]	0,7733
Placebo + ST	619	29	4,68				
Übelkeit							
Naldemedin + ST	621	49	7,89	1,40 [0,92; 2,12]	1,43 [0,91; 2,24]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,1460
Placebo + ST	619	35	5,65				
Nackenschmerz							
Naldemedin + ST	621	13	2,09	1,62 [0,68; 3,88]	1,63 [0,67; 3,97]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,3827
Placebo + ST	619	8	1,29				
Peripheres Ödem							
Naldemedin + ST	621	15	2,42	1,25 [0,59; 2,64]	1,25 [0,58; 2,70]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,7034
Placebo + ST	619	12	1,94				

Parameter Behandlungsarm	**N**	**Patienten mit Ereignis**	**%**	**RR [95%-KI][a]**	**OR [95%-KI][a]**	**RD [95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Schmerz in den Extremitäten							
Naldemedin + ST	621	13	2,09	0,76 [0,37; 1,56]	0,76 [0,38; 1,57]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,5732
Placebo + ST	619	17	2,75				
Pneumonie							
Naldemedin + ST	621	14	2,25	1,07 [0,51; 2,26]	1,08 [0,50; 2,31]	0,00 [-0,01; 0,02]	1,0000
Placebo + ST	619	13	2,10				
Hautausschlag							
Naldemedin + ST	621	15	2,42	2,49 [0,97; 6,38]	2,53 [0,97; 6,56]	0,01 [0,00; 0,03]	0,0796
Placebo + ST	619	6	0,97				
Sinusitis							
Naldemedin + ST	621	23	3,70	0,96 [0,55; 1,67]	0,95 [0,53; 1,71]	-0,00 [-0,02; 0,02]	0,9910
Placebo + ST	619	24	3,88				
Infektion der oberen Atemwege							
Naldemedin + ST	621	36	5,80	1,09 [0,69; 1,72]	1,09 [0,67; 1,78]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,8150
Placebo + ST	619	33	5,33				
Harnwegsinfektion							
Naldemedin + ST	621	38	6,12	0,74 [0,50; 1,11]	0,73 [0,47; 1,12]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,1815
Placebo + ST	619	51	8,24				
Erbrechen							
Naldemedin + ST	621	37	5,96	1,94 [1,13; 3,34]	2,00 [1,14; 3,52]	0,03 [0,01; 0,05]	0,0208
Placebo + ST	619	19	3,07				

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman.

c: Es wurde der Pearson's Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet. Bei Werten < 5 wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet.

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2019)

Auf PT-Ebene zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Naldemedin + ST gegenüber Placebo + ST für die Ergebnisse Abdominalschmerz (8,21% vs.

3,07%; RR [95%-KI]: 2,68 [1,60; 4,48]; p = 0,0001), Asthenie (1,61% vs. 0,16%; RR [95%-KI]: 9,97 [1,28; 77,63]; p = 0,0114), Diarrhö (10,95% vs. 5,33%; RR [95%-KI]: 2,05 [1,38; 3,07]; p = 0,0004) und Erbrechen (5,96% vs. 3,07%; RR [95%-KI]: 1,94 [1,13; 3,34]; p = 0,0208).

Schwerwiegende UE sowie schwere UE (auf PT Ebene) wurden in der COMPOSE 3 Studie selten berichtet; sie traten mit einer Häufigkeit von unter 5%. in beiden Studienarmen bei weniger als 10 Patienten auf.

Die in der Studie COMPOSE 3 aufgetretenen UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT werden in der nachfolgenden Tabelle 4-42 deskriptiv aufgeführt.

Tabelle 4-42: Deskriptive Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

COMPOSE 3		
SOC PT	**Naldemedin + ST (N = 621)** **n (%)**	**Placebo + ST (N = 619)** **n (%)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	3 (0,5)
Cellulitis	0 (0)	1 (0,2)
Cellulitis orbital	0 (0)	1 (0,2)
Herpes zoster	0 (0)	1 (0,2)
Nekrotisierende Fasziitis	0 (0)	1 (0,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (0,3)	2 (0,3)
Adenokarzinom des Darms	1 (0,2)	0 (0)
Transitionalzellkarzinom der Blase	0 (0)	1 (0,2)
Adenokarzinom der Lunge	0 (0)	1 (0,2)
Plattenepithelkarzinom der Lunge	1 (0,2)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Schlaflosigkeit	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,3)	5 (0,8)
Schlaganfall	0 (0)	1 (0,2)
Dysgeusie	1 (0,2)	0 (0)
Kopfschmerz	0 (0)	2 (0,3)
Neuralgie	0 (0)	1 (0,2)
Periphere Neuropathien	1 (0,2)	0 (0)
Parosmie	1 (0,2)	0 (0)
Tremor	0 (0)	1 (0,2)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,2)
Augenschmerz	0 (0)	1 (0,2)

COMPOSE 3		
SOC PT	**Naldemedin + ST (N = 621)** **n (%)**	**Placebo + ST (N = 619)** **n (%)**
Herzerkrankungen	1 (0,2)	2 (0,3)
Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,2)
Atrioventrikulärer Block 1. Grades	0 (0)	1 (0,2)
Kardiomegalie	1 (0,2)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	3 (0,5)	0 (0)
Tiefe Venenthrombose	1 (0,2)	0 (0)
Erythromelalgie	1 (0,2)	0 (0)
Errötung	1 (0,2)	0 (0)
Thrombose	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,3)	2 (0,3)
Chronische obstruktive Lungenerkrankung	0 (0)	1 (0,2)
Pneumothorax	1 (0,2)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,2)	0 (0)
Gähnen	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointenstinaltrakts	23 (3,7)	10 (1,6)
Flatulenz	2 (0,3)	2 (0,3)
Abdominalschmerz	11 (1,8)	0 (0)
Schmerzen Unterbauch	1 (0,2)	1 (0,2)
Schmerzen Oberbauch	2 (0,3)	0 (0)
Abdominelle Empfindlichkeit	1 (0,2)	0 (0)
Colitis	0 (0)	1 (0,2)
Obstipation	0 (0)	1 (0,2)
Diarrhö	13 (2,1)	4 (0,6)
Stuhlinkontinenz	1 (0,2)	0 (0)
Häufige Darmentleerungen	0 (0)	1 (0,2)
Übelkeit	5 (0,8)	1 (0,2)
Erbrechen	5 (0,8)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Hepatitis	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (0,6)	0 (0)
Hyperhidrosis	1 (0,2)	0 (0)
Lichtempfindlichkeit	1 (0,2)	0 (0)
Hautausschlag	2 (0,3)	0 (0)

COMPOSE 3		
SOC PT	**Naldemedin + ST (N = 621)** **n (%)**	**Placebo + ST (N = 619)** **n (%)**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (0,6)	2 (0,3)
Rückenschmerz	1 (0,2)	1 (0,2)
Muskelkrämpfe	1 (0,2)	0 (0)
Osteoarthritis	1 (0,2)	0 (0)
Gefühl der Schwere	1 (0,2)	0 (0)
Spondylolisthesis	0 (0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	1 (0,2)	2 (0,3)
Nierenversagen	0 (0)	1 (0,2)
Chronisches Nierenversagen	0 (0)	1 (0,2)
Nierenfunktionsstörung	1 (0,2)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (1,0)	6 (1,0)
Asthenie	2 (0,3)	0 (0)
Schüttelfrost	1 (0,2)	1 (0,2)
Unwohlsein	0 (0)	1 (0,2)
Entzugserscheinung	3 (0,5)	3 (0,5)
Fatigue	0 (0)	1 (0,2)
Kältegefühl	0 (0)	1 (0,2)
Peripheres Ödem	1 (0,2)	0 (0)
Schmerz	0 (0)	2 (0,3)
Untersuchungen	1 (0,2)	6 (1,0)
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (0,2)	3 (0,5)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	1 (0,2)	3 (0,5)
Serum-Alkalische-Phoshatase erhöht	1 (0,2)	2 (0,3)
Serum-Creatin-Phosphokinase erhöht	0 (0)	2 (0,3)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,2)	2 (0,3)
Erhöhter Glucose-Wert im Urin	0 (0)	1 (0,2)
Hämatokrit erniedrigt	0 (0)	1 (0,2)
Hämoglobin erniedrigt	0 (0)	1 (0,2)
Abnormale Laborwerte	0 (0)	1 (0,2)

COMPOSE 3		
SOC PT	**Naldemedin + ST (N = 621)** **n (%)**	**Placebo + ST (N = 619)** **n (%)**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	2 (0,3)
Fraktur der Patella	0 (0)	1 (0,2)
Verschriebene Überdosis	0 (0)	1 (0,2)
Alle Analysen basieren auf der Safety-Population. N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (Shionogi 2017)		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung für den Endpunkt SOWS

Studie	Operationalisierung
COMPOSE 3	Die Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) wird als patientenberichtetes Instrument zur Bewertung der Opioidentzugssymptomatik herangezogen. Der Fragebogen besteht aus 11 Items die auf einer Likert-Skala mit einem Wertbereich von 0 – 4 bewertet werden. Dabei ist eine Null gleichzusetzen mit keinen Entzugssymptomen. **Analyse** Für den Endpunkt SOWS werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der Safety-Population dargestellt: • Mittlere Änderung in der Punktzahl der SOWS pro Woche über den gesamten Studienverlauf und zur Woche 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48 und 52 jeweils verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM auf Basis der Safety-Population mit einem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert (N = 584 im Naldemedinarm und N = 585 im Placeboarm). Aus den MMRM-Analysen werden für den gesamten Studienverlauf und die untersuchten Zeitpunkte die Mittelwertdifferenzen zusammen mit den entsprechenden 95% KI berichtet. Das Modell umfasst Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit als feste Effekte und Opioid Stratum als Kovariate. Die verwendete Kovarianz-Matrix wurde als unstrukturiert angenommen.
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); SOWS: Subjective Opiate Withdrawal Scale	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt SOWS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMPOSE 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Durch die doppelte Verblindung (Patient und behandelnder Arzt) ist eine Beeinflussung des Ergebnisses, die durch die Kenntnis der Behandlungsgruppe bewusst oder unbewusst möglich wäre, nicht zu erwarten. Die Auswertungen erfolgten auf Basis der Safety-Population, die zu mehr als 95% der ITT-Population entspricht. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SOWS als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SOWS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-45: Rücklaufquote für die Analyse der SOWS für RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt Behandlungsarm	**Anteil der Patienten basierend auf der Safety-Population**			**Anteil der Patienten basierend auf den tatsächlich beobachteten Fällen**		
	n	**N**	**%**	**n**	**N***	**%**
SOWS						
Baseline						
Gesamt	1175	1240	94,76	1175	1240	94,76
Naldemedin + ST	586	621	94,36	586	621	94,36
Placebo + ST	589	619	95,15	589	619	95,15
Woche 1						
Gesamt	1144	1240	92,26	1144	1240	92,26
Naldemedin + ST	570	621	91,79	570	621	91,79
Placebo + ST	574	619	92,73	574	619	92,73
Woche 2						
Gesamt	1132	1240	91,29	1132	1234	91,73
Naldemedin + ST	563	621	90,66	563	616	91,4
Placebo + ST	569	619	91,92	569	618	92,07

Endpunkt Zeitpunkt Behandlungsarm	Anteil der Patienten basierend auf der Safety-Population			Anteil der Patienten basierend auf den tatsächlich beobachteten Fällen		
	n	N	%	n	N*	%
Woche 6						
Gesamt	991	1240	79,92	991	1180	83,98
Naldemedin + ST	482	621	77,62	482	588	81,97
Placebo + ST	509	619	82,23	509	592	85,98
Woche 12						
Gesamt	908	1240	73,23	908	1120	81,07
Naldemedin + ST	461	621	74,24	461	564	81,74
Placebo + ST	447	619	72,21	447	556	80,4
Woche 24						
Gesamt	890	1240	71,77	890	1029	86,49
Naldemedin + ST	445	621	71,66	445	518	85,91
Placebo + ST	445	619	71,89	445	511	87,08
Woche 36						
Gesamt	795	1240	64,11	795	947	83,95
Naldemedin + ST	402	621	64,73	402	476	84,45
Placebo + ST	393	619	63,49	393	471	83,44
Woche 48						
Gesamt	753	1240	60,73	753	873	86,25
Naldemedin + ST	383	621	61,67	383	441	86,85
Placebo + ST	370	619	59,77	370	432	85,65
Woche 52						
Gesamt	749	1240	60,4	749	851	88,01
Naldemedin + ST	380	621	61,19	380	426	89,2
Placebo + ST	369	619	59,61	369	425	86,82

n: Anzahl der Patienten mit beantwortetem Fragebogen; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; N*: Anzahl der beobachten Fälle; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOWS: Subjective Opiate Withdrawal Scale; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Die Rücklaufquoten des SOWS Fragebogens werden zu allen Zeitpunkten als adäquat betrachtet. Basierend auf der Safety-Population lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bis zu Woche 24 bei ungefähr 70%. Basierend auf den zu den jeweiligen Visiten noch in der Studie befindlichen Patienten lag die Rücklaufquote durchgängig bei über 80%.

Die Ergebnisse zu den Änderungen in der Opioidentzugssymptomatik gemessen anhand des Fragebogens SOWS, analysiert mithilfe eines MMRM, sind in Tabelle 4-46 und Tabelle 4-47 zusammengefasst.

Tabelle 4-46: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für den Endpunkt SOWS aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N**	**MW (SD)**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[a]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
SOWS					
Baseline					
Naldemedin + ST	586[b]	8,63 (9,84)	NA	NA	NA
Placebo + ST	589[b]	7,77 (9,26)	NA		
Bis zu Woche 52					
Naldemedin + ST	583[c]	3,96 (4,89)	-4,63 (0,24)	-0,96 [-1,61; -0,3] 0,0041	-0,17 [-0,28; -0,05]
Placebo + ST	585[c]	4,00 (5,17)	-3,67 (0,24)		

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

b: Anzahl der Patienten mit beobachteten Werten zu Baseline.

c: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse.

KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Methode der kleinsten Quadrate (Least Square-Mean); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NA: Nicht anwendbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SOWS: Subjective Opiate Withdrawal Scale; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl in der SOWS gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM über den gesamten Studienverlauf zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jeder Visite für den Endpunkt SOWS aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
SOWS					
Baseline					
Naldemedin + ST	586	8,63 (9,84)	NA	NA	NA
Placebo + ST	589	7,77 (9,26)	NA		
Woche 1 (Visite 3)					
Naldemedin + ST	570	3,38 (4,37)	-5,11 (0,32)	-0,66 [-1,56; 0,24] 0,1497	-0,09 [-0,2; 0,03]
Placebo + ST	574	3,09 (3,97)	-4,46 (0,32)		
Woche 2 (Visite 4)					
Naldemedin + ST	563	3,16 (4,86)	-5,43 (0,32)	-0,69 [-1,59; 0,21] 0,1333	-0,09 [-0,21; 0,03]
Placebo + ST	569	2,82 (4,21)	-4,74 (0,32)		
Woche 6 (Visite 5)					
Naldemedin + ST	482	3,33 (4,67)	-5,19 (0,33)	-1,27 [-2,19; -0,34] 0,0072	-0,17 [-0,3; -0,05]
Placebo + ST	509	3,59 (5,51)	-3,92 (0,33)		
Woche 12 (Visite 6)					
Naldemedin + ST	461	4,14 (6,01)	-4,28 (0,34)	-0,95 [-1,89; -0,01] 0,0471	-0,13 [-0,25; 0]
Placebo + ST	447	3,83 (5,54)	-3,33 (0,34)		
Woche 24 (Visite 8)					
Naldemedin + ST	445	4,61 (7,04)	-3,84 (0,34)	-1,16 [-2,1; -0,22] 0,0160	-0,16 [-0,29; -0,03]
Placebo + ST	445	4,58 (6,57)	-2,68 (0,34)		
Woche 36 (Visite 10)					
Naldemedin + ST	402	4,44 (6,79)	-3,79 (0,35)	-1,23 [-2,2; -0,27] 0,0123	-0,18 [-0,32; -0,04]
Placebo + ST	393	4,54 (6,59)	-2,56 (0,35)		
Woche 48 (Visite 12)					
Naldemedin + ST	383	4 (5,82)	-4,35 (0,35)	-0,91 [-1,88; 0,07] 0,0685	-0,13 [-0,28; 0,01]
Placebo + ST	370	3,7 (5,61)	-3,45 (0,35)		

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
Woche 52 (Visite 13)					
Naldemedin + ST	380	4,21 (6,44)	-4,1 (0,35)	-1,2 [-2,17; -0,22] 0,0165	-0,18 [-0,32; -0,03]
Placebo + ST	369	4,27 (6,73)	-2,91 (0,35)		

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

In die MMRM-Analyse wurden alle randomisierten Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem ein post-Baseline-Wert eingeschlossen, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben (N = 584 im Naldemedinarm und N = 585 im Placeboarm).

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Methode der kleinsten Quadrate (Least Square-Mean); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; N*: Anzahl der beobachteten Patienten zu der Visite; NA: Nicht anwendbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); SOWS: Subjective Opiate Withdrawal Scale; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl in der SOWS gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM zeigte sich zu Woche 6, 12, 24, 36 und 52 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Verlaufsdarstellung für den Endpunkt SOWS ist der folgenden Abbildung 4-12 zu entnehmen.

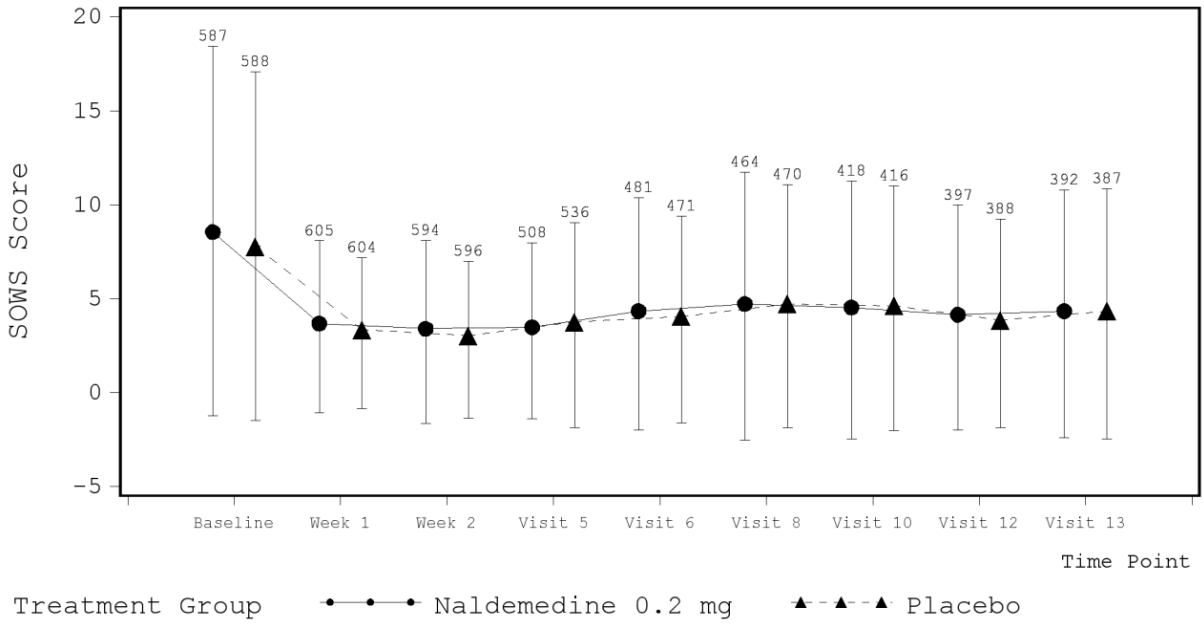


Abbildung 4-12: Änderung in der SOWS von der Baseline zu jeder Visite in der Safety-Population (Mittelwert ± Standardabweichung) (Shionogi 2017)

4.3.1.3.1.6 Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung für den Endpunkt COWS

Studie	Operationalisierung
COMPOSE 3	Die Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) wird als Instrument zur Bewertung der Opioidentzugssymptomatik herangezogen. Der Fragebogen besteht aus 11 Items, die auf einer Likert-Skala mit einem Wertbereich von 0 – 4 bewertet werden. Dabei ist eine Null gleichzusetzen mit keinen Entzugssymptomen. **Analyse** Für den Endpunkt COWS werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der Safety-Population dargestellt: • Mittlere Änderung in der Punktzahl der COWS pro Erhebungszeitpunkt über den gesamten Studienverlauf und zu Tag 1 (60 Minuten, 90 Minuten und 120 Minuten nach der Dosisgabe) sowie zur Woche 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48 und 52 jeweils verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM auf Basis der Safety-Population mit einem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert (N = 556 im Naldemedinarm und N = 568 im Placeboarm). Aus den MMRM-Analysen werden für den gesamten Studienverlauf und die untersuchten Zeitpunkte die Mittelwertdifferenzen zusammen mit den entsprechenden 95% KI berichtet. Das Modell umfasst Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit als feste Effekte und Opioid Stratum als Kovariate. Die verwendete Kovarianz-Matrix wurde als unstrukturiert angenommen.
COWS: Clinical Opiate Withdrawal Scale; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt COWS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMPOSE 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Durch die doppelte Verblindung (Patient und behandelnder Arzt) ist eine Beeinflussung des Ergebnisses, die durch die Kenntnis der Behandlungsgruppe bewusst oder unbewusst möglich wäre, nicht zu erwarten. Die Auswertungen erfolgten auf Basis der Safety-Population, die zu mehr als 95% der ITT-Population entspricht. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt COWS als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-50: Rücklaufquote für die Analyse der COWS für RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt Behandlungsarm	**Anteil der Patienten basierend auf der Safety-Population**			**Anteil der Patienten basierend auf den tatsächlich beobachteten Fällen**		
	n	**N**	**%**	**n**	**N***	**%**
COWS						
Baseline						
Gesamt	1124	1240	90,65	1124	1240	90,65
Naldemedin + ST	556	621	89,53	556	621	89,53
Placebo + ST	568	619	91,76	568	619	91,76
Tag 1 – 60 Minuten nach Dosisgabe						
Gesamt	1075	1240	86,69	1075	1240	86,69
Naldemedin + ST	522	621	84,06	522	621	84,06
Placebo + ST	553	619	89,34	553	619	89,34
Tag 1 – 90 Minuten nach Dosisgabe						
Gesamt	1059	1240	85,4	1059	1240	85,4
Naldemedin + ST	519	621	83,57	519	621	83,57
Placebo + ST	540	619	87,24	540	619	87,24
Tag 1 – 120 Minuten nach Dosisgabe						
Gesamt	1073	1240	86,53	1073	1240	86,53
Naldemedin + ST	532	621	85,67	532	621	85,67
Placebo + ST	541	619	87,4	541	619	87,4
Woche 1						
Gesamt	1040	1240	83,87	1040	1238	84,01
Naldemedin + ST	508	621	81,8	508	619	82,07
Placebo + ST	532	619	85,95	532	619	85,95
Woche 2						
Gesamt	1028	1240	82,9	1028	1218	84,4
Naldemedin + ST	504	621	81,16	504	604	83,44
Placebo + ST	524	619	84,65	524	614	85,34
Woche 6						
Gesamt	943	1240	76,05	943	1180	79,92
Naldemedin + ST	456	621	73,43	456	588	77,55
Placebo + ST	487	619	78,68	487	592	82,26

Endpunkt Zeitpunkt Behandlungsarm	**Anteil der Patienten basierend auf der Safety-Population**			**Anteil der Patienten basierend auf den tatsächlich beobachteten Fällen**		
	n	**N**	**%**	**n**	**N***	**%**
Woche 12						
Gesamt	864	1240	69,68	864	1120	77,14
Naldemedin + ST	430	621	69,24	430	564	76,24
Placebo + ST	434	619	70,11	434	556	78,06
Woche 24						
Gesamt	856	1240	69,03	856	1029	83,19
Naldemedin + ST	424	621	68,28	424	518	81,85
Placebo + ST	432	619	69,79	432	511	84,54
Woche 36						
Gesamt	761	1240	61,37	761	947	80,36
Naldemedin + ST	381	621	61,35	381	476	80,04
Placebo + ST	380	619	61,39	380	471	80,68
Woche 48						
Gesamt	721	1240	58,15	721	873	82,59
Naldemedin + ST	364	621	58,62	364	441	82,54
Placebo + ST	357	619	57,67	357	432	82,64
Woche 52						
Gesamt	715	1240	57,66	715	851	84,02
Naldemedin + ST	360	621	57,97	360	426	84,51
Placebo + ST	355	619	57,35	355	425	83,53

COWS: Clinical Opiate Withdrawal Scale; n: Anzahl der Patienten mit beantwortetem Fragebogen; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; N*: Anzahl der beobachten Fälle; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Die Rücklaufquoten des COWS Fragebogens werden zu allen Zeitpunkten als adäquat betrachtet. Basierend auf der Safety-Population lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bis zu Woche 24 bei ungefähr 70%. Basierend auf den zu den jeweiligen Visiten noch in der Studie befindlichen Patienten lag die Rücklaufquote durchgängig bei über 80%.

Die Ergebnisse zu den Änderungen in der Opioidentzugssymptomatik gemessen anhand des Fragebogens COWS, analysiert mithilfe eines MMRM, sind in Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52 zusammengefasst.

Tabelle 4-51: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für den Endpunkt COWS aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[a]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
COWS					
Baseline					
Naldemedin + ST	556[b]	0,93 (1,31)	NA	NA	NA
Placebo + ST	568[b]	0,89 (1,12)	NA		
Bis zu Woche 52					
Naldemedin + ST	556[c]	0,46 (0,79)	-0,47 (0,03)	0,02 [-0,06; 0,1] 0,6564	0,03 [-0,09; 0,14]
Placebo + ST	568[c]	0,40 (0,81)	-0,49 (0,03)		

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

b: Anzahl der Patienten mit beobachteten Werten zu Baseline.

c: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse.

COWS: Clinical Opiate Withdrawal Scale; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Methode der kleinsten Quadrate (Least Square-Mean); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NA: Nicht anwendbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl in der COWS gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte für den gesamten Studienverlauf kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-52: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jeder Visite für den Endpunkt COWS aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
COWS					
Baseline					
Naldemedin + ST	556	0,93 (1,31)	NA	NA	NA
Placebo + ST	568	0,89 (1,12)	NA		
Tag 1 (Visite 2) – 60 Minuten nach Dosisgabe					
Naldemedin + ST	522	0,84 (1,11)	-0,1 (0,05)	0,1 [-0,04; 0,23] 0,1527	0,09 [-0,03; 0,21]
Placebo + ST	553	0,68 (1,05)	-0,2 (0,05)		
Tag 1 (Visite 2) – 90 Minuten nach Dosisgabe					
Naldemedin + ST	519	0,82 (1,25)	-0,1 (0,05)	0,13 [0; 0,27] 0,0503	0,12 [0; 0,24]
Placebo + ST	540	0,65 (1)	-0,24 (0,05)		
Tag 1 (Visite 2) – 120 Minuten nach Dosisgabe					
Naldemedin + ST	532	0,79 (1,18)	-0,13 (0,05)	0,14 [0,01; 0,27] 0,0379	0,13 [0,01; 0,25]
Placebo + ST	541	0,61 (0,97)	-0,27 (0,05)		
Woche 1 (Visite 3)					
Naldemedin + ST	508	0,83 (1,13)	-0,08 (0,05)	0,02 [-0,11; 0,16] 0,7591	0,02 [-0,1; 0,14]
Placebo + ST	532	0,77 (1,1)	-0,1 (0,05)		
Woche 2 (Visite 4)					
Naldemedin + ST	504	0,86 (1,17)	-0,05 (0,05)	-0,02 [-0,15; 0,12] 0,8095	-0,02 [-0,14; 0,11]
Placebo + ST	524	0,82 (1,1)	-0,03 (0,05)		
Woche 6 (Visite 5)					
Naldemedin + ST	456	0,81 (1,05)	-0,11 (0,05)	0 [-0,14; 0,14] 0,9652	0 [-0,13; 0,12]
Placebo + ST	487	0,75 (1,09)	-0,1 (0,05)		
Woche 12 (Visite 6)					
Naldemedin + ST	430	0,73 (1,02)	-0,16 (0,05)	-0,08 [-0,22; 0,06] 0,2588	-0,08 [-0,21; 0,06]
Placebo + ST	434	0,77 (1,12)	-0,07 (0,05)		

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
Woche 24 (Visite 8)					
Naldemedin + ST	424	0,75 (1,06)	-0,15 (0,05)	-0,02 [-0,16; 0,13] 0,8263	-0,02 [-0,15; 0,12]
Placebo + ST	432	0,71 (1,04)	-0,14 (0,05)		
Woche 36 (Visite 10)					
Naldemedin + ST	381	0,7 (1,04)	-0,19 (0,05)	-0,07 [-0,22; 0,07] 0,3324	-0,07 [-0,21; 0,07]
Placebo + ST	380	0,72 (1,12)	-0,11 (0,05)		
Woche 48 (Visite 12)					
Naldemedin + ST	364	0,72 (1,22)	-0,19 (0,05)	-0,09 [-0,24; 0,06] 0,2574	-0,08 [-0,23; 0,06]
Placebo + ST	357	0,72 (0,99)	-0,1 (0,05)		
Woche 52 (Visite 13)					
Naldemedin + ST	360	0,71 (0,98)	-0,21 (0,05)	-0,06 [-0,21; 0,09] 0,4110	-0,06 [-0,21; 0,09]
Placebo + ST	355	0,7 (0,94)	-0,14 (0,05)		

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

In die MMRM-Analyse wurden alle randomisierten Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert eingeschlossen, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben (N = 556 im Naldemedinarm und N = 568 im Placeboarm).

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

COWS: Clinical Opiate Withdrawal Scale; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Methode der kleinsten Quadrate (Least Square-Mean); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; N*: Anzahl der beobachteten Patienten zu der Visite; NA: Nicht anwendbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl in der COWS gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte, mit Ausnahme zu Tag 1 (120 Minuten nach Dosisgabe), kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST gezeigt werden.

Die Verlaufsdarstellung für den Endpunkt COWS ist der folgenden Abbildung 4-13 zu entnehmen.

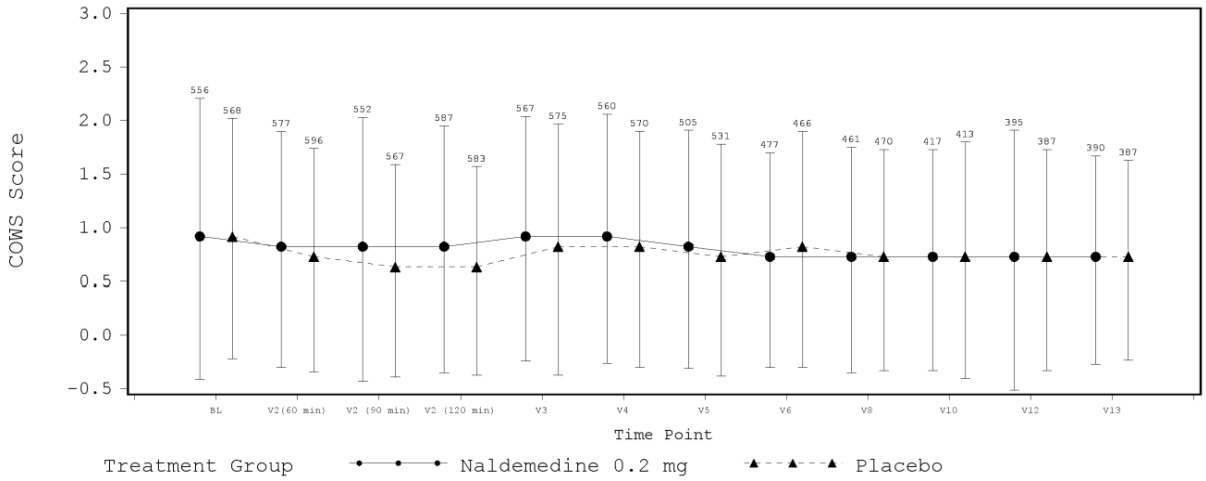


Abbildung 4-13: Änderung in der COWS von der Baseline zu jeder Visite in der Safety-Population (Mittelwert ± Standardabweichung) (Shionogi 2017)

4.3.1.3.1.7 Numerische Rating Skala (NRS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung für den Endpunkt Numerische Rating Skala (NRS)

Studie	Operationalisierung
COMPOSE 3	Die Numerische Rating Skala (NRS) wird als Instrument zur Bewertung der Schmerzintensität herangezogen. Der Fragebogen besteht aus 11 Items, die auf einer Likert-Skala mit einem Wertbereich von 0 – 10 bewertet werden. Dabei ist eine Null gleichzusetzen mit keinem Schmerz. **Analyse** Für den Endpunkt NRS werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der Safety-Population dargestellt: • Mittlere Änderung in der Punktzahl auf der 0 – 10 Punkteskala der NRS pro Woche über den gesamten Studienverlauf und zur Woche 2, 12, 24, 36 und 52 jeweils verglichen mit dem Ausgangswert anhand eines MMRM auf Basis der Safety-Population mit einem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert (N = 603 im Naldemedinarm und N = 601 im Placeboarm). Aus den MMRM-Analysen werden für den gesamten Studienverlauf und die untersuchten Zeitpunkte die Mittelwertdifferenzen mit den entsprechenden 95% KI berichtet. Das Modell umfasst Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit als feste Effekte und Opioid Stratum als Kovariate. Die verwendete Kovarianz-Matrix wurde als unstrukturiert angenommen.
KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); NRS: Numerische Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt NRS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMPOSE 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Durch die doppelte Verblindung (Patient und behandelnder Arzt) ist eine Beeinflussung des Ergebnisses, die durch die Kenntnis der Behandlungsgruppe bewusst oder unbewusst möglich wäre, nicht zu erwarten. Die Auswertungen erfolgten auf Basis der Safety-Population, die zu mehr als 95% der ITT-Population entspricht. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NRS als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt NRS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Naldemedin erfolgt anhand der Betrachtung der Studie COMPOSE 3.

Tabelle 4-55: Rücklaufquoten für die Analyse der NRS für RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt Behandlungsarm	**Anteil der Patienten basierend auf der Safety-Population**			**Anteil der Patienten basierend auf den tatsächlich beobachteten Fällen**		
	n	**N**	**%**	**n**	**N***	**%**
NRS						
Baseline						
Gesamt	1226	1240	98,87	1226	1240	98,87
Naldemedin + ST	614	621	98,87	614	621	98,87
Placebo + ST	612	619	98,87	612	619	98,87
Woche 1						
Gesamt	1108	1240	89,35	1108	1238	89,5
Naldemedin + ST	552	621	88,89	552	619	89,18
Placebo + ST	556	619	89,82	556	619	89,82
Woche 2						
Gesamt	1123	1240	90,56	1123	1218	92,2
Naldemedin + ST	562	621	90,5	562	604	93,05
Placebo + ST	561	619	90,63	561	614	91,37
Woche 6						
Gesamt	1030	1240	83,06	1030	1180	87,29
Naldemedin + ST	503	621	81	503	588	85,54
Placebo + ST	527	619	85,14	527	592	89,02
Woche 12						
Gesamt	944	1240	76,13	944	1120	84,29
Naldemedin + ST	478	621	76,97	478	564	84,75
Placebo + ST	466	619	75,28	466	556	83,81
Woche 24						
Gesamt	928	1240	74,84	928	1029	90,18
Naldemedin + ST	461	621	74,24	461	518	89
Placebo + ST	467	619	75,44	467	511	91,39
Woche 36						
Gesamt	827	1240	66,69	827	947	87,33
Naldemedin + ST	415	621	66,83	415	476	87,18
Placebo + ST	412	619	66,56	412	471	87,47

Endpunkt Zeitpunkt Behandlungsarm	**Anteil der Patienten basierend auf der Safety-Population**			**Anteil der Patienten basierend auf den tatsächlich beobachteten Fällen**		
	n	**N**	**%**	**n**	**N***	**%**
Woche 48						
Gesamt	780	1240	62,9	780	873	89,35
Naldemedin + ST	395	621	63,61	395	441	89,57
Placebo + ST	385	619	62,2	385	432	89,12
Woche 52						
Gesamt	775	1240	62,5	775	851	91,07
Naldemedin + ST	389	621	62,64	389	426	91,31
Placebo + ST	386	619	62,36	386	425	90,82

n: Anzahl der Patienten mit beantwortetem Fragebogen; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; N*: Anzahl der beobachten Fälle; NRS: Numerische Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Basierend auf der Safety-Population lagen die Rücklaufquoten der NRS in beiden Behandlungsarmen zu Baseline konsistent bei ca. 99%. Zur letzten Visite (Woche 52, Visite 13) lagen die Rücklaufquoten basierend auf der Safety-Population in beiden Behandlungsarmen bei mindestens 62%. Basierend auf den beobachteten Fällen lagen die Rücklaufquoten der NRS in beiden Behandlungsarmen zu Baseline konsistent bei ca. 99%. Zur letzten Visite (Woche 52, Visite 13) lagen die Rücklaufquoten basierend auf den beobachteten Fällen in beiden Behandlungsarmen bei ca. 91%.

Die Ergebnisse zu den Änderungen in der Schmerzintensität gemessen anhand des Fragebogens NRS, analysiert mithilfe eines MMRM, sind in Tabelle 4-56 und Tabelle 4-57 zusammengefasst.

Tabelle 4-56: Ergebnisse der MMRM-Analyse über den gesamten Studienverlauf für den Endpunkt NRS aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N**	**MW (SD)**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[a]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
NRS					
Baseline					
Naldemedin + ST	614[b]	4,98 (2,20)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612[b]	5,06 (2,17)	NA		
Bis zu Woche 52					
Naldemedin + ST	602[c]	4,33 (2,02)	-0,62 (0,06)	-0,07 [-0,22; 0,08] 0,3416	-0,05 [-0,17; 0,06]
Placebo + ST	601[c]	4,47 (1,97)	-0,55 (0,06)		

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

b: Anzahl der Patienten mit beobachteten Werten zu Baseline.

c: Anzahl der Patienten in der MMRM-Analyse.

KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Methode der kleinsten Quadrate (Least Square-Mean); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NA: Nicht anwendbar; NRS: Numerische Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle:(Shionogi 2019)

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl in der NRS gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte für den gesamten Studienverlauf kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Tabelle 4-57: Ergebnisse der MMRM-Analyse zu jeder Visite für den Endpunkt NRS aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **Zeitpunkt** Behandlungsarm	**N***	**MW (SD)[a]**	**LS-Mean Änderung gegenüber dem Ausgangswert (SE)[b]**	**LS-Mean Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]** **p-Wert**	**Hedges'g [95%-KI]**
NRS					
Baseline					
Naldemedin + ST	614	4,98 (2,2)	NA	NA	NA
Placebo + ST	612	5,06 (2,17)	NA		
Woche 1 (Visite 3)					
Naldemedin + ST	552	4,11 (2,53)	-0,85 (0,09)	-0,14 [-0,39; 0,11] 0,2647	-0,07 [-0,18; 0,05]
Placebo + ST	556	4,33 (2,38)	-0,71 (0,09)		
Woche 2 (Visite 4)					
Naldemedin + ST	562	4,37 (2,43)	-0,59 (0,09)	0 [-0,25; 0,25] 0,9997	0 [-0,12; 0,12]
Placebo + ST	561	4,4 (2,42)	-0,59 (0,09)		
Woche 6 (Visite 5)					
Naldemedin + ST	503	4,35 (2,4)	-0,61 (0,09)	-0,1 [-0,36; 0,15] 0,4234	-0,05 [-0,17; 0,07]
Placebo + ST	527	4,53 (2,32)	-0,51 (0,09)		
Woche 12 (Visite 6)					
Naldemedin + ST	478	4,26 (2,48)	-0,68 (0,09)	0,03 [-0,23; 0,29] 0,8317	0,01 [-0,11; 0,14]
Placebo + ST	466	4,22 (2,38)	-0,71 (0,09)		
Woche 24 (Visite 8)					
Naldemedin + ST	461	4,31 (2,44)	-0,68 (0,09)	-0,13 [-0,39; 0,14] 0,3436	-0,06 [-0,19; 0,07]
Placebo + ST	467	4,45 (2,46)	-0,55 (0,09)		
Woche 36 (Visite 10)					
Naldemedin + ST	415	4,27 (2,49)	-0,67 (0,1)	-0,12 [-0,4; 0,15] 0,3708	-0,06 [-0,2; 0,07]
Placebo + ST	412	4,42 (2,38)	-0,54 (0,1)		
Woche 48 (Visite 12)					
Naldemedin + ST	395	4,44 (2,31)	-0,49 (0,1)	-0,07 [-0,35; 0,2] 0,5994	-0,04 [-0,18; 0,1]
Placebo + ST	385	4,52 (2,35)	-0,41 (0,1)		

Woche 52 (Visite 13)					
Naldemedin + ST	389	4,4 (2,47)	-0,55 (0,1)	0,11 [-0,17; 0,39] 0,4439	0,06 [-0,09; 0,2]
Placebo + ST	386	4,27 (2,41)	-0,66 (0,1)		

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

In die MMRM-Analyse wurden alle randomisierten Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert eingeschlossen, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben (N = 603 im Naldemedinarm und N = 601 im Placeboarm).

a: Deskriptive Analyse basierend auf beobachteten Fällen (N*).

b: Analyse basiert auf dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM).

c: Basierend auf der Nullhypothese LS-MD = 0 (zweiseitig, α = 0,05); basierend auf MMRM.

KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Methode der kleinsten Quadrate (Least Square-Mean); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); MW: Mittelwert; N*: Anzahl der beobachteten Patienten zu der Visite; NA: Nicht anwendbar; NRS: Numerische Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SE: Standardfehler (Standard Error); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

Bei der Analyse der mittleren Änderung der Punktzahl in der NRS gegenüber dem Ausgangswert mittels MMRM konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST gezeigt werden.

Die Verlaufsdarstellung für den Endpunkt NRS ist der folgenden Abbildung 4-14 zu entnehmen.

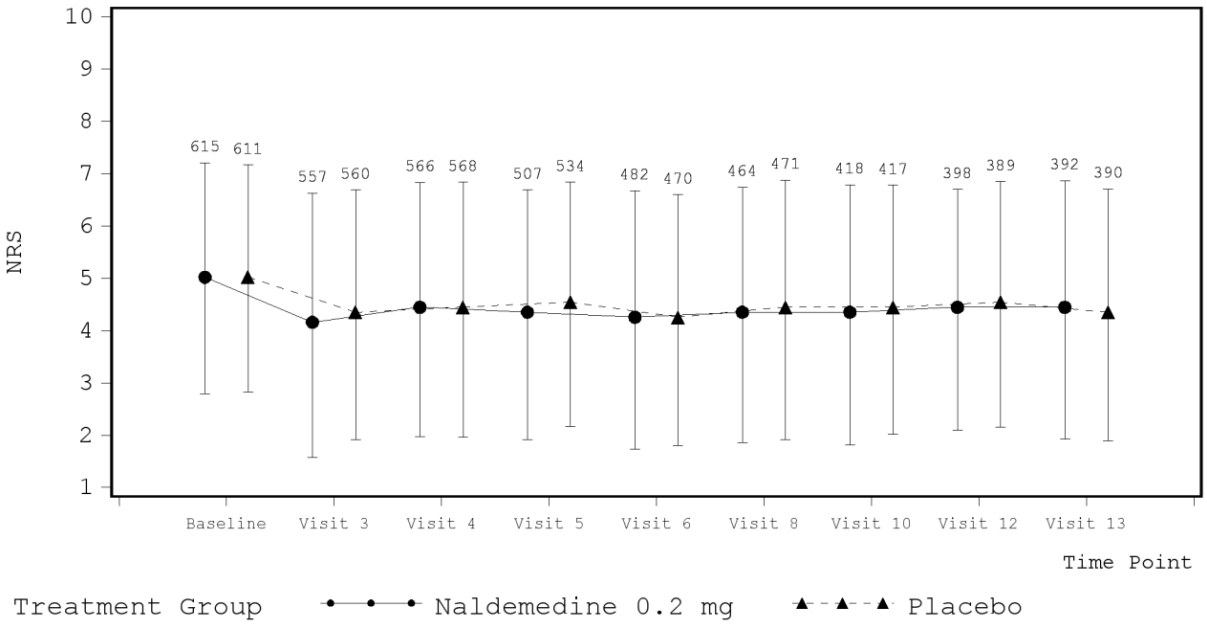


Abbildung 4-14: Änderung in der NRS von der Baseline zu jeder Visite in der Safety-Population (Mittelwert ± Standardabweichung) (Shionogi 2017)

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-58 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Schwere der Erkrankung (Symptomatik)**	**Region**	**Stabile Laxantien-einnahme zu Baseline**
Anteil der Patienten mit ≥ 1 zusätzlichen BM pro Woche					
COMPOSE 3	○	○	○	○	●
PAC-SYM Gesamtscore (Verbesserung um -0,6 Punkte)					
COMPOSE 3	○	○	○	○	●
PAC-QOL Gesamtscore (Verbesserung um -0,5 Punkte)					
COMPOSE 3	○	○	○	○	●
UE					
COMPOSE 3	○	○	○	○	○
SUE					
COMPOSE 3	○	○	○	○	○
Schweres UE					
COMPOSE 3	○	○	○	○	○
UE, die zum Therapieabbruch führen					
COMPOSE 3	○	○	○	○	○
UE, die zum Tod führen					
COMPOSE 3	○	○	○	○	○
MACE					
COMPOSE 3	○	○	○	○	○
MACE mit Schweregrad ”schwer”					
COMPOSE 3	○	○	○	○	○
UE nach SOC					
COMPOSE 3	○	○	○	○	○
UE nach PT					
COMPOSE 3	○	○	○	○	○
SOWS					
COMPOSE 3	○	○	○	○	○

COWS					
COMPOSE 3	○	○	○	○	○
NRS					
COMPOSE 3	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

BM: Darmentleerung (Bowel Movement); COWS: Clinical Opiate Withdrawal Scale; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); NRS: Numerische Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale); PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation – Symptoms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOWS: Subjective Opiate Withdrawal Scale; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-59 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-59: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für RCT COMPOSE 3 und Alter, Geschlecht, Schwere der Erkrankung (Symptomatik), Region und stabile Laxantieneinnahme zu Baseline

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Schwere der Erkrankung (Symptomatik)[a]**	**Region**	**Stabile Laxantien-einnahme zu Baseline[b]**
Anteil der Patienten mit ≥ 1 zusätzlichen BM pro Woche[c]					
COMPOSE 3	p=0,8112	p=0,6559	p=0,2106	p=0,9048	p=0,2918
PAC-SYM Gesamtscore (Verbesserung um -0,6 Punkte)[c]					
COMPOSE 3	p=0,3699	p=0,7626	p=0,9821	p=0,5113	p=0,2918
PAC-QOL Gesamtscore (Verbesserung um -0,5 Punkte)[c]					
COMPOSE 3	p=0,0671	**p=0,0190**	p=0,9617	p=0,6052	p=0,8323
UE[d]					
COMPOSE 3	p=0,5232	p=0,8452	**p=0,0089**	p=0,2289	p=0,2108
SUE[d]					
COMPOSE 3	p=0,4354	p=0,1549	p=0,4941	p=0,7804	p=0,2725
Schweres UE[d]					
COMPOSE 3	p=0,4539	p=0,0680	p=0,8726	p=0,1242	p=0,8368
UE, die zum Therapieabbruch führen[d]					
COMPOSE 3	p=0,5326	p=0,1926	p=0,9365	p=0,1826	p=0,6815
UE, die zum Tod führen[d]					
COMPOSE 3	p=1,0000	p=0,9935	p=1,0000	p=0,9998	p=1,0000
MACE[d]					
COMPOSE 3	p=1,0000	p=0,9935	p=1,0000	p=0,9998	p=1,0000
MACE mit Schweregrad ”schwer”[d]					
COMPOSE 3	p=1,0000	p=0,4709	p=0,9786	p=1,0000	p=0,9926
UE nach SOC					
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes[d]					
COMPOSE 3	p=0,8754	p=0,2085	p=0,8526	p=0,5669	p=0,7919
UE nach PT					
Abdominalschmerz[d]					
COMPOSE 3	p=0,1396	p=0,3335	p=0,9915	p=0,7421	p=0,6303
Asthenie[d]					
COMPOSE 3	p=1,0000	p=0,9906	p=1,0000	p=0,9897	p=0,9934
Diarrhö[d]					
COMPOSE 3	p=0,8713	p=0,2772	p=0,9708	p=0,1972	p=0,1686

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Schwere der Erkrankung (Symptomatik)[a]**	**Region**	**Stabile Laxantien-einnahme zu Baseline[b]**
Erbrechen[d]					
COMPOSE 3	p=0,7907	p=0,4004	p=0,9470	**p=0,0474**	p=0,3349
SOWS[e]					
COMPOSE 3	p=0,1659	p=0,6493	p=0,566	p=0,4391	p=0,1091
COWS[e]					
COMPOSE 3	p=0,855	p=0,8366	p=0,5827	p=0,0547	p=0,6869
NRS[e]					
COMPOSE 3	p=0,7664	p=0,6974	p=0,7059	p=0,1602	p=0,8972

a: Die Schwere der Erkrankung wurde durch die Punktzahl im PAC-SYM operationalisiert.

b: Patienten mit / ohne stabiler Laxantieneinnahme innerhalb der letzten 28 Tage vor der Screeningperiode bis zur letzten Einnahme der Studienmedikation.

c: Die Analyse basiert auf der ITT-Population. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und den Interaktionsterm (BehandlungxSubgruppe) sowie den Baseline-Wert ein.

d: Die Analyse basiert auf der Safety-Population. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Das Modell schloss Faktoren für die Behandlung, das Subgruppenmerkmal und den Interaktionsterm (BehandlungxSubgruppe) sowie den Baseline-Wert ein.

e: Die Analyse basiert auf der Safety-Population. Der Interaktions-p-Wert wurde anhand eines MMRM mit den Faktoren Behandlung, Zeit, Behandlung×Zeit als feste Effekte und Opioid Stratum als Kovariate ermittelt. In die MMRM-Analyse wurden alle randomisierten Patienten mit einem Baseline-Wert und mindestens einem post-Baseline-Wert eingeschlossen, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation erhalten haben.

BM: Darmentleerung (Bowel Movement); COWS: Clinical Opiate Withdrawal Scale; ITT: Intention-to-treat; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures); NRS: Numerische Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale); PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation – Symptoms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOWS: Subjective Opiate Withdrawal Scale; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2019)

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Tabelle 4-60: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für PAC-QOL (Verbesserung um -0,5 Punkte) stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt ***Kategorie*** Ausprägung	**Behandlungsarm**		**Naldemedin + ST vs. Placebo + ST**			
	Naldemedin + ST **n/N (%)**	**Placebo + ST** **n/N (%)**	**RR** **[95%-KI][a]**	**OR** **[95%-KI][a]**	**RD** **[95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
PAC-QOL Gesamtscore (Verbesserung um -0,5 Punkte)						
Geschlecht						
Alle	463/621 (74,56)	387/620 (62,42)	1,20 [1,11; 1,29]	1,76 [1,38; 2,25]	0,12 [0,07; 0,17]	< 0,0001
Männlich	185/238 (77,73)	125/218 (57,34)	1,36 [1,19; 1,55]	2,60 [1,73; 3,90]	0,20 [0,12; 0,29]	< 0,0001
Weiblich	278/383 (72,58)	262/402 (65,17)	1,11 [1,01; 1,22]	1,41 [1,04; 1,92]	0,07 [0,01; 0,14]	0,0306

Alle Analysen basieren auf der ITT-Population.

a Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman.

c: Es wurde der Pearson's Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet. Bei Werten < 5 wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet.

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder.

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der ITT-Population; n: Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

In der Studie COMPOSE 3 wurde für den Endpunkt PAC-QOL Gesamtscore (Verbesserung um -0,5 Punkte) ein Beleg für Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert < 0,05) durch das Subgruppenmerkmal „Geschlecht" festgestellt. Bei Patienten mit dem Merkmal „Männlich" bzw. „Weiblich" ist der Effekt gleichgerichtet zur Hauptanalyse und statistisch signifikant. Bei Männern ist der Effekt größer als bei Frauen.

Tabelle 4-61: Subgruppenanalyse: Ergebnisse UE stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt ***Kategorie*** Ausprägung	**Behandlungsarm**		**Naldemedin + ST vs. Placebo + ST**			
	Naldemedin + ST **n/N (%)**	**Placebo + ST** **n/N (%)**	**RR** **[95%-KI][a]**	**OR** **[95%-KI][a]**	**RD** **[95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
UE						
Schwere der Erkrankung (Symptomatik)						
Alle	425/621 (68,44)	446/619 (72,05)	0,95 [0,88; 1,02]	0,84 [0,66; 1,07]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,1837
PAC-SYM nicht vorhanden	10/19 (52,63)	12/18 (66,67)	0,79 [0,46; 1,35]	0,56 [0,15; 2,10]	-0,14 [-0,45; 0,17]	0,5932
PAC-SYM mild	81/122 (66,39)	91/127 (71,65)	0,93 [0,78; 1,10]	0,78 [0,46; 1,34]	-0,05 [-0,17; 0,06]	0,4469
PAC-SYM moderat	181/280 (64,64)	192/279 (68,82)	0,94 [0,84; 1,06]	0,83 [0,58; 1,18]	-0,04 [-0,12; 0,04]	0,3383
PAC-SYM schwer	144/181 (79,56)	117/158 (74,05)	1,07 [0,95; 1,21]	1,36 [0,82; 2,26]	0,06 [-0,04; 0,15]	0,2835
PAC-SYM sehr schwer	6/15 (40,00)	28/29 (96,55)	0,41 [0,22; 0,77]	0,02 [0,00; 0,23]	-0,57 [-0,82; -0,31]	< 0,0001

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman.

c: Es wurde der Pearson's Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet. Bei Werten < 5 wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet.

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; n: Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation – Symptoms; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2019)

In der Studie COMPOSE 3 wurde für den Endpunkt UE ein Beleg für eine Effektmodifikation (Interaktions-p-Wert < 0,05) durch das Subgruppenmerkmal „Schwere der Erkrankung (Symptomatik)" festgestellt. Mit Ausnahme der Patienten mit sehr schwerer Symptomatik zu Studienbeginn zeigte sich konsistent mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation für keine der anderen Subgruppen nach Krankheitsschwere

ein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von UE zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Patienten mit sehr schwerer Symptomatik zu Studienbeginn war der Anteil der Patienten mit UE unter Naldemedin + ST statistisch signifikant niedriger als unter Placebo + ST (RR [95%-KI]: 0,41 [0,22; 0,77]; $p < 0,0001$).

Tabelle 4-62: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für UE nach SOC stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **SOC** ***Kategorie*** Ausprägung	**Behandlungsarm**		**Naldemedin + ST vs. Placebo + ST**			
	Naldemedin + ST **n/N (%)**	**Placebo + ST** **n/N (%)**	**RR** **[95%-KI][a]**	**OR** **[95%-KI][a]**	**RD** **[95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
UE nach SOC						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Alle	203/621 (32,69)	158/619 (25,53)	1,28 [1,07; 1,53]	1,42 [1,11; 1,81]	0,07 [0,02; 0,12]	0,0066
Alter						
< 40 Jahre	23/75 (30,67)	20/68 (29,41)	1,04 [0,63; 1,72]	1,06 [0,52; 2,17]	0,01 [-0,14; 0,16]	1,0000
≥ 40 - < 65 Jahre	145/445 (32,58)	118/475 (24,84)	1,31 [1,07; 1,61]	1,46 [1,10; 1,95]	0,08 [0,02; 0,14]	0,0116
≥ 65 - < 75 Jahre	25/79 (31,65)	16/66 (24,24)	1,31 [0,76; 2,23]	1,45 [0,69; 3,02]	0,07 [-0,07; 0,22]	0,4234
≥ 75 Jahre	10/22 (45,45)	4/10 (40,00)	1,14 [0,47; 2,76]	1,25 [0,27; 5,71]	0,05 [-0,31; 0,42]	1,0000
Geschlecht						
Männlich	68/238 (28,57)	56/217 (25,81)	1,11 [0,82; 1,50]	1,15 [0,76; 1,74]	0,03 [-0,05; 0,11]	0,5781
Weiblich	135/383 (35,25)	102/402 (25,37)	1,39 [1,12; 1,72]	1,60 [1,18; 2,18]	0,10 [0,03; 0,16]	0,0033
Schwere der Erkrankung (Symptomatik)						
Nicht vorhanden	4/19 (21,05)	5/18 (27,78)	0,76 [0,24; 2,38]	0,69 [0,15; 3,14]	-0,07 [-0,34; 0,21]	0,7140
Mild	39/122 (31,97)	32/127 (25,20)	1,27 [0,85; 1,89]	1,39 [0,80; 2,42]	0,07 [-0,04; 0,18]	0,2972
Moderat	85/280 (30,36)	65/279 (23,30)	1,30 [0,99; 1,72]	1,44 [0,98; 2,09]	0,07 [-0,00; 0,14]	0,0738
Schwer	69/181 (38,12)	45/158 (28,48)	1,34 [0,98; 1,82]	1,55 [0,98; 2,44]	0,10 [-0,00; 0,20]	0,0786
Sehr schwer	4/15 (26,67)	9/29 (31,03)	0,86 [0,32; 2,33]	0,81 [0,20; 3,24]	-0,04 [-0,32; 0,24]	1,0000

Region						
Nordamerika	155/ 534 (29,03)	124/539 (23,01)	1,26 [1,03; 1,55]	1,37 [1,04; 1,80]	0,06 [0,01; 0,11]	0,0294
Restliche Welt	48/87 (55,17)	34/80 (42,50)	1,30 [0,94; 1,78]	1,67 [0,90; 3,07]	0,13 [-0,02; 0,28]	0,1385
Stabile Laxantieneinnahme zur Baseline[d]						
Stabil	99/312 (31,73)	81/335 (24,18)	1,31 [1,02; 1,68]	1,46 [1,03; 2,06]	0,08 [0,01; 0,14]	0,0400
Nicht stabil	60/185 (32,43)	47/183 (25,68)	1,26 [0,91; 1,74]	1,39 [0,88; 2,18]	0,07 [-0,03; 0,16]	0,1899

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman.

c: Es wurde der Pearson's Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet. Bei Werten < 5 wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet.

d: Patienten mit / ohne stabiler Laxantieneinnahme innerhalb der letzten 28 Tage vor der Screeningperiode bis zur letzten Einnahme der Studienmedikation.

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; n: Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

In der Studie COMPOSE 3 wurde für den Endpunkt UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Naldemedin festgestellt. In den Subgruppenanalysen für die betrachtete SOC zeigen sich vor allem Unterschiede in der Größenordnung des beobachteten Effekts.

Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse: Ergebnisse für UE nach PT stratifiziert nach den Subgruppenmerkmalen mit einem Beleg für Interaktion aus RCT COMPOSE 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt **PT** ***Kategorie*** Ausprägung	**Behandlungsarm**		**Naldemedin + ST vs. Placebo + ST**			
	Naldemedin + ST **n/N (%)**	**Placebo + ST** **n/N (%)**	**RR** **[95%-KI][a]**	**OR** **[95%-KI][a]**	**RD** **[95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
UE nach PT						
Abdominalschmerz						
Alle	51/621 (8,21)	19/619 (3,07)	2,68 [1,60; 4,48]	2,83 [1,65; 4,84]	0,05 [0,03; 0,08]	0,0001
Alter						
< 40 Jahre	8/75 (10,67)	2/68 (2,94)	3,63 [0,80; 16,49]	3,94 [0,81; 19,25]	0,08 [-0,00; 0,16]	0,1012
≥ 40 - < 65 Jahre	40/445 (8,99)	13/475 (2,74)	3,28 [1,78; 6,06]	3,51 [1,85; 6,66]	0,06 [0,03; 0,09]	< 0,0001
≥ 65 - < 75 Jahre	2/79 (2,53)	4/66 (6,06)	0,42 [0,08; 2,21]	0,40 [0,07; 2,27]	-0,04 [-0,10; 0,03]	0,4115
≥ 75 Jahre	1/22 (4,55)	0/10 (0,00)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,05 [-0,04; 0,13]	1,0000
Geschlecht						
Männlich	12/238 (5,04)	2/217 (0,92)	5,47 [1,24; 24,17]	5,71 [1,26; 25,80]	0,04 [0,01; 0,07]	0,0129
Weiblich	39/383 (10,18)	17/402 (4,23)	2,41 [1,39; 4,18]	2,57 [1,43; 4,62]	0,06 [0,02; 0,10]	0,0019
Schwere der Erkrankung (Symptomatik)						
Nicht vorhanden	2/19 (10,53)	1/18 (5,56)	1,89 [0,19; 19,13]	2,00 [0,17; 24,19]	0,05 [-0,12; 0,22]	1,0000
Mild	8/122 (6,56)	2/127 (1,57)	4,16 [0,90; 19,22]	4,39 [0,91; 21,09]	0,05 [0,00; 0,10]	0,0559
Moderat	21/280 (7,50)	8/279 (2,87)	2,62 [1,18; 5,81]	2,75 [1,20; 6,31]	0,05 [0,01; 0,08]	0,0227
Schwer	17/181 (9,39)	5/158 (3,16)	2,97 [1,12; 7,86]	3,17 [1,14; 8,81]	0,06 [0,01; 0,11]	0,0258
Sehr schwer	2/15 (13,33)	2/29 (6,90)	1,93 [0,30; 12,40]	2,08 [0,26; 16,44]	0,06 [-0,13; 0,26]	0,5962

Endpunkt **PT** ***Kategorie*** Ausprägung	**Behandlungsarm**		**Naldemedin + ST vs. Placebo + ST**			
	Naldemedin + ST **n/N (%)**	**Placebo + ST** **n/N (%)**	**RR** **[95%-KI][a]**	**OR** **[95%-KI][a]**	**RD** **[95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Region						
Nordamerika	38/534 (7,12)	15/539 (2,78)	2,56 [1,42; 4,59]	2,68 [1,45; 4,93]	0,04 [0,02; 0,07]	0,0017
Restliche Welt	13/87 (14,94)	4/80 (5,00)	2,99 [1,02; 8,79]	3,34 [1,04; 10,71]	0,10 [0,01; 0,19]	0,0411
Stabile Laxantieneinnahme zur Baseline[d]						
Stabil	28/312 (8,97)	10/335 (2,99)	3,01 [1,48; 6,09]	3,20 [1,53; 6,71]	0,06 [0,02; 0,10]	0,0021
Nicht stabil	11/185 (5,95)	5/183 (2,73)	2,18 [0,77; 6,14]	2,25 [0,77; 6,61]	0,03 [-0,01; 0,07]	0,2001
Asthenie						
Alle	10/621 (1,61)	1/619 (0,61)	9,97 [1,28; 77,63]	10,11 [1,29; 79,26]	0,01 [0,00; 0,02]	0,0114
Alter						
< 40 Jahre	0/75 (0,00)	0/68 (0,00)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; 0,00]	1,0000
≥ 40 - < 65 Jahre	3/445 (0,67)	1/475 (0,21)	3,20 [0,33; 30,67]	3,22 [0,33; 31,04]	0,00 [-0,00; 0,01]	0,3586
≥ 65 - < 75 Jahre	3/79 (3,80)	0/66 (0,00)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,04 [-0,00; 0,08]	0,2509
≥ 75 Jahre	4/22 (18,18)	0/10 (0,00)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,18 [0,02; 0,34]	0,2827
Geschlecht						
Männlich	3/238 (1,26)	0/217 (0,00)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,01 [-0,00; 0,03]	0,2499
Weiblich	7/383 (1,83)	1/402 (0,25)	7,35 [0,91; 59,44]	7,47 [0,91; 60,97]	0,02 [0,00; 0,03]	0,0341
Schwere der Erkrankung (Symptomatik)						
Nicht vorhanden	0/19 (0,00)	0/18 (0,00)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; 0,00]	1,0000
Mild	5/122 (4,10)	0/127 (0,00)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,04 [0,01; 0,08]	0,0271
Moderat	4/280 (1,43)	0/279 (0,00)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,01 [0,00; 0,03]	0,1237
Schwer	1/181 (0,55)	1/158 (0,63)	0,87 [0,06; 13,84]	0,87 [0,05; 14,06]	-0,00 [-0,02; 0,02]	1,0000

Endpunkt **PT** ***Kategorie*** Ausprägung	**Behandlungsarm**		**Naldemedin + ST vs. Placebo + ST**			
	Naldemedin + ST **n/N (%)**	**Placebo + ST** **n/N (%)**	**RR** **[95%-KI][a]**	**OR** **[95%-KI][a]**	**RD** **[95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Sehr schwer	0/15 (0,00)	0/29 (0,00)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; 0,00]	1,0000
Region						
Nordamerika	4/534 (0,75)	1/539 (0,19)	4,04 [0,45; 36,01]	4,06 [0,45; 36,45]	0,01 [-0,00; 0,01]	0,2157
Restliche Welt	6/87 (6,90)	0/80 (0,00)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,07 [0,02; 0,12]	0,0293
Stabile Laxantieneinnahme zur Baseline[d]						
Stabil	8/312 (2,56)	1/335 (0,30)	8,59 [1,08; 68,29]	8,79 [1,09; 70,69]	0,02 [0,00; 0,04]	0,0170
Nicht stabil	0/185 (0,00)	0/183 (0,00)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,00 [0,00; 0,00]	1,0000
Diarrhö						
Alle	68/621 (10,95)	33/619 (5,33)	2,05 [1,38; 3,07]	2,18 [1,42; 3,36]	0,06 [0,03; 0,09]	0,0004
Alter						
< 40 Jahre	8/75 (10,67)	5/68 (7,35)	1,45 [0,50; 4,22]	1,50 [0,47; 4,84]	0,03 [-0,06; 0,13]	0,5691
≥ 40 - < 65 Jahre	44/445 (9,89)	24/475 (5,05)	1,96 [1,21; 3,16]	2,06 [1,23; 3,45]	0,05 [0,01; 0,08]	0,0075
≥ 65 - < 75 Jahre	13/79 (16,46)	4/66 (6,06)	2,72 [0,93; 7,93]	3,05 [0,94; 9,87]	0,10 [0,00; 0,20]	0,0697
≥ 75 Jahre	3/22 (13,64)	0/10 (0,00)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,14 [-0,01; 0,28]	0,5343
Geschlecht						
Männlich	20/238 (8,40)	12/217 (5,53)	1,52 [0,76; 3,03]	1,57 [0,75; 3,29]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,3107
Weiblich	48/383 (12,53)	21/402 (5,22)	2,40 [1,46; 3,93]	2,60 [1,52; 4,43]	0,07 [0,03; 0,11]	0,0005
Schwere der Erkrankung (Symptomatik)						
Nicht vorhanden	3/19 (15,79)	1/18 (5,56)	2,84 [0,32; 24,88]	3,19 [0,30; 33,89]	0,10 [-0,09; 0,30]	0,6039
Mild	13/122 (10,66)	6/127 (4,72)	2,26 [0,89; 5,74]	2,41 [0,88; 6,55]	0,06 [-0,01; 0,13]	0,1276
Moderat	27/280 (9,64)	12/279 (4,30)	2,24 [1,16; 4,34]	2,37 [1,18; 4,79]	0,05 [0,01; 0,10]	0,0207

Endpunkt **PT** ***Kategorie*** Ausprägung	**Behandlungsarm**		**Naldemedin + ST vs. Placebo + ST**			
	Naldemedin + ST **n/N (%)**	**Placebo + ST** **n/N (%)**	**RR** **[95%-KI][a]**	**OR** **[95%-KI][a]**	**RD** **[95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Schwer	23/181 (12,71)	12/158 (7,59)	1,67 [0,86; 3,25]	1,77 [0,85; 3,69]	0,05 [-0,01; 0,11]	0,1725
Sehr schwer	1/15 (6,67)	2/29 (6,90)	0,97 [0,10; 9,82]	0,96 [0,08; 11,58]	-0,00 [-0,16; 0,15]	1,0000
Region						
Nordamerika	56/534 (10,49)	24/539 (4,45)	2,36 [1,48; 3,74]	2,51 [1,53; 4,12]	0,06 [0,03; 0,09]	0,0003
Restliche Welt	12/87 (13,79)	9/80 (11,25)	1,23 [0,55; 2,75]	1,26 [0,50; 3,18]	0,03 [-0,07; 0,13]	0,7937
Stabile Laxantieneinnahme zur Baseline[d]						
Stabil	32/312 (10,26)	12/335 (3,58)	2,86 [1,50; 5,46]	3,08 [1,55; 6,09]	0,07 [0,03; 0,11]	0,0013
Nicht stabil	21/185 (11,35)	14/183 (7,65)	1,48 [0,78; 2,83]	1,55 [0,76; 3,14]	0,04 [-0,02; 0,10]	0,3019
Erbrechen						
Alle	37/621 (5,96)	19/619 (3,07)	1,94 [1,13; 3,34]	2,00 [1,14; 3,52]	0,03 [0,01; 0,05]	0,0208
Alter						
< 40 Jahre	4/75 (5,33)	3/68 (4,41)	1,21 [0,28; 5,21]	1,22 [0,26; 5,66]	0,01 [-0,06; 0,08]	1,0000
≥ 40 - < 65 Jahre	27/445 (6,07)	14/475 (2,95)	2,06 [1,09; 3,87]	2,13 [1,10; 4,11]	0,03 [0,00; 0,06]	0,0330
≥ 65 - < 75 Jahre	4/79 (5,06)	1/66 (1,52)	3,34 [0,38; 29,18]	3,47 [0,38; 31,80]	0,04 [-0,02; 0,09]	0,3765
≥ 75 Jahre	2/22 (9,09)	1/10 (10,00)	0,91 [0,09; 8,90]	0,90 [0,07; 11,25]	-0,01 [-0,23; 0,21]	1,0000
Geschlecht						
Männlich	9/238 (3,78)	6/217 (2,76)	1,37 [0,49; 3,78]	1,38 [0,48; 3,95]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,7311
Weiblich	28/383 (7,31)	13/402 (3,23)	2,26 [1,19; 4,30]	2,36 [1,20; 4,63]	0,04 [0,01; 0,07]	0,0161
Schwere der Erkrankung (Symptomatik)						
Nicht vorhanden	2/19 (10,53)	1/18 (5,56)	1,89 [0,19; 19,13]	2,00 [0,17; 24,19]	0,05 [-0,12; 0,22]	1,0000
Mild	7/122 (5,74)	4/127 (3,15)	1,82 [0,55; 6,07]	1,87 [0,53; 6,56]	0,03 [-0,03; 0,08]	0,3687

Endpunkt **PT** ***Kategorie*** Ausprägung	**Behandlungsarm**		**Naldemedin + ST vs. Placebo + ST**			
	Naldemedin + ST **n/N (%)**	**Placebo + ST** **n/N (%)**	**RR** **[95%-KI][a]**	**OR** **[95%-KI][a]**	**RD** **[95%-KI][b]**	**p-Wert[c]**
Moderat	15/280 (5,36)	8/279 (2,87)	1,87 [0,81; 4,34]	1,92 [0,80; 4,60]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,2045
Schwer	12/181 (6,63)	3/158 (1,90)	3,49 [1,00; 12,15]	3,67 [1,02; 13,25]	0,05 [0,01; 0,09]	0,0373
Sehr schwer	1/15 (6,67)	2/29 (6,90)	0,97 [0,10; 9,82]	0,96 [0,08; 11,58]	-0,00 [-0,16; 0,15]	1,0000
Region						
Nordamerika	30/534 (5,62)	11/539 (2,04)	2,75 [1,39; 5,44]	2,86 [1,42; 5,76]	0,04 [0,01; 0,06]	0,0038
Restliche Welt	7/87 (8,05)	8/80 (10,00)	0,80 [0,31; 2,12]	0,79 [0,27; 2,28]	-0,02 [-0,11; 0,07]	0,8648
Stabile Laxantieneinnahme zur Baseline[d]						
Stabil	21/312 (6,73)	9/335 (2,69)	2,51 [1,17; 5,39]	2,61 [1,18; 5,80]	0,04 [0,01; 0,07]	0,0240
Nicht stabil	10/185 (5,41)	6/183 (3,28)	1,65 [0,61; 4,44]	1,69 [0,60; 4,74]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,4565

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

b: Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe und Altman.

c: Es wurde der Pearson's Chi^2-Test zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet. Bei Werten < 5 wurde der exakte Test nach Fisher zum Signifikanzniveau 0,05 verwendet.

d: Patienten mit / ohne stabiler Laxantieneinnahme innerhalb der letzten 28 Tage vor der Screeningperiode bis zur letzten Einnahme der Studienmedikation.

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; n: Patienten mit Ereignis; NA: Nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2019)

In der Studie COMPOSE 3 wurde für die Endpunkte UE nach PT Abdominalschmerz, PT Asthenie, PT Diarrhö und PT Erbrechen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Naldemedin festgestellt. In den Subgruppenanalysen für die betrachteten PT zeigen sich vor allem Unterschiede in der Größenordnung des beobachteten Effekts.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-64: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienregistereinträge (ja/nein [Zitat])	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Publikationen (ja/nein [Zitat])**
COMPOSE 3	ja clinicaltrials.gov: NCT01965652 (ClinicalTrials.gov 2018) WHO ICTRP: NCT01965652 (WHO ICTRP 2018) EU CTR: 2013-002949-11 (EU-CTR 0000)	ja (Shionogi 2017)	ja (Webster 2018)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer***

Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Aufgrund des Fehlens von direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Naldemedin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naloxegol, wurde für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin auf Basis der benannten RCT in Abschnitt 4.3.1 ein indirekter Vergleich in Betracht gezogen. Das Resultat der systematischen Literaturrecherche und eine Bewertung hinsichtlich der Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs gemäß den Kriterien des IQWiG Methodenpapiers Version 5.0 (IQWiG 2017) ist den nachfolgenden Abschnitten zu entnehmen.

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

In der nachfolgenden Tabelle sind alle Studien des pharmazeutischen Unternehmers im Anwendungsgebiet OIC in Folge einer Behandlung mit Opioiden von nichttumorbedingten und tumorbedingten Schmerzen aufgeführt.

Tabelle 4-65: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit in Patienten mit OIC und nichttumorbedingtem Schmerz					
1314V9231 (COMPOSE 1, NCT01965158)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Naldemedin 200 µg, Placebo
1315V9232 (COMPOSE 2, NCT01993940)	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen	Naldemedin 200 µg, Placebo
1326V9235 (COMPOSE 3, NCT01965652)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Naldemedin 200 µg + ST, Placebo + ST
1107V9221 (NCT01443403)	nein	ja	abgeschlossen	4 Wochen	Naldemedin 100 µg, Naldemedin 200 µg, Naldemedin 400 µg, Placebo
Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit in Patienten mit OIC und tumorbedingtem Schmerz					
1331V9236 (COMPOSE 4, JPRN-JapicCTI-132340)	ja	ja	abgeschlossen	2 Wochen	Naldemedin 200 µg, Placebo
1108V9222 (JPRN-JapicCTI-111510)	nein	ja	abgeschlossen	2 Wochen	Naldemedin 100 µg, Naldemedin 200 µg, Naldemedin 400 µg, Placebo

µg: Mikrogramm; OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-65 repräsentiert den Studienstatus vom 16.03.2020.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

In der nachfolgenden Tabelle 4-66 werden alle Studien des pharmazeutischen Unternehmers aufgelistet, die nicht für den indirekten Vergleich berücksichtigt wurden. Die Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie ist ebenfalls aufgeführt.

Tabelle 4-66: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie im indirekten Vergleich**
1314V9231 (COMPOSE 1, NCT01965158)	Studiendauer (12 Wochen) liegt unter der geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
1315V9232 (COMPOSE 2, NCT01993940)	Studiendauer (12 Wochen) liegt unter der geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
1107V9221 (NCT01443403)	Studiendauer (4 Wochen) liegt unter der geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
1331V9236 (COMPOSE 4, JPRN-JapicCTI-132340)	Studiendauer (2 Wochen) liegt unter der geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen.
1108V9222 (JPRN-JapicCTI-111510)	Studiendauer (2 Wochen) liegt unter der geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen.

Bei den Studien COMPOSE 1, COMPOSE 2 und COMPOSE 4 handelt es sich um zulassungsbegründende Studien zu Naldemedin. Die Studien erfüllen alle im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung relevanten Anforderungen, sind jedoch aufgrund ihrer Behandlungsdauer von 12 bzw. 2 Wochen nicht geeignet für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Da die OIC die Folge einer langfristigen Opioidbehandlung bei chronischen Schmerzen ist, wurde – wie im Abschnitt 4.2.2 beschrieben – die vom G-BA für chronische Erkrankungen geforderte Mindeststudiendauer von 24 Wochen als Einschlusskriterium für den indirekten Vergleich verwendet. Aus diesem Grund wurden ebenfalls die beiden RCT 1107V9221 und 1108V9222 für den indirekten Vergleich ausgeschlossen.

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben.

Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Suche nach Naldemedin

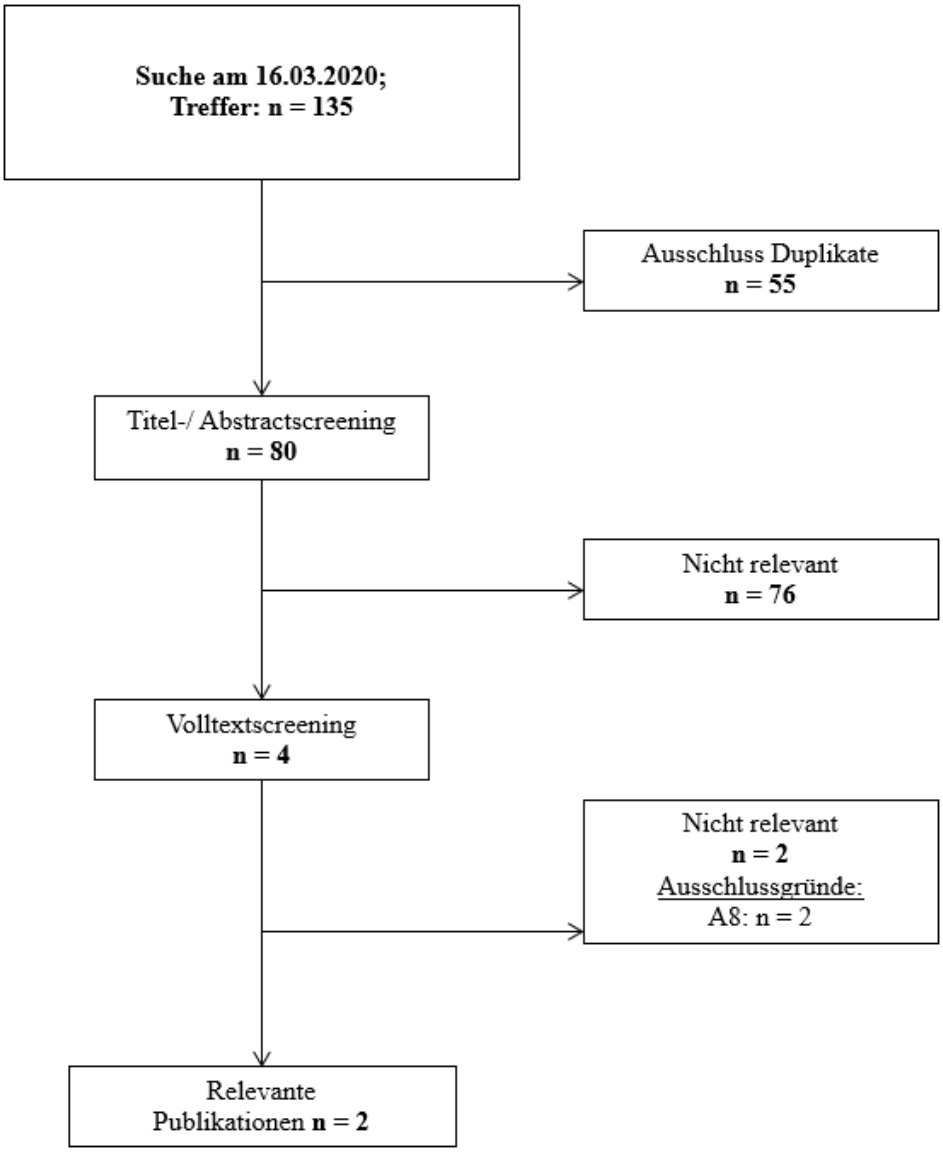


Abbildung 4-15: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 16.03.2020 ergab für Naldemedin insgesamt 135 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie Titel- und Abstractscreening gemäß der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 wurden 4 Treffer in das Volltextscreening eingeschlossen. Die beiden im Volltext als relevant betrachtenden Treffer waren einerseits eine Publikation zu COMPOSE 3 (Webster 2018) und andererseits ein Registereintrag zu COMPOSE 3 (ClinicalTrials.gov 2018).

Suche nach der ZVT Naloxegol

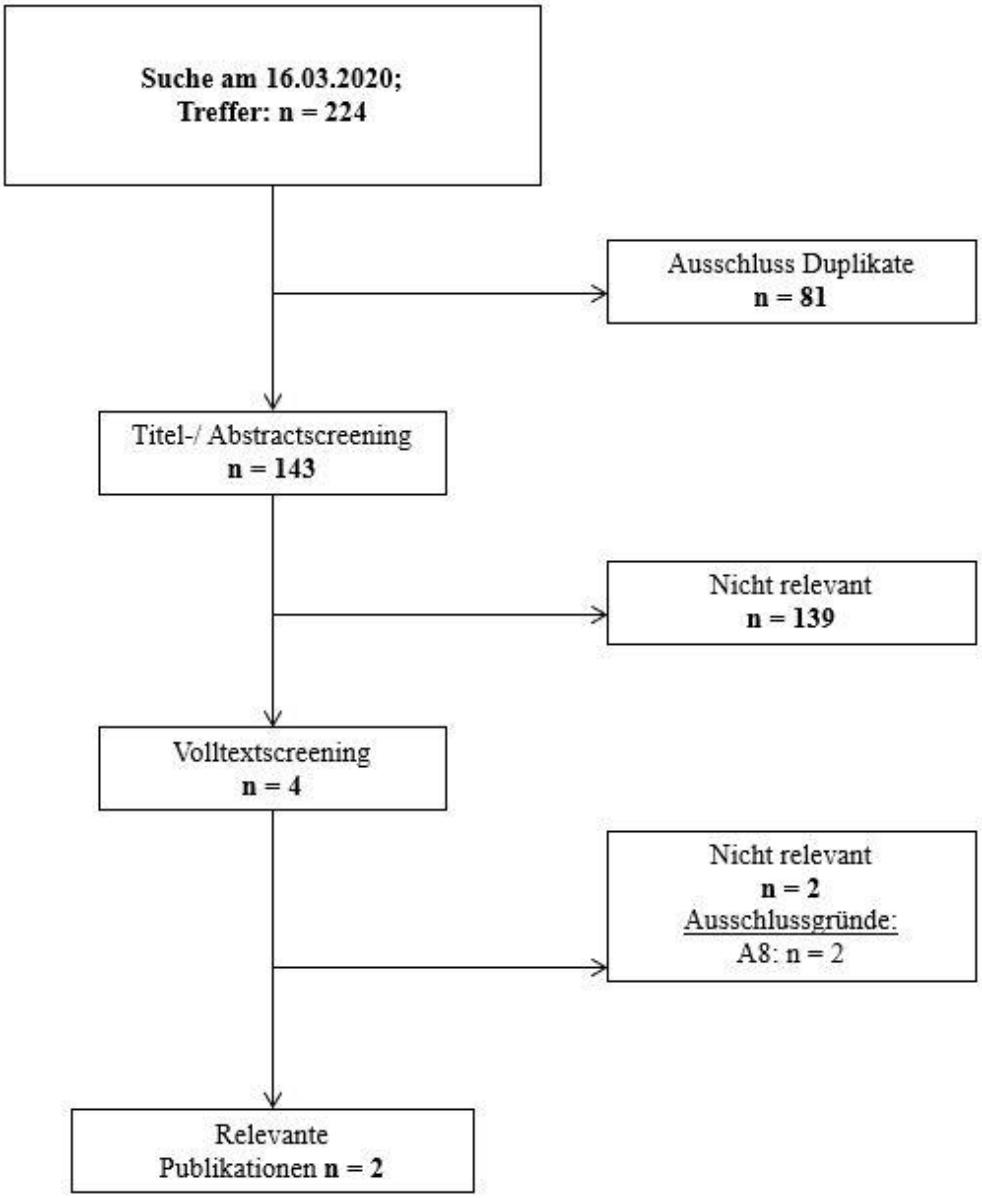


Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT

Die systematische bibliografische Literaturrecherche vom 16.03.2020 ergab für die ZVT Naloxegol insgesamt 224 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate sowie Titel- und Abstractscreening gemäß der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 wurden 4 Treffer in das Volltextscreening eingeschlossen. Die beiden im Volltext als relevant betrachtenden Treffer war einerseits eine Publikation zu KODIAC-08 (Webster 2014) und andererseits ein Registereintrag zu KODIAC-08 (ClinicalTrials.gov 2014).

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Analog zur bibliografischen Literaturrecherche, erfolgte eine Suche in Studienregistern, um relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naloxegol für einen indirekten Vergleich zu identifizieren. Das Resultat der Recherche ist nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-67: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche				
1326v9235 (COMPOSE 3)	clinicaltrials.gov: NCT01965652 (ClinicalTrials.gov 2018) WHO ICTRP: NCT01993940	ja	ja	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	(WHO ICTRP 2018) EU CTR: 2013-002949-11 (EU-CTR 0000)			
Suche nach RCT mit zweckmäßiger Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche				
KODIAC-08	clinicaltrials.gov: NCT01336205 (ClinicalTrials.gov 2014) WHO ICTRP: NCT01336205 (WHO ICTRP 2017) AMIS: NCT01336205 (AstraZeneca 2013)	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die systematische Registerrecherche wurden für Naldemedin und Naloxegol am 16.03.2020 durchgeführt (siehe Anhang 4-B). Es konnten für Naldemedin keine relevanten Ergebnisse im Clinical Data Suchportal oder im AMIS identifiziert werden. Für Naloxegol konnte im AMIS die Synopse des Studienberichts von KODIAC-08 identifiziert werden (AstraZeneca 2013).

4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-68: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es konnten keine relevanten Studien für Naldemedin und Naloxegol aus der Suche auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden. Die Information in Tabelle 4-68 repräsentiert den Studienstatus vom 16.03.2020.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Anhand einer systematischen Literaturrecherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde überprüft, ob auf Basis der

vorhandenen Studienlage ein indirekter Vergleich zwischen Naldemedin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naloxegol möglich ist.

Eine Auflistung der identifizierten Studien ist nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-69: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
1326v9235 (COMPOSE 3)	ja	ja	nein	ja (Shionogi 2017)	ja clinicaltrials.gov: NCT01965652 (ClinicalTrials.gov 2018) WHO ICTRP: (WHO ICTRP 2018) EU CTR: 2013-002949-11 (EU-CTR 0000)	ja (Webster 2018)
aktivkontrolliert (Standardtherapie), zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
KODIAC-08	nein	nein	ja	nein	ja clinicaltrials.gov: NCT01336205 (ClinicalTrials.gov 2014) WHO ICTRP: NCT01336205 (WHO ICTRP 2017) AMIS: NCT01336205 (AstraZeneca 2013)	ja (EMA 2014; Webster 2014)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Quellen: (AstraZeneca 2013; ClinicalTrials.gov 2014, 2018; EMA 2014; EU-CTR 0000; Shionogi 2017; Webster 2014; Webster 2018; WHO ICTRP 2017, 2018)

Die in Tabelle 4-69 aufgeführten Studien sind gemäß der im IQWiG Methodenpapier Version 5.0 (IQWiG 2017) dargelegten Kriterien geeignet, um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. (Bucher 1997) durchzuführen, welcher die Qualitätskriterien des G-BA erfüllt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-70: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach ver-blindet/offen, paral-lel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
1326V9235 (COMPOSE 3)	RCT, multizentrisch, doppelblind, parallel, Phase III	Erwachsene Patienten mit OIC in Folge einer Opioid-Behandlung von nichttumorbedingten Schmerzen	Naldemedin 200 µg + ST (n = 623) Placebo + ST (n = 623)	Screeningphase: 2 bis 4 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen Follow-Up-Phase: 2 Wochen	Europa (Belgien, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Großbritannien, Polen, Schweden, Spanien, Ungarn) Nordamerika (Kanada, USA) Afrika / Asien-Pazifik (Australien, Südafrika) 09/2013 – 01/2016	Primärer Endpunkt: • UE Sekundäre patientenrelevante Endpunkte: • SUE • UE, die zum Studienabbruch führen • MACE • COWS • SOWS • NRS • BM • PAC-SYM • PAC-QOL

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppel-blind/einfach ver-blindet/offen, paral-lel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
KODIAC-08	RCT, multizentrisch, offen, parallel, Phase III	Erwachsene Patienten mit OIC in Folge einer Opioid-Behandlung von nichttumorbedingten Schmerzen	Naloxegol 25 mg (n = 563) ST (n = 281)	Screeningphase: bis zu 2 Wochen Behandlungsphase: 52 Wochen Follow-Up-Phase: 2 Wochen	USA 04/2011 – 12/2012	Primäre Endpunkte: • UE • SUE • UE, die zu Studienabbruch führen • UE von besonderem Interesse inklusive MACE • NRS

BM: Darmentleerung (Bowel Movement); COWS: Clinical Opiate Withdrawal Scale; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; NRS: Numerische Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale); OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation); PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation – Symptoms; SOWS: Subjective Opiate Withdrawal Scale; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2017; Webster 2014)

Tabelle 4-71: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Intervention	Kontrolle
Naldemedin		
1326V9235 (COMPOSE 3)	Naldemedin 200 µg + ST, 1x täglich zur bevorzugten Uhrzeit	Placebo + ST, 1x täglich zur bevorzugten Uhrzeit
	Opioidtherapie Die Patienten mussten bei Studieneinschluss seit mindestens vier Wochen in einer stabilen Morphinäquivalenzdosis von ≥ 30 mg/Tag behandelt worden sein. *Laxantien-Vorbehandlung:* Patienten mussten mit mindestens einem Laxans zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation vorbehandelt sein. *Laxantien-Behandlung während der Screeningphase:* Patienten, die zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung routine- bzw. regelmäßig Laxantien anwendeten, war es erlaubt, das gleiche Behandlungsschema über die gesamte Studiendauer weiter anzuwenden. Das Abführmittel sollte weder zum Zeitpunkt der Screeningvisite noch während des Screeningphase geändert werden. Notfallmedikation war innerhalb der Screeningphase erlaubt, wenn ein Patient seit 72 Stunden keine Darmentleerung hatte. Patienten, die zur Screeningvisite keine Abführmittel einnahmen, war es erlaubt, ein Laxans anzuwenden, wenn sie dieses benötigten; die Einnahme war zu dokumentieren. *Laxantien-Behandlung während der Behandlungsphase:* Patienten sollten, wenn möglich, ihr Routineschema beibehalten. Anpassungen (wie z.B. eine Erhöhung oder eine Verringerung der Dosierung) waren während der 52-wöchigen Behandlungsphase möglich, sollten allerdings dokumentiert werden. *Notfallmedikation:* Falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen, war die Anwendung eines Notfall-Laxans erlaubt. Als Notfall-Laxans sollte ein Laxans verwendet werden, das über das reguläre Laxantienschema des Patienten hinausgeht (wie z.B. Kochsalzeinlauf, Fleets®-Einlauf).	

Studie	Intervention	Kontrolle
Naloxegol		
KODIAC-08	Naloxegol 25 mg, 1x täglich	Standardtherapie mit einem durch den Prüfarzt festgelegten Behandlungs-algorithmus mit einem selektierten Laxans
	Laxantien-Vorbehandlung: möglich; wenn Vorbehandlung vorhanden, musste diese vor Beginn der Studie beendet werden	*Laxantien-Vorbehandlung:* möglich
	Laxantien-Behandlung während der Behandlungsphase: Auf Laxantien sollte während der Behandlungsphase verzichtet werden	*Laxantien-Behandlung während der Behandlungsphase:* Das Behandlungsschema kann vom Prüfer zu jedem Zeitpunkt während der 52-wöchigen Studienzeit geändert werden; PAMORAs ausgeschlossen
	Notfallmedikation: Anwendung von Bisacodyl als Notfall-Laxans, falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen.	*Notfallmedikation:* Möglich im Rahmen der Verwendung einer Standardtherapie, vom Prüfarzt wählbar
µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)		

Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche

Adjustierter indirekter Vergleich Naldemedin vs. Naloxegol				
Demografische Charakteristika[a]	**COMPOSE 3**		**KODIAC-08**	
	Naldemedin + ST (N = 621)	**Placebo + ST (N = 619)**	**Naloxegol (N = 534)**	**Standard-therapie (N = 270)**
Alter in Jahren (MW (SD))	53,4 (11,7)	52,7 (10,6)	52,8 (10,1)	52,7 (10,2)
Altersgruppe in Jahren (n (%)) < 40 ≥ 40 bis < 65 ≥ 65 ≥ 75	 75 (12,1) 445 (71,7) 101 (16,3) 22 (3,5)	 68 (11,0) 475 (76,7) 76 (12,3) 10 (1,6)	k.A	k.A.
Altersgruppe in Jahren (n (%)) < 50 ≥ 50 bis < 65 ≥ 65	k.A	k.A.	 179 (33,5) 302 (56,6) 53 (9,9)	 96 (35,6) 137 (50,7) 37 (13,7)
Geschlecht (n (%)) Männlich Weiblich	 238 (38,3) 383 (61,7)	 217 (35,1) 402 (64,9)	 181 (33,9) 353 (66,1)	 91 (33,7) 179 (66,3)

Abstammung, (n (%))				
Indianisch- oder alaskastämmiger Amerikaner	2 (0,3)	7 (1,1)	4 (0,7)	1 (0,4)
Asiatisch	2 (0,8)	7 (1,1)	4 (0,7)	3 (1,1)
Schwarz oder afroamerikanisch	120 (19,3)	108 (17,4)	98 (18,4)	60 (22,2)
Hawaiianisch oder andere Abstammung von pazifischen Inseln	2 (0,3)	1 (0,2)	-	-
Weiß	492 (79,2)	496 (80,1)	423 (79,2)	204 (75,6)
Andere	-	-	5 (0,9)	2 (0,7)
Durchschnittliche Dauer der Opioidtherapie in Monaten (MW (SD))	62,6 (68,7)	57,0 (55,8)	47,8 (49,1)[b]	49,5 (53,3)[b]
Durchschnittliche Tagesdosis der Opioidtherapie in mg (MW (SD))	123,0 (146,1)	121,2 (163,4)	151,5 (253,8)[b]	136,7 (138,5)[b]

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Safety-Population, die alle Patienten enthält, die randomisiert wurden und mindestens eine Studienmedikation erhalten haben.

b: Die Angaben beziehen sich auf Patienten in der KODIAC-08 Studie, die zum ersten Mal an dem Studienprogramm teilnahmen und nicht aus anderen KODIAC-Studien eingeschlossen wurden (Naloxegol 25 mg: n = 481; Standardtherapie: n = 240).

k.A.: keine Angaben; mg: Milligramm; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit diesem Charakteristikum; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (Shionogi 2017; Webster 2014)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

COMPOSE 3

Studiendesign

Bei der COMPOSE 3 Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, die in

195 Studienzentren in Nordamerika, Europa, Australien und Südafrika über einen Zeitraum von 52 Wochen durchgeführt wurde. Dabei wurde als primäres Ziel die Sicherheit und Verträglichkeit von Naldemedin + ST im Vergleich zu Placebo + ST bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) mit einer OIC in Folge einer Opioidtherapie von nichttumorbedingten Schmerzen (≥ 1 Monat) untersucht. Es wurden 1.246 Patienten in die Studie eingeschlossen und nach einem Randomisierungsschema von 1:1 den Behandlungsgruppen Naldemedin 200 µg + ST und Placebo + ST zugeteilt. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen erfolgte anhand eines IxRS.

Wenn Patienten Laxantien innerhalb der letzten 28 Tage vor dem Screening routine- bzw. regelmäßig eingenommen haben, sollte diese während der Screeningsphase weitergeführt werden, um Änderungen im Schweregrad der OIC in dieser „Qualifizierungsphase“ zu vermeiden. Bei Bedarf war die Einnahme einer Notfallmedikation (auch zusätzlich zu einem regelmäßigen Laxantienschema) erlaubt und musste dokumentiert werden.

Während der 52-wöchigen Behandlungsphase sollten die Patienten, wenn möglich, ihr Routineschema an Laxantien beibehalten. Anpassungen in der Dosierung (Erhöhung oder Verringerung) waren möglich. Jede Verwendung von Laxantien sollte dokumentiert werden. Ihre Anwendung sollte gemäß den länderspezifischen Richtlinien erfolgen. Patienten konnten sich an den Prüfarzt wenden, um weitere Empfehlungen zur Verwendung von Laxantien zu erhalten.

Unabhängig von ihrer Randomisierung erhielten alle Patienten über einen Zeitraum von 52 Wochen täglich eine Dosis der Studienmedikation in Form einer Tablette zu ihrer bevorzugten Tageszeit. Zur Wahrung des Doppelblindcharakters unterschieden sich Filmtabletten mit aktivem Wirkstoff (Naldemedin 200 µg) und Placebo nicht in Aussehen, Labeling und Verpackung.

Patientenpopulation

Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben und auf Basis ihrer tatsächlichen Behandlung analysiert wurden. Patienten, die mindestens eine Naldemedintablette eingenommen haben, wurden im Rahmen der Naldemedin-Gruppe analysiert. Während der Naldemedinarm 621 Patienten umfasst, befinden sich im Placeboarm 619 Patienten.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika in den beiden Behandlungsarmen sind homogen, wie in Tabelle 4-72 dargestellt. Das Durchschnittsalter liegt bei 53 Jahren (Naldemedin + ST: 53,4 Jahre; Placebo + ST: 52,7 Jahre). Beide Behandlungsarme weisen eine vergleichbare prozentuale Aufteilung von männlichen und weiblichen Patienten auf, wobei in beiden Gruppen mehr Frauen als Männer eingeschlossen wurden. Der Großteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen (ca. 80%) sind kaukasischer Abstammung.

Die durchschnittliche Dauer der Opioidtherapie betrug in der Naldemedin-Gruppe ca. 63 Monate und in der Vergleichsgruppe ca. 57 Monate. Die durchschnittliche Tagesdosis der

Opioidtherapie in mg ist ähnlich: Naldemedin-Gruppe mit 123,0 mg (SD: 146,1 mg) und Vergleichsgruppe mit 121,2 mg (SD: 163,4 mg).

KODIAC-08

Studiendesign

Bei der KODIAC-08 Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene, randomisierte und kontrollierte (Standardtherapie) Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, die in 213 Studienzentren in den USA über einen Zeitraum von 52 Wochen durchgeführt wurde. Dabei wurde als primäres Ziel die Langzeit-Sicherheit und Verträglichkeit von dem PAMORA Naloxegol im Vergleich zu einer Standardtherapie bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) mit einer OIC in Folge einer Opioidtherapie von nichttumorbedingten Schmerzen untersucht. Es wurden 844 Patienten in die Studie eingeschlossen und nach einem Randomisierungsschema von 2:1 den Behandlungsgruppen Naloxegol 25 mg und Standardtherapie zugeteilt. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen erfolgte anhand eines computerbasierten Randomisierungsschemas. In die Studie wurden entweder Patienten ohne vorherige Behandlung mit Naloxegol als „neue Patienten“ oder frühere Teilnehmer an der 12-wöchigen Studie KODIAC-05 (NCT01323790) (ClinicalTrials.gov 2015b) oder an der 3-monatigen Erweiterungsstudie (NCT01395524) (Webster 2016) der 12-wöchigen Studie KODIAC-04 (NCT01309841) (ClinicalTrials.gov 2015a) als „Rollover-Patienten“ eingeschlossen.

Alle Patienten im Naloxegolarm nahmen über einen Zeitraum von 52 Wochen täglich eine Dosis (eine Tablette à 25 mg) der Prüfsubstanz ein. Die Patienten mussten die Einnahme von allen anderen Laxantien oder Darmbehandlungen beenden. Die Einnahme von Bisacodyl als Notfallmedikament war erlaubt.

Alle Patienten im Vergleichsarm erhielten eine vom Prüfarzt ausgewählte Standardtherapie mit selektierten Laxantien zur Behandlung der OIC, inklusive Laxantien, die vom Patienten möglicherweise bereits vor der Studie eingenommen wurden. Die Patienten durften keine anderen Medikamente als die vom Prüfarzt zugelassenen Medikamente gegen die Obstipation einnehmen. Jede Änderung der Laxantien erforderte zunächst die Zustimmung vom Prüfarzt. Andere PAMORA wie Methylnaltrexon oder naloxonhaltige Produkte waren nicht zugelassen.

Patientenpopulation

Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben und gemäß ihrer tatsächlichen Behandlung analysiert wurden. Patienten, die mindestens eine Naloxegoltablette eingenommen haben, wurden im Rahmen der Naloxegol-Gruppe analysiert. Während der Naloxegolarm 534 Patienten umfasst, befinden sich im Vergleichsarm 270 Patienten.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika in den beiden Behandlungsarmen sind ausgeglichen, wie in Tabelle 4-72 dargestellt. Das Durchschnittsalter liegt bei ca. 53 Jahren (Naloxegol: 52,8 Jahre; Standardtherapie: 52,7 Jahre). Beide Behandlungsarme weisen eine vergleichbare prozentuale Aufteilung von männlichen und

weiblichen Patienten auf, wobei in beiden Gruppen mehr Frauen als Männer eingeschlossen wurden. Der Großteil der Patienten in beiden Behandlungsarmen (ca. 77%) sind kaukasischer Abstammung.

Die durchschnittliche Dauer der Opioidtherapie betrug in der Naloxegol-Gruppe ca. 48 Monate und in der Vergleichsgruppe ca. 50 Monate. Die durchschnittliche Tagesdosis der Opioidtherapie in mg lag in der Naloxegol-Gruppe mit 152 mg leicht höher als in der Vergleichsgruppe mit 137 mg.

COMPOSE 3 vs. KODIAC-08

Vergleichbarkeit der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08

Die beiden eingeschlossenen Studien für den indirekten Vergleich sind multizentrische, parallele, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studien, die die Sicherheit und Verträglichkeit des jeweiligen PAMORA bei der Behandlung einer OIC in Folge einer Opioidtherapie von nichttumorbedingten Schmerzen in einem Behandlungszeitraum von 52 Wochen untersuchten. In beiden Studien wurden die Patienten hauptsächlich (> 85% in der COMPOSE 3) bzw. ausschließlich (KODIAC-08) in Nordamerika eingeschlossen, so dass keine relevanten sozio-ökonomischen und versorgungsrelevanten Unterschiede zu erwarten sind.

Trotz der Unterschiede im Studiendesign der beiden Studien - COMPOSE 3 ist eine doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie, während die Studie KODIAC-08 Naloxegol in einem offenen Studiendesign mit einer Standard-Laxantientherapie vergleicht – sind die Vergleichsarme beider Studien als hinreichend gleichwertig zu betrachten, um einen indirekten Vergleich zu rechtfertigen. Beide Studien schlossen ein ähnliches Patientenkollektiv ein und hatten eine identische Beobachtungsdauer. In COMPOSE 3 war in beiden Vergleichsarmen die Verwendung einer routine- bzw. regelmäßigen Behandlung mit Laxantien zusätzlich zur Studienmedikation (Naldemedin oder Placebo) möglich und konnte bei Bedarf in der Dosierung (d.h. Erhöhung oder Verringerung) angepasst werden. Die Verwendung von Laxantien - zusätzlich zur Studienmedikation - war laut Studienprotokoll gestattet, sollte aber im CRF dokumentiert werden. Die Gabe der Laxantien sollte gemäß den länderspezifischen Richtlinien erfolgen. Patienten konnten sich an den Prüfarzt wenden, um Empfehlungen zur Verwendung von Laxantien zu erhalten. Die Behandlung im Kontrollarm der COMPOSE 3 ist somit einer Standardtherapie mit Laxantien hinreichend ähnlich. Die Therapieabbruchrate (33,7% vs. 34,1%) über die Behandlungsdauer von 52 Wochen war in beiden Studien ähnlich, ebenso wie die Gesamtrate UE (72,1% vs.72,2%) und die Gesamtrate SUE (11,8% vs. 11,1%) in den jeweiligen Kontrollarmen der COMPOSE 3 bzw. KODIAC-08.

Darüber hinaus sind die Populationscharakteristika beider Studien (demografische und krankheitsspezifische Charakteristika) hinreichend ähnlich (vgl. Tabelle 4-72), um einen indirekten Vergleich zu rechtfertigen.

Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext

Bei COMPOSE 3 und KODIAC-08 handelt es sich um Studien, die multizentrisch in westlichen Industrieländern mit vergleichbaren Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden. Der Großteil der Studienpopulation (ca. 80% vs. 77%) ist dabei kaukasischer Abstammung („weiß“). Der Behandlungsalgorithmus und die Dosis der Studienmedikation in den Behandlungsarmen entsprachen den Vorgaben der jeweiligen für Deutschland relevanten Fachinformationen von Naldemedin und Naloxegol (Fachinformation Naldemedin 2020; Fachinformation Naloxegol 2019). Naldemedin und die Beschreibung der Evidenz aus der COMPOSE 3 Studie hat bereits Aufnahme in die deutsche Leitlinie gefunden, was als Indiz dafür gesehen werden kann, dass die deutschen Fachgesellschaften die vorgelegte Evidenz für den deutschen Versorgungsalltag als relevant betrachten. Naldemedin wird für die Versorgung von Patienten mit OIC als notwendig angesehen und daher explizit empfohlen.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Naldemedin							
COMPOSE 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Naloxegol							
KODIAC-08	ja	unklar	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COMPOSE 3

Bei der Studie COMPOSE 3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die in Nordamerika, Europa Australien und Südafrika durchgeführt wurde. Die Randomisierung erfolgte zentral anhand eines IxRS, bei dem jedem Patienten eine spezifische Randomisierungssequenz zugewiesen wurde. Das

Studienteam hatte keinen Zugang zu den Randomisierungssequenzen. Die Behandlung erfolgte verblindet für Patienten und Prüfärzte. Eine Beeinflussung bezüglich der Studienergebnisse ist daher weder durch den Patienten noch durch die behandelnden Personen zu erwarten. Die Analyse erfolgte gemäß des ITT-Prinzips, da alle randomisierten Patienten ihrer Zuteilung entsprechend analysiert wurden, bzw. auf Basis der Safety-Population, die zu mehr als 95% der ITT-Population entsprach. In den Studienunterlagen fanden sich keine Aspekte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. Auch lagen keine sonstigen Aspekte hinsichtlich eines hohen Verzerrungspotenzials vor.

Insgesamt wird in der COMPOSE 3 Studie das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

KODIAC-08

Bei der Studie KODIAC-08 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie, die in den USA durchgeführt wurde. Die Randomisierung erfolgte anhand eines internen computerbasierten Randomisierungsschemas. Aufgrund des fehlenden Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans können keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und zu einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung gemacht werden. Durch das offene Studiendesign erfolgte keine Verblindung von Patienten und den behandelnden Personen. Die Analyse erfolgte gemäß des ITT-Prinzips, da alle randomisierten Patienten ihrer Zuteilung entsprechend analysiert wurden. In den Studienunterlagen wurden keine weiteren Aspekte gefunden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial schließen lassen.

Insgesamt wird in der KODIAC-08 Studie das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
COMPOSE 3	• Todesfälle[a]	• BM • PAC-SYM	• PAC-QOL	• UE • SUE • Schwere UE • UE, die zum Studienabbruch führen • UE, die zum Tod führen • MACE • UE von speziellem Interesse • SOWS • COWS • NRS
KODIAC-08	nein	nein	nein	• UE • SUE • UE, die zum Studienabbruch führen • UE, die zum Tod führen • MACE • UE von speziellem Interesse
Indirekter Vergleich	nein	nein	nein	• UE • SUE • UE, die zum Studienabbruch führen • UE, die zum Tod führen • MACE • UE von speziellem Interesse

a: Todesfälle wurde im Rahmen der Erhebung zu den UE dokumentiert.

BM: Darmentleerung (Bowel Movement); COWS: Clinical Opiate Withdrawal Scale; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); NRS: Numerische Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale); PAC-QOL: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life; PAC-SYM: Patient Assessment of Constipation – Symptoms; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (Shionogi 2017; Webster 2018)

4.3.2.1.3.1 Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1 Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Naldemedin	Naloxegol	Brückenkomparator (Standardtherapie)
1	COMPOSE 3	●		●
1	KODIAC-08		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

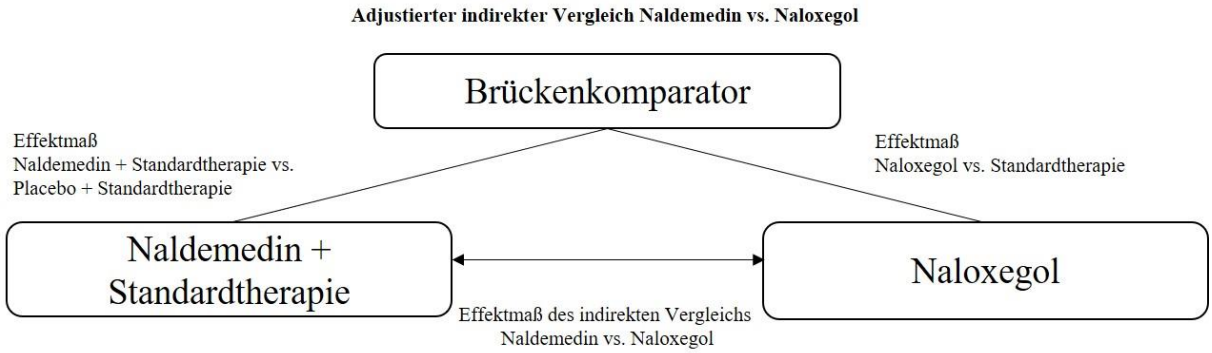


Abbildung 4-17: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs nach Bucher

Die Netzwerkstruktur beinhaltet das zu bewertende Arzneimittel Naldemedin und die zweckmäßige Vergleichstherapie Naloxegol. Der adjustierte indirekte Vergleich erfolgt über den Brückenkomparator Standardtherapie. Die Netzwerkstruktur gilt für alle betrachteten

Endpunkte im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs und wird daher nur in diesem Abschnitt dargestellt.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
COMPOSE 3	Die Erfassung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in der COMPOSE 3 Studie folgt den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). **Analyse** Für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der Safety-Population dargestellt: • Mortalität: Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Therapieziel einer OIC dar, daher wurde Mortalität im Rahmen der Beobachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) erfasst. • Unerwünschte Ereignisse (UE) • SUE • Schwere UE • UE, die zum Studienabbruch führen (Erfassung über die Patientendisposition) • UE, die zum Tod führen (als Ableitung für die Endpunktdimension Mortalität) • Schwere kardiale Komplikation (MACE) • UE von speziellem Interesse Die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit werden über den Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis aus der betreffenden Ereigniskategorie analysiert. Für den Vergleich beider Behandlungsgruppen werden die Effektschätzer Relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) mit den korrespondierenden 95%-KI dargestellt.

Studie	Operationalisierung
KODIAC-08	Die Erfassung der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in der KODIAC-08 Studie folgt den internationalen Standards über eine Kodierung gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). **Analyse** Für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen in der Safety-Population dargestellt: • Mortalität: Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Therapieziel einer OIC dar, daher wurde Mortalität im Rahmen der Beobachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) erfasst. • Unerwünschte Ereignisse (UE) • SUE • Schwere UE • UE, die zum Studienabbruch führen • UE, die zum Tod führen (als Ableitung für die Endpunktdimension Mortalität) • Schwere kardiale Komplikation (MACE) • UE von speziellem Interesse Die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit werden über den Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis aus der betreffenden Ereigniskategorie analysiert. Für den Vergleich beider Behandlungsgruppen werden die Effektschätzer Relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) mit den korrespondierenden 95%-KI dargestellt.

KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OIC: Opioid-induzierte Obstipation (opioid-induced constipation); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMPOSE 3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
KODIAC-08	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COMPOSE 3

Durch die doppelte Verblindung (Patient und behandelnder Arzt) ist eine Beeinflussung des Ergebnisses, die durch die Kenntnis der Behandlungsgruppe bewusst oder unbewusst möglich wäre, nicht zu erwarten. Die Auswertung erfolgte anhand aller randomisierter Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft.

KODIAC-08

Die KODIAC-08 Studie wurde als randomisierte klinische Studie durchgeführt. Dabei wurden die Sicherheitsendpunkte standardisiert erhoben. Durch das offene Studiendesign ist nicht auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit die Berichterstattung in der Kategorie jeglicher UE beeinflussen kann. Auf der anderen Seite werden insbesondere die SUE nach standardisierten Kriterien erhoben und werden daher von der fehlenden Verblindung weniger beeinflusst. Auch die UE, die zum Studienabbruch führen, werden vom Prüfarzt sorgsam geprüft und sind daher gering beeinflusst. Ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans konnte nicht geprüft werden, ob es sich um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung handelt. Die übereinstimmende Berichterstattung der Anteile Patienten mit Ereignissen in der Publikation (Webster 2014) und des öffentlich verfügbaren klinischen Kurzberichts (Abbreviated Clinical Study Report; CSR) (ClinicalTrials.gov 2014) sowie die Berichterstattung im EPAR zu Naloxegol (EMA 2014) zu einem früheren Datenschnitt weisen deutlich auf eine ergebnisunabhängige Berichterstattung hin. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin erfolgt anhand des adjustierten indirekten Vergleichs von COMPOSE 3 vs. KODIAC-08.

UE

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt UE aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
UE					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	425	68,44	0,95 [0,88; 1,02]	0,84 [0,66; 1,07]
Placebo + ST	619	446	72,05		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	437	81,84	1,13 [1,04; 1,23]	1,73 [1,23; 2,45]
Standardtherapie	270	195	72,22		

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

Angewandte Methode für fehlende Werte: Non-Responder.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)

COMPOSE 3

In der Studie COMPOSE 3 lag der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE im Behandlungsarm Naldemedin + ST bei 68,44%. Bei Patienten, die Placebo + ST erhielten lag der Anteil bei 72,05%. Das RR beträgt 0,95 [95%-KI: 0,88; 1,02]. Der Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST ist statistisch nicht signifikant.

KODIAC-08

In der Studie KODIAC-08 lag der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE bei Behandlung mit Naloxegol bei 81,84%. Bei Patienten, die eine Standardtherapie erhielten, lag der Anteil bei 72,22%. Das RR beträgt 1,13 [95%-KI: 1,04; 1,23]. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Naloxegol.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-79: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt UE

Endpunkt Effektmaß	**COMPOSE 3**	**KODIAC-08**	**COMPOSE 3 vs. KODIAC-08**
UE			
RR [95%-KI][a]	0,95 [0,88; 1,02]	1,13 [1,04; 1,23]	0,84 [0,75; 0,94]
OR [95%-KI][a]	0,84 [0,66; 1,07]	1,73 [1,23; 2,45]	0,49 [0,32; 0,74]
Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Population. a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)			

Im adjustierten indirekten Vergleich von Naldemedin gegenüber Naloxegol nach Bucher et al. (Bucher 1997) zeigte sich für den Endpunkt UE ein statistisch signifikanter Vorteil für Naldemedin gegenüber Naloxegol (RR = 0,84 [0,75; 0,94]).

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Naldemedin und der ZVT vor. Daher kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in westlichen Industrieländern und innerhalb von Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden, die mit Deutschland vergleichbar sind. Der Behandlungsalgorithmus und die Dosis der Studienmedikation in den Behandlungsarmen entsprachen den Vorgaben in den jeweiligen für Deutschland relevanten Fachinformationen der Studienmedikationen. Empfehlungen in den nationalen Leitlinien zeigen die Relevanz dieser Studien für den deutschen Versorgungsalltag.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

SUE

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt SUE aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
SUE					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	60	9,66	0,82 [0,59; 1,13]	0,80 [0,56; 1,15]
Placebo + ST	619	73	11,79		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	51	9,55	0,86 [0,56; 1,32]	0,84 [0,52; 1,36]
Standardtherapie	270	30	11,11		

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Quelle: (SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)

COMPOSE 3

In der Studie COMPOSE 3 lag der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE unter der Behandlung mit Naldemedin + ST bei 9,66%. Bei Patienten, die Placebo + ST erhielten, lag der Anteil bei 11,79%. Das RR beträgt 0,82 [95%-KI: 0,59; 1,13]. Der Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST ist statistisch nicht signifikant.

KODIAC-08

In der Studie KODIAC-08 lag der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE unter der Behandlung mit Naloxegol bei 9,55%. Bei Patienten, die eine Standardtherapie erhielten, lag der Anteil bei 11,11%. Das RR beträgt 0,86 [95%-KI: 0,56; 1,32]. Der Unterschied zwischen Naloxegol und Standardtherapie ist statistisch nicht signifikant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-81: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt SUE

Endpunkt Effektmaß	**COMPOSE 3**	**KODIAC-08**	**COMPOSE 3 vs. KODIAC-08**
SUE			
RR [95%-KI][a]	0,82 [0,59; 1,13]	0,86 [0,56; 1,32]	0,95 [0,56; 1,63]
OR [95%-KI][a]	0,80 [0,56; 1,15]	0,84 [0,52; 1,36]	0,95 [0,52; 1,72]
Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Population. a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Quelle: (SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)			

Im adjustierten indirekten Vergleich von Naldemedin gegenüber Naloxegol nach Bucher et al. (Bucher 1997) zeigte sich für den Endpunkt SUE kein statistisch signifikanter Unterschied. Das RR beträgt 0,95 [95%-KI: 0,56; 1,63]. Der Unterschied zwischen Naldemedin und Naloxegol ist statistisch nicht signifikant.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Naldemedin und der ZVT vor. Daher kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in westlichen Industrieländern und innerhalb von Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden, die mit Deutschland vergleichbar sind. Der Behandlungsalgorithmus und die Dosis der Studienmedikation in den Behandlungsarmen entsprachen den Vorgaben in den jeweiligen für Deutschland relevanten Fachinformationen der Studienmedikationen.

UE, die zum Studienabbruch führen

Da die UE, die zum Therapieabbruch führten, in der KODIAC-08 Studie für die Kontrollgruppe nicht erhoben wurden, kann hierzu kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Als Alternative wurden daher die UE, die zum Studienabbruch führten, herangezogen. Diese wurden für alle Patienten erhoben, die in die jeweilige Studie eingeschlossen wurden. Es ist davon auszugehen, dass die Berichterstattung zu UE, die zum Studienabbruch führten, vom Prüfarzt sorgsam durchgeführt wurde.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führen aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
UE, die zum Studienabbruch führen					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	623*	40	6,28	1,08 [0,70; 1,67]	1,09 [0,68; 1,72]
Placebo + ST	623*	37	5,82		
KODIAC-08					
Naloxegol	563*	56	9,95	5,59 [2,26; 13,80]	6,10 [2,41; 15,40]
Standardtherapie	281*	5	1,78		

*Alle Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der eingeschlossenen Patienten, da entsprechende Analysen für die Safety-Population nicht zur Verfügung standen.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)

COMPOSE 3

In der Studie COMPOSE 3 lag der Anteil der Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führen, unter Naldemedin + ST bei 6,28%. Bei Patienten, die Placebo + ST erhielten, lag der Anteil bei 5,82%. Das RR beträgt 1,08 [95%-KI: 0,70; 1,67]. Der Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST ist statistisch nicht signifikant.

KODIAC-08

In der Studie KODIAC-08 lag der Anteil der Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten bei Behandlung unter Naloxegol bei 9,95%. Bei Patienten, die eine Standardtherapie erhielten, lag der Anteil bei 1,78%. Das RR beträgt 5,59 [95%-KI: 2,26; 13,80]. Der Nachteil von Naloxegol gegenüber der Standardtherapie ist statistisch signifikant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-83: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führen

Endpunkt **Effektmaß**	**COMPOSE 3**	**KODIAC-08**	**COMPOSE 3 vs. KODIAC-08**
UE, die zum Studienabbruch führen			
RR [95%-KI][a]	1,08 [0,70; 1,67]	5,59 [2,26; 13,80]	0,19 [0,07; 0,53]
OR [95%-KI][a]	1,09 [0,68; 1,72]	6,10 [2,41; 15,40]	0,18 [0,06; 0,50]

Alle Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der eingeschlossenen Patienten, da entsprechende Analysen für die Safety-Population nicht zur Verfügung standen.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)

Im adjustierten indirekten Vergleich von Naldemedin gegenüber Naloxegol nach Bucher et al. (Bucher 1997) zeigte sich für den Endpunkt UE, die zum Studienabbruch führen, ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für Naldemedin gegenüber Naloxegol (RR = 0,19 [0,07; 0,53]). Der Effekt zugunsten von Naldemedin liegt dabei in einem Bereich von Faktor 5 bis 10 und kann somit als dramatisch klassifiziert werden. Das entspricht den Kriterien für einen dramatischen Effekt im IQWiG Methodenpapier (IQWiG 2017), der größer ist, als dass er allein durch eine mögliche Verzerrung erklärt werden kann.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Naldemedin und der ZVT vor. Daher kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in westlichen Industrieländern und innerhalb von Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden, die mit Deutschland vergleichbar sind. Der Behandlungsalgorithmus und die Dosis der Studienmedikation in den Behandlungsarmen

entsprachen den Vorgaben in den jeweiligen für Deutschland relevanten Fachinformationen der Studienmedikationen.

UE, die zum Tod führen (als Ableitung für die Endpunktdimension Mortalität)

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt UE, die zum Tod führen, aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
UE, die zum Tod führen					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	1	0,16	0,33 [0,03; 3,19]	0,33 [0,03; 3,19]
Placebo + ST	619	3	0,48		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	1	0,19	0,51 [0,03; 8,05]	0,50 [0,03; 8,10]
Standardtherapie	270	1	0,37		

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)

COMPOSE 3

In der Studie COMPOSE 3 lag der Anteil der Patienten mit tödlichen UE unter der Behandlung mit Naldemedin + ST bei 0,16%. Bei Patienten, die Placebo + ST erhielten, lag der Anteil bei 0,48%. Das RR beträgt 0,33 [95%-KI: 0,03; 3,19]. Der Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST ist statistisch nicht signifikant.

KODIAC-08

In der Studie KODIAC-08 lag der Anteil der Patienten mit tödlichen UE unter der Behandlung mit Naloxegol bei 0,19%. Bei Patienten, die eine Standardtherapie erhielten, lag der Anteil bei 0,37%. Das RR beträgt 0,51 [95%-KI: 0,03; 8,05]. Der Unterschied zwischen Naloxegol und Standardtherapie ist statistisch nicht signifikant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-85: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt UE, die zum Tod führen

Endpunkt Effektmaß	**COMPOSE 3**	**KODIAC-08**	**COMPOSE 3 vs. KODIAC-08**
UE, die zum Tod führen			
RR [95%-KI][a]	0,33 [0,03; 3,19]	0,51 [0,03; 8,05]	0,66 [0,02; 23,43]
OR [95%-KI][a]	0,33 [0,03; 3,19]	0,50 [0,03; 8,10]	0,66 [0,02; 23,62]
Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Population. a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman. KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)			

Im adjustierten indirekten Vergleich von Naldemedin gegenüber Naloxegol nach Bucher et al. (Bucher 1997) zeigte sich für den Endpunkt UE, die zum Tod führen, kein statistisch signifikanter Unterschied. Das RR beträgt 0,66 [95%-KI: 0,56; 1,63].

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Naldemedin und der ZVT vor. Daher kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in westlichen Industrieländern und innerhalb von Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden, die mit Deutschland vergleichbar sind. Der Behandlungsalgorithmus und die Dosis der Studienmedikation in den Behandlungsarmen entsprachen den Vorgaben in den jeweiligen für Deutschland relevanten Fachinformationen der Studienmedikationen.

MACE

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt MACE aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
MACE					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	4	0,64	0,80 [0,22; 2,96]	0,80 [0,21; 2,98]
Placebo + ST	619	5	0,81		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	2	0,37	0,51 [0,07; 3,57]	0,50 [0,07; 3,60]
Standardtherapie	270	2	0,74		

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien)

Quelle: (SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)

COMPOSE 3

In der Studie COMPOSE 3 lag der Anteil der Patienten mit MACE unter der Behandlung mit Naldemedin + ST bei 0,64%. Bei Patienten, die Placebo + ST erhielten, lag der Anteil bei 0,81%. Das RR beträgt 0,80 [95%-KI: 0,22; 2,96]. Der Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST ist statistisch nicht signifikant.

KODIAC-08

In der Studie KODIAC-08 lag der Anteil der Patienten MACE unter der Behandlung mit Naloxegol bei 0,37%. Bei Patienten, die eine Standardtherapie erhielten, lag der Anteil bei 0,74%. Das RR beträgt 0,51 [95%-KI: 0,07; 3,57]. Der Unterschied zwischen Naloxegol und Standardtherapie ist statistisch nicht signifikant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-87: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt MACE

Endpunkt **Effektmaß**	**COMPOSE 3**	**KODIAC-08**	**COMPOSE 3 vs. KODIAC-08**
MACE			
RR [95%-KI][a]	0,80 [0,22; 2,96]	0,51 [0,07; 3,57]	1,58 [0,15; 16,59]
OR [95%-KI][a]	0,80 [0,21; 2,98]	0,50 [0,07; 3,60]	1,58 [0,15; 16,86]
Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Population. a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman. KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)			

Im adjustierten indirekten Vergleich von Naldemedin gegenüber Naloxegol nach Bucher et al. (Bucher 1997) zeigte sich für den Endpunkt MACE mit einem RR von 1,58 (95%-KI [0,15; 16,59]) kein statistisch signifikanter Unterschied.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Naldemedin und der ZVT vor. Daher kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in westlichen Industrieländern und innerhalb von Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden, die mit Deutschland vergleichbar sind. Der Behandlungsalgorithmus und die Dosis der Studienmedikation in den Behandlungsarmen entsprachen den Vorgaben in den jeweiligen für Deutschland relevanten Fachinformationen der Studienmedikationen.

UE nach PT

Tabelle 4-88: Ergebnisse für UE nach PT aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt PT Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
UE nach PT					
Abdominalschmerz					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	51	8,21	2,68 [1,60; 4,48]	2,83 [1,65; 4,84]
Placebo + ST	619	19	3,07		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	95	17,79	5,34 [2,74; 10,41]	6,28 [3,11; 12,64]
Standardtherapie	270	9	3,33		
Arthralgie					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	29	4,67	1,26 [0,74; 2,15]	1,27 [0,73; 2,22]
Placebo + ST	619	23	3,72		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	33	6,18	1,04 [0,58; 1,86]	1,05 [0,56; 1,94]
Standardtherapie	270	16	5,93		
Blutdruck diastolisch erhöht					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	0	0	1,00 [0,02; 50,16]	1,00 [0,02; 50,31]
Placebo + ST	619	0	0		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	1	0,19	1,52 [0,06; 37,18]	1,52 [0,06; 37,46]
Standardtherapie	270	0	0		
Blutdruck erhöht					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	0	0	1,00 [0,02; 50,16]	1,00 [0,02; 50,31]
Placebo + ST	619	0	0		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	7	1,31	1,18 [0,31; 4,53]	1,18 [0,30; 4,61]
Standardtherapie	270	3	1,11		

Endpunkt PT Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
Blutdruck erniedrigt					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	0	0	1,00 [0,02; 50,16]	1,00 [0,02; 50,31]
Placebo + ST	619	0	0		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	3	0,56	0,51 [0,10; 2,49]	0,50 [0,10; 2,51]
Standardtherapie	270	3	1,11		
Bronchitis					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	22	3,54	1,37 [0,73; 2,58]	1,38 [0,72; 2,66]
Placebo + ST	619	16	2,58		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	30	5,62	1,26 [0,66; 2,43]	1,28 [0,64; 2,54]
Standardtherapie	270	12	4,44		
Diarrhö					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	68	10,95	2,05 [1,38; 3,07]	2,18 [1,42; 3,36]
Placebo + ST	619	33	5,33		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	69	12,92	2,18 [1,29; 3,68]	2,36 [1,34; 4,14]
Standardtherapie	270	16	5,93		
Erbrechen					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	37	5,96	1,94 [1,13; 3,34]	2,00 [1,14; 3,52]
Placebo + ST	619	19	3,07		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	27	5,06	0,91 [0,49; 1,68]	0,91 [0,47; 1,73]
Standardtherapie	270	15	5,56		
Flatulenz					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	11	1,77	0,64 [0,30; 1,37]	0,64 [0,30; 1,37]
Placebo + ST	619	17	2,75		

Endpunkt PT Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
KODIAC-08					
Naloxegol	534	37	6,93	6,24 [1,94; 20,04]	6,63 [2,02; 21,69]
Standardtherapie	270	3	1,11		
Gähnen					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	0	0	0,20 [0,01; 4,14]	0,20 [0,01; 4,15]
Placebo + ST	619	2	0,32		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	3	0,56	3,55 [0,18; 68,40]	3,56 [0,18; 69,22]
Standardtherapie	270	0	0		
Harnwegsinfektion					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	38	6,12	0,74 [0,50; 1,11]	0,73 [0,47; 1,12]
Placebo + ST	619	51	8,24		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	22	4,12	0,51 [0,29; 0,90]	0,48 [0,26; 0,89]
Standardtherapie	270	22	8,15		
Hyperhidrosis					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	10	1,61	1,66 [0,61; 4,54]	1,67 [0,60; 4,63]
Placebo + ST	619	6	0,97		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	17	3,18	8,60 [1,15; 64,24]	8,85 [1,17; 66,82]
Standardtherapie	270	1	0,37		
Hypertonie					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	10	1,61	0,71 [0,32; 1,59]	0,71 [0,31; 1,60]
Placebo + ST	619	14	2,26		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	13	2,43	0,73 [0,32; 1,69]	0,72 [0,31; 1,71]
Standardtherapie	270	9	3,33		

Endpunkt PT Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
Hypotonie					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	3	0,48	2,99 [0,31; 28,67]	3,00 [0,31; 28,92]
Placebo + ST	619	1	0,16		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	1	0,19	0,51 [0,03; 8,05]	0,50 [0,03; 8,10]
Standardtherapie	270	1	0,37		
Infektion der oberen Atemwege					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	36	5,80	1,09 [0,69; 1,72]	1,09 [0,67; 1,78]
Placebo + ST	619	33	5,33		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	31	5,81	0,68 [0,41; 1,15]	0,66 [0,38; 1,16]
Standardtherapie	270	23	8,52		
Kopfschmerz					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	29	4,67	0,88 [0,54; 1,42]	0,87 [0,52; 1,45]
Placebo + ST	619	33	5,33		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	48	8,99	1,87 [1,03; 3,38]	1,95 [1,04; 3,67]
Standardtherapie	270	13	4,81		
Mydriasis					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	0	0	1,00 [0,02; 50,16]	1,00 [0,02; 50,31]
Placebo + ST	619	0	0		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	0	0	0,51 [0,01; 25,46]	0,51 [0,01; 25,57]
Standardtherapie	270	0	0		
Nasopharyngitis					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	26	4,19	0,89 [0,53; 1,50]	0,89 [0,52; 1,53]
Placebo + ST	619	29	4,68		

Endpunkt PT Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
KODIAC-08					
Naloxegol	534	33	6,18	1,11 [0,62; 2,01]	1,12 [0,60; 2,10]
Standardtherapie	270	15	5,56		
Opiatentzugssymptome					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	11	1,77	1,57 [0,61; 4,01]	1,58 [0,61; 4,09]
Placebo + ST	619	7	1,13		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	2	0,37	2,53 [0,12; 52,57]	2,54 [0,12; 53,09]
Standardtherapie	270	0	0		
Orthostasesyndrom					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	1	0,16	2,99 [0,12; 73,26]	3,00 [0,12; 73,67]
Placebo + ST	619	0	0		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	1	0,19	0,51 [0,03; 8,05]	0,50 [0,03; 8,10]
Standardtherapie	270	1	0,37		
Piloerektion					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	0	0	1,00 [0,02; 50,16]	1,00 [0,02; 50,31]
Placebo + ST	619	0	0		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	0	0	0,51 [0,01; 25,46]	0,51 [0,01; 25,57]
Standardtherapie	270	0	0		
Präsynkope					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	0	0	0,14 [0,01; 2,75]	0,14 [0,01; 2,75]
Placebo + ST	619	3	0,48		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	3	0,56	3,55 [0,18; 68,40]	3,56 [0,18; 69,22]
Standardtherapie	270	0	0		

Endpunkt PT Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
Rhinorrhö					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	5	0,81	1,66 [0,40; 6,92]	1,67 [0,40; 7,00]
Placebo + ST	619	3	0,48		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	4	0,75	2,02 [0,23; 18,01]	2,03 [0,23; 18,25]
Standardtherapie	270	1	0,37		
Rückenschmerzen					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	36	5,80	1,16 [0,73; 1,85]	1,17 [0,71; 1,91]
Placebo + ST	619	31	5,01		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	48	8,99	1,01 [0,63; 1,61]	1,01 [0,61; 1,69]
Standardtherapie	270	24	8,89		
Schmerzen Oberbauch					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	30	4,83	1,66 [0,94; 2,95]	1,69 [0,93; 3,07]
Placebo + ST	619	18	2,91		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	27	5,06	4,55 [1,39; 14,87]	4,74 [1,42; 15,77]
Standardtherapie	270	3	1,11		
Sinusitis					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	23	3,70	0,96 [0,55; 1,67]	0,95 [0,53; 1,71]
Placebo + ST	619	24	3,88		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	23	4,31	0,61 [0,34; 1,10]	0,59 [0,32; 1,11]
Standardtherapie	270	19	7,04		
Synkope					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	3	0,48	1,50 [0,25; 8,92]	1,50 [0,25; 8,99]
Placebo + ST	619	2	0,32		

Endpunkt PT Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
KODIAC-08					
Naloxegol	534	3	0,56	3,55 [0,18; 68,40]	3,56 [0,18; 69,22]
Standardtherapie	270	0	0		
Tränensekretion verstärkt					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	1	0,16	2,99 [0,12; 73,26]	3,00 [0,12; 73,67]
Placebo + ST	619	0	0		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	1	0,19	0,51 [0,03; 8,05]	0,50 [0,03; 8,10]
Standardtherapie	270	1	0,37		
Tremor					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	0	0	0,33 [0,01; 8,14]	0,33 [0,01; 8,16]
Placebo + ST	619	1	0,16		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	3	0,56	1,52 [0,16; 14,51]	1,52 [0,16; 14,68]
Standardtherapie	270	1	0,37		
Übelkeit					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	49	7,89	1,40 [0,92; 2,12]	1,43 [0,91; 2,24]
Placebo + ST	619	35	5,65		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	50	9,36	2,30 [1,22; 4,34]	2,43 [1,24; 4,75]
Standardtherapie	270	11	4,07		
Unruhe					

Endpunkt PT Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	1	0,16	1,00 [0,06; 15,90]	1,00 [0,06; 15,97]
Placebo + ST	619	1	0,16		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	5	0,94	5,57 [0,31; 100,40]	5,62 [0,31; 102,00]
Standardtherapie	270	0	0		

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (EMA 2014; SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)

COMPOSE 3

In der Studie COMPOSE 3 zeigten sich für UE mit den folgenden PT statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen: Abdominalschmerz (RR = 2,68 [1,60; 4,48]), Diarrhö (RR = 2,05 [1,38; 3,07]) und Erbrechen (RR = 1,94 [1,13; 3,34]).

KODIAC-08

In der Studie KODIAC-08 zeigte sich für folgende UE jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen: Abdominalschmerz (RR = 5,34 [2,74; 10,41]), Diarrhö (RR = 2,18 [1,29; 3,68]), Flatulenz (RR = 6,24 [1,94; 20,04]), Harnwegsinfektion (RR = 0,51 [0,29; 0,90]), Hyperhidrosis (RR = 8,60 [1,15; 64,24]), Kopfschmerz (RR = 1,87 [1,03; 3,38]), Schmerzen Oberbauch (RR = 4,55 [1,39; 14,87]) und Übelkeit (RR = 2,30 [1,22; 4,34]).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-89: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt UE nach PT

Endpunkt PT Effektmaß	**COMPOSE 3**	**KODIAC-08**	**COMPOSE 3 vs. KODIAC-08**
UE nach PT			
Abdominalschmerz			
RR [95%-KI][a]	2,68 [1,60; 4,48]	5,34 [2,74; 10,41]	0,50 [0,22; 1,16]
OR [95%-KI][a]	2,83 [1,65; 4,84]	6,28 [3,11; 12,64]	0,45 [0,19; 1,09]
Arthralgie			
RR [95%-KI][a]	1,26 [0,74; 2,15]	1,04 [0,58; 1,86]	1,21 [0,55; 2,65]
OR [95%-KI][a]	1,27 [0,73; 2,22]	1,05 [0,56; 1,94]	1,21 [0,53; 2,79]
Rückenschmerzen			
RR [95%-KI][a]	1,16 [0,73; 1,85]	1,01 [0,63; 1,61]	1,14 [0,59; 2,22]
OR [95%-KI][a]	1,17 [0,71; 1,91]	1,01 [0,61; 1,69]	1,15 [0,57; 2,35]
Blutdruck erniedrigt			
RR [95%-KI][a]	1,00 [0,02; 50,16]	0,51 [0,10; 2,49]	1,97 [0,03; 135,48]
OR [95%-KI][a]	1,00 [0,02; 50,31]	0,50 [0,10; 2,51]	1,98 [0,03; 137,33]
Blutdruck diastolisch erhöht			
RR [95%-KI][a]	1,00 [0,02; 50,16]	1,52 [0,06; 37,18]	0,66 [0,00; 103,10]
OR [95%-KI][a]	1,00 [0,02; 50,31]	1,52 [0,06; 37,46]	0,66 [0,00; 103,69]
Blutdruck erhöht			
RR [95%-KI][a]	1,00 [0,02; 50,16]	1,18 [0,31; 4,53]	0,84 [0,01; 53,21]
OR [95%-KI][a]	1,00 [0,02; 50,31]	1,18 [0,30; 4,61]	0,84 [0,01; 53,53]
Bronchitis			
RR [95%-KI][a]	1,37 [0,73; 2,58]	1,26 [0,66; 2,43]	1,08 [0,44; 2,70]
OR [95%-KI][a]	1,38 [0,72; 2,66]	1,28 [0,64; 2,54]	1,08 [0,42; 2,79]
Diarrhö			
RR [95%-KI][a]	2,05 [1,38; 3,07]	2,18 [1,29; 3,68]	0,94 [0,49; 1,82]
OR [95%-KI][a]	2,18 [1,42; 3,36]	2,36 [1,34; 4,14]	0,93 [0,46; 1,89]
Flatulenz			
RR [95%-KI][a]	0,64 [0,30; 1,37]	6,24 [1,94; 20,04]	0,10 [0,03; 0,41]
OR [95%-KI][a]	0,64 [0,30; 1,37]	6,63 [2,02; 21,69]	0,10 [0,02; 0,40]
Kopfschmerz			
RR [95%-KI][a]	0,88 [0,54; 1,42]	1,87 [1,03; 3,38]	0,47 [0,22; 1,01]

Endpunkt PT Effektmaß	COMPOSE 3	KODIAC-08	COMPOSE 3 vs. KODIAC-08
OR [95%-KI][a]	0,87 [0,52; 1,45]	1,95 [1,04; 3,67]	0,45 [0,20; 1,00]
Hyperhidrosis			
RR [95%-KI][a]	1,66 [0,61; 4,54]	8,60 [1,15; 64,24]	0,19 [0,02; 1,83]
OR [95%-KI][a]	1,67 [0,60; 4,63]	8,85 [1,17; 66,82]	0,19 [0,02; 1,82]
Hypertonie			
RR [95%-KI][a]	0,71 [0,32; 1,59]	0,73 [0,32; 1,69]	0,97 [0,31; 3,11]
OR [95%-KI][a]	0,71 [0,31; 1,60]	0,72 [0,31; 1,71]	0,98 [0,30; 3,21]
Hypotonie			
RR [95%-KI][a]	2,99 [0,31; 28,67]	0,51 [0,03; 8,05]	5,91 [0,17; 210,84]
OR [95%-KI][a]	3,00 [0,31; 28,92]	0,50 [0,03; 8,10]	5,94 [0,17; 213,92]
Tränensekretion verstärkt			
RR [95%-KI][a]	2,99 [0,12; 73,26]	0,51 [0,03; 8,05]	5,91 [0,09; 406,45]
OR [95%-KI][a]	3,00 [0,12; 73,67]	0,50 [0,03; 8,10]	5,93 [0,09; 411,12]
Mydriasis			
RR [95%-KI][a]	1,00 [0,02; 50,16]	0,51 [0,01; 25,46]	1,97 [0,01; 501,50]
OR [95%-KI][a]	1,00 [0,02; 50,31]	0,51 [0,01; 25,57]	1,97 [0,01; 505,02]
Nasopharyngitis			
RR [95%-KI][a]	0,89 [0,53; 1,50]	1,11 [0,62; 2,01]	0,80 [0,37; 1,76]
OR [95%-KI][a]	0,89 [0,52; 1,53]	1,12 [0,60; 2,10]	0,79 [0,35; 1,82]
Übelkeit			
RR [95%-KI][a]	1,40 [0,92; 2,12]	2,30 [1,22; 4,34]	0,61 [0,28; 1,30]
OR [95%-KI][a]	1,43 [0,91; 2,24]	2,43 [1,24; 4,75]	0,59 [0,26; 1,32]
Opiatentzugssymptome			
RR [95%-KI][a]	1,57 [0,61; 4,01]	2,53 [0,12; 52,57]	0,62 [0,03; 14,81]
OR [95%-KI][a]	1,58 [0,61; 4,09]	2,54 [0,12; 53,09]	0,62 [0,03; 15,02]
Orthostasesyndrom			
RR [95%-KI][a]	2,99 [0,12; 73,26]	0,51 [0,03; 8,05]	5,91 [0,09; 406,45]
OR [95%-KI][a]	3,00 [0,12; 73,67]	0,50 [0,03; 8,10]	5,93 [0,09; 411,12]
Piloerektion			
RR [95%-KI][a]	1,00 [0,02; 50,16]	0,51 [0,01; 25,46]	1,97 [0,01; 501,50]
OR [95%-KI][a]	1,00 [0,02; 50,31]	0,51 [0,01; 25,57]	1,97 [0,01; 505,02]
Präsynkope			
RR [95%-KI][a]	0,14 [0,01; 2,75]	3,55 [0,18; 68,40]	0,04 [0,00; 2,64]

Endpunkt PT Effektmaß	COMPOSE 3	KODIAC-08	COMPOSE 3 vs. KODIAC-08
OR [95%-KI][a]	0,14 [0,01; 2,75]	3,56 [0,18; 69,22]	0,04 [0,00; 2,64]
Unruhe			
RR [95%-KI][a]	1,00 [0,06; 15,90]	5,57 [0,31; 100,40]	0,18 [0,00; 9,81]
OR [95%-KI][a]	1,00 [0,06; 15,97]	5,62 [0,31; 102,00]	0,18 [0,00; 9,80]
Rhinorrhö			
RR [95%-KI][a]	1,66 [0,40; 6,92]	2,02 [0,23; 18,01]	0,82 [0,06; 11,18]
OR [95%-KI][a]	1,67 [0,40; 7,00]	2,03 [0,23; 18,25]	0,82 [0,06; 11,32]
Sinusitis			
RR [95%-KI][a]	0,96 [0,55; 1,67]	0,61 [0,34; 1,10]	1,56 [0,69; 3,52]
OR [95%-KI][a]	0,95 [0,53; 1,71]	0,59 [0,32; 1,11]	1,60 [0,68; 3,77]
Synkope			
RR [95%-KI][a]	1,50 [0,25; 8,92]	3,55 [0,18; 68,40]	0,42 [0,01; 13,37]
OR [95%-KI][a]	1,50 [0,25; 8,99]	3,56 [0,18; 69,22]	0,42 [0,01; 13,46]
Tremor			
RR [95%-KI][a]	0,33 [0,01; 8,14]	1,52 [0,16; 14,51]	0,22 [0,00; 10,99]
OR [95%-KI][a]	0,33 [0,01; 8,16]	1,52 [0,16; 14,68]	0,22 [0,00; 11,05]
Schmerzen Oberbauch			
RR [95%-KI][a]	1,66 [0,94; 2,95]	4,55 [1,39; 14,87]	0,37 [0,10; 1,36]
OR [95%-KI][a]	1,69 [0,93; 3,07]	4,74 [1,42; 15,77]	0,36 [0,09; 1,37]
Infektion der oberen Atemwege			
RR [95%-KI][a]	1,09 [0,69; 1,72]	0,68 [0,41; 1,15]	1,60 [0,80; 3,19]
OR [95%-KI][a]	1,09 [0,67; 1,78]	0,66 [0,38; 1,16]	1,65 [0,79; 3,47]
Harnwegsinfektion			
RR [95%-KI][a]	0,74 [0,50; 1,11]	0,51 [0,29; 0,90]	1,47 [0,73; 2,96]
OR [95%-KI][a]	0,73 [0,47; 1,12]	0,48 [0,26; 0,89]	1,50 [0,71; 3,17]
Erbrechen			
RR [95%-KI][a]	1,94 [1,13; 3,34]	0,91 [0,49; 1,68]	2,13 [0,94; 4,84]
OR [95%-KI][a]	2,00 [1,14; 3,52]	0,91 [0,47; 1,73]	2,21 [0,93; 5,22]

Endpunkt PT Effektmaß	COMPOSE 3	KODIAC-08	COMPOSE 3 vs. KODIAC-08
Gähnen			
RR [95%-KI][a]	0,20 [0,01; 4,14]	3,55 [0,18; 68,40]	0,06 [0,00; 3,90]
OR [95%-KI][a]	0,20 [0,01; 4,15]	3,56 [0,18; 69,22]	0,06 [0,00; 3,90]

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RR: Relatives Risiko; ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: (EMA 2014; SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)

Im adjustierten indirekten Vergleich von Naldemedin gegenüber Naloxegol nach Bucher et al. (Bucher 1997) zeigte sich für den Endpunkt Flatulenz ein statistisch signifikanter Vorteil für Naldemedin gegenüber Naloxegol (RR = 0,10 [0,03; 0,41]). Der Effekt zugunsten von Naldemedin liegt dabei in einem Bereich von Faktor 5 bis 10 und kann somit als dramatisch klassifiziert werden. Das entspricht den Kriterien für einen dramatischen Effekt im IQWiG Methodenpapier (IQWiG 2017), der größer ist, als dass er allein durch eine mögliche Verzerrung erklärt werden kann.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Naldemedin und der ZVT vor. Daher kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in westlichen Industrieländern und innerhalb von Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden, die mit Deutschland vergleichbar sind. Der Behandlungsalgorithmus und die Dosis der Studienmedikation in den Behandlungsarmen entsprachen den Vorgaben in den jeweiligen für Deutschland relevanten Fachinformationen der Studienmedikationen.

SUE nach PT oder SOC

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt SUE nach PT oder SOC aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt PT oder SOC Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
SUE nach PT oder SOC					
Abdominalschmerz					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	2	0,32	1,99 [0,18; 21,93]	2,00 [0,18; 22,08]
Placebo + ST	619	1	0,16		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	1	0,19	1,52 [0,06; 37,18]	1,52 [0,06; 37,46]
Standardtherapie	270	0	0		
Akuter Myokardinfarkt					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	1	0,16	2,99 [0,12; 73,26]	3,00 [0,12; 73,67]
Placebo + ST	619	0	0		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	1	0,19	1,52 [0,06; 37,18]	1,52 [0,06; 37,46]
Standardtherapie	270	0	0		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	5	0,81	0,50 [0,17; 1,45]	0,49 [0,17; 1,45]
Placebo + ST	619	10	1,62		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	3	0,56	0,51 [0,10; 2,49]	0,50 [0,10; 2,51]
Standardtherapie	270	3	1,11		

Endpunkt PT oder SOC Studie	N	Patienten mit Ereignis	%	RR [95%-KI][a]	OR [95%-KI][a]
Ischämischer Zerebralinfarkt					
COMPOSE 3					
Naldemedin + ST	621	0	0	1,00 [0,02; 50,16]	1,00 [0,02; 50,31]
Placebo + ST	619	0	0		
KODIAC-08					
Naloxegol	534	0	0	0,17 [0,01; 4,13]	0,17 [0,01; 4,14]
Standardtherapie	270	1	0,37		

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten der Safety-Population; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugte Bezeichnung (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); ST: Standardtherapie (Laxantientherapie, die bereits vor Studieneinschluss verwendet und weitergeführt wurde oder im Studienverlauf z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes angepasst wurde; entsprechend der lokalen Leitlinien); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Quelle: (SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)

COMPOSE 3

In der Studie COMPOSE 3 lag für keines der SUE nach PT oder SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Naldemedin + ST und Placebo + ST vor.

KODIAC-08

In der Studie KODIAC-08 lag für keines der SUE nach PT oder SOC ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Naloxegol und Standardtherapie vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-91: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt SUE nach PT oder SOC

Endpunkt PT oder SOC Effektmaß	**COMPOSE 3**	**KODIAC-08**	**COMPOSE 3 vs. KODIAC-08**
SUE nach PT oder SOC			
Abdominalschmerz			
RR [95%-KI][a]	1,99 [0,18; 21,93]	1,52 [0,06; 37,18]	1,31 [0,02; 71,38]
OR [95%-KI][a]	2,00 [0,18; 22,08]	1,52 [0,06; 37,46]	1,31 [0,02; 72,04]
Akuter Myokardinfarkt			
RR [95%-KI][a]	2,99 [0,12; 73,26]	1,52 [0,06; 37,18]	1,97 [0,02; 181,20]
OR [95%-KI][a]	3,00 [0,12; 73,67]	1,52 [0,06; 37,46]	1,97 [0,02; 182,68]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
RR [95%-KI][a]	0,50 [0,17; 1,45]	0,51 [0,10; 2,49]	0,99 [0,14; 6,71]
OR [95%-KI][a]	0,49 [0,17; 1,45]	0,50 [0,10; 2,51]	0,98 [0,14; 6,81]
Ischämischer Zerebralinfarkt			
RR [95%-KI][a]	1,00 [0,02; 50,16]	0,17 [0,01; 4,13]	5,90 [0,04; 927,88]
OR [95%-KI][a]	1,00 [0,02; 50,31]	0,17 [0,01; 4,14]	5,93 [0,04; 938,41]

Alle Daten beziehen sich auf Analysen in der Safety-Population.

a: Die Berechnung des RR, OR und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Altman.

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugte Bezeichnung (preferred term); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Quelle: (SCO:SSiS 2019; Shionogi 2019; Webster 2014)

Im adjustierten indirekten Vergleich von Naldemedin gegenüber Naloxegol nach Bucher et al. (Bucher 1997) zeigte sich für den Endpunkt SUE nach PT oder SOC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Naldemedin und Naloxegol für keines der untersuchten Ereignisse.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Naldemedin und der ZVT vor. Daher kann keine Konsistenzprüfung der direkten und indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Die Ergebnisse der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studien in westlichen Industrieländern und innerhalb von Bevölkerungsgruppen durchgeführt wurden, die mit Deutschland vergleichbar sind. Der Behandlungsalgorithmus und die Dosis der Studienmedikation in den Behandlungsarmen entsprachen den Vorgaben in den jeweiligen für Deutschland relevanten Fachinformationen der Studienmedikationen.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

In den vorhandenen Publikationen zu Naloxegol wurden keine Subgruppenanalysen berichtet, sodass keine indirekten Vergleiche der Subgruppenanalysen dargestellt werden können (EMA 2014; Webster 2014).

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-92: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienregistereinträge (ja/nein [Zitat])	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Publikationen (ja/nein [Zitat])
COMPOSE 3	ja clinicaltrials.gov: NCT01965652 (ClinicalTrials.gov 2018) WHO ICTRP: NCT01965652 (WHO ICTRP 2018) EU CTR: 2013-002949-11 (EU-CTR 0000)	ja (Shionogi 2017)	ja (Webster 2018)
KODIAC-08	ja clinicaltrials.gov: NCT01336205 (ClinicalTrials.gov 2014) WHO ICTRP: NCT01336205 (WHO ICTRP 2017) AMIS: NCT01336205 (AstraZeneca 2013)	nein	ja (EMA 2014; Webster 2014)

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol dargelegt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (Bucher 1997) basierend auf zwei RCT herangezogen; COMPOSE 3 auf der Seite von Naldemedin und KODIAC-08 auf der Seite von Naloxegol. Das Verzerrungspotenzial der Studie COMPOSE 3 ist als niedrig einzustufen. Das Verzerrungspotenzial der Studie KODIAC-08 ist unabhängig vom offenen Studiendesign als niedrig anzusehen. Beide Studien werden als Nachweise der Evidenzstufe Ib betrachtet.

Indirekte Vergleiche weisen generell eine höhere Ergebnisunsicherheit auf, auch wenn zugrundeliegende Annahmen, wie z.B. die ausreichende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, erfüllt sind. Demzufolge lassen sich aus den vorgelegten Nachweisen Nutzenaussagen im Sinne von „Anhaltspunkten“ ableiten. Diese Bewertung ist wie folgt begründet:

COMPOSE 3

Mit der Studie COMPOSE 3 liegt der Nutzenbewertung von Naldemedin eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zugrunde. Bei der Studie handelt es sich um eine Langzeitsicherheitsstudie, die - neben den Studien COMPOSE 1 und COMPOSE 2 - der Zulassung zugrunde liegt. Mit einer Behandlungsdauer von 52 Wochen weist die Studie eine ausreichende Beobachtungsdauer auf, um den Nutzen einer bei chronischer Symptomatik langfristig angewendeten Therapie bewerten zu können.

Auch wenn diese Studie Placebo-kontrolliert durchgeführt wurde, so beinhaltet sie einen Vergleich gegenüber einer „Standardtherapie der OIC“: Sowohl im Naldemedin- als auch im „Placeboarm“ war die Weiterführung einer bereits bestehenden Laxantientherapie möglich, die bei Bedarf in der Dosierung anpassbar war. Weitere Anpassungen der Laxantientherapie konnten z.B. nach Empfehlung des Prüfarztes erfolgen, sollten sich nach den lokalen Leitlinien richten und mussten entsprechend dokumentiert werden. Darüber hinaus war in beiden Behandlungsarmen die Gabe von Notfallmedikation möglich; als Notfall-Laxans sollte ein Laxans verwendet werden, das über das reguläre Laxantienschema des Patienten hinausging (wie z.B. Kochsalzeinlauf, Fleets®-Einlauf). Die in der Studie untersuchte Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation von Naldemedin gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet *„Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden“* (Fachinformation Naldemedin 2020).

Das Verzerrungspotenzial der Studie COMPOSE 3 auf Studienebene ist als niedrig zu bewerten. Die Verblindung der Studie ermöglichte sowohl für objektiv als auch für subjektiv bewertete Endpunkte eine verzerrungsfreie Beurteilung des Behandlungseffektes (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die betrachteten Endpunkte korrespondieren mit zentralen Therapiezielen im Anwendungsgebiet, sind für den Patienten direkt erfahrbar und damit patientenrelevant und wurden mithilfe von im Indikationsgebiet etablierten Instrumenten erfasst. Die

Patientenrelevanz und Validität der untersuchten Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Bei der Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wurden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Randomisierung berücksichtigt (ITT-Prinzip). Für Sicherheitsendpunkte wurden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, gemäß der erhaltenen Therapie ausgewertet (Safety-Population). Die Analyse erfolgte mithilfe geeigneter Analyseverfahren, die z.B. fehlende Werte in geeigneter Form berücksichtigten (MMRM, Non-Response Imputation), und umfasste die Bewertung der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte auf patientenindividueller Ebene (Responder-Analysen).

Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß §11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA handelt es sich bei dieser Studie zu Naldemedin um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib.

KODIAC-08

Die auf Seiten der ZVT verwendete Studie KODIAC-08 ist eine multizentrische, offene, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Behandlungsdauer betrug wie bei der COMPOSE 3 Studie 52 Wochen. Als Studie mit offenem Studiendesign lieferte sie einen Vergleich von Naloxegol (ohne begleitende Laxantien) mit einer vom Prüfarzt ausgewählten Standardtherapie mit selektierten Laxantien zur Behandlung der OIC, inklusive Laxantien, die vom Patienten möglicherweise bereits vor der Studie eingenommen wurden. In der Fachinformation von Naloxegol wird empfohlen, bei Beginn der Therapie, jegliche angewendete Erhaltungstherapie mit Laxantien zu unterbrechen, bis die klinische Wirkung von Naloxegol bestimmt werden kann. Bei einem insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene kann für subjektive Endpunkte die Möglichkeit einer Verzerrung wegen der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Da jedoch die Erfassung, Klassifizierung und die Darstellung der UE im Rahmen klinischer Studien hinreichend standardisiert ist, wird der Umstand der fehlenden Verblindung als nicht ausschlaggebend für die Aussagesicherheit von Ergebnissen zur Sicherheit gesehen. Ebenso wurde eine mögliche Abweichung von der zulassungskonformen Gabe von Naloxegol (Patienten mussten nicht notwendigerweise Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen erfüllen, um eingeschlossen zu werden) akzeptiert, um die Ähnlichkeit der Studienpopulationen im indirekten Vergleich zu erhöhen. Der Umstand, dass im Naloxegolarm der KODIAC-08 Studie die Gabe von Laxantien nicht erlaubt war, wird vor dem Hintergrund, dass im indirekten Vergleich ausschließlich Nebenwirkungen betrachtet wurden, als unkritisch gesehen. Er führt allenfalls zu einer Unterschätzung des Effekts von Naldemedin gegenüber Naloxegol. Die Studie wird als Nachweis des Evidenzlevels Ib gewertet.

Die Tatsache, dass beide Studien hauptsächlich in den USA durchgeführt wurden, führt nicht dazu, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland anzuzweifeln. Für die Übertragbarkeit sprechen die Ergebnisse der Subgruppenuntersuchungen innerhalb der COMPOSE 3: Mit Ausnahme des Endpunktes „UE nach PT Erbrechen“ zeigte sich bei keinem der durchgeführten Interaktionstests eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Region“.

Indirekter Vergleich

Die Voraussetzungen für die Durchführbarkeit eines indirekten Vergleichs bzgl. der Ähnlichkeit der Designs- und Populationscharakteristika beider Studien sowie bzgl. der Eignung der jeweiligen Vergleichsarme („Standardtherapie“) als gemeinsamer Brückenkomparator sind für die Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 erfüllt. Diese Einschätzung basiert auf der identischen Behandlungsdauer sowie den hinreichend vergleichbaren Populationscharakteristika der Studien (Ähnlichkeitsannahme). Für die Eignung der Kontrollarme als Brückenkomparator sprechen die zwischen den Kontrollarmen der Studien vergleichbare Gabe an Laxantien, die vergleichbaren Studienabbruchraten sowie vergleichbare Inzidenzen von UE und SUE (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2 und Abschnitt 4.3.2.1.3.1.1).

Durchgeführt wurde der indirekte Vergleich als adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator (Standardtherapie mit Laxantien) unter Verwendung des akzeptierten Verfahrens von Bucher et al. (Bucher 1997). Die dort beobachteten Behandlungsunterschiede waren hinreichend groß, dass sie nicht mehr plausibel allein durch Störgrößeneinflüsse erklärt werden konnten (Glasziou 2007), und waren somit geeignet, Unsicherheiten auszuräumen, die mit einem indirekten Vergleich verbunden sind.

Die Aussagesicherheit der vorgelegten Nachweise zum Zusatznutzen wird insgesamt als „Anhaltspunkt“ eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*

- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Medizinischer Nutzen von Naldemedin

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 (engl. „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). Nationale und internationale Leitlinien benennen weiterhin Laxantien als praxisübliche 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). Laut der DGS sollte daher eine spezifische und kausale Intervention zur Behandlung der OIC zum Einsatz kommen (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). 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 (DGS 2019). Im Unterschied zu Methylnaltrexon und Naloxegol, bei denen die Behandlungsmöglichkeit laut Fachinformation eingeschränkt wird, indem ein unzureichendes Ansprechen auf Laxantien und teilweise eine Unterbrechung bzw. Beendigung der Therapie mit Laxantien als Voraussetzung für die Behandlung benannt wird, gibt es bei Naldemedin keine Einschränkung dieser Art (Fachinformation Methylnaltrexon 2017; Fachinformation Naldemedin 2020; Fachinformation Naloxegol 2019), Somit gibt es in der Behandlung von OIC einen therapeutischen Bedarf über alle in der Praxis etablierten konventionellen medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungs-möglichkeiten hinaus, der durch Naldemedin gedeckt werden kann.

In der für die Nutzbewertung vorgelegten Langzeitsicherheitsstudie COMPOSE 3 zeigte sich der therapeutische Nutzen von Naldemedin gegenüber einer Vergleichstherapie, die als „Standardtherapie“ mit Laxantien betrachtet werden kann (siehe Abschnitt 4.4.1). Die Ergebnisse zu den betrachteten Endpunkten zeigten, dass mit Naldemedin sowohl eine Verbesserung der Symptomatik als auch eine Verbesserung der beschriebenen Einschränkungen im Wohlbefinden und in der Lebensqualität von OIC-Patienten erreicht wird.

Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben, zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Naldemedin gegenüber Placebo + ST über alle untersuchten Endpunktkategorien hinweg (siehe Tabelle 4-99): Unter Naldemedin erreichten mehr Patienten eine relevante Erhöhung der BM-Frequenz (RR [95%-KI]: 1,28 [1,15; 1,44]; p < 0,0001), eine Verbesserung der Symptomatik, sowohl im Gesamtscore des PAC-SYM (RR [95%-KI]: 1,18 [1,08; 1,29]; p = 0,0002) als auch in den einzelnen Symptom-Domänen, sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, sowohl im Gesamtscore des PAC-QOL (RR [95%-KI]: 1,20 [1,11; 1,29]; p < 0,0001) als auch auf allen Subskalen. Gleichzeitig zeigte sich für Naldemedin ein günstiges Sicherheitsprofil gegenüber Placebo + ST. So ergaben sich durch die Hinzugabe von Naldemedin keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit. Allein UE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Abdominalschmerzen, Asthenie Diarrhö und Erbrechen traten unter Naldemedin + ST häufiger auf als unter Placebo + ST, waren jedoch nicht-schwer in ihrer Intensität. Bei UE aus der Gruppe der MACE sowie bei Entzugssymptomen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

Tabelle 4-99: Übersicht der Ergebnisse des medizinischen Nutzens von Naldemedin (COMPOSE 3)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Naldemedin+ST vs. Placebo+ST** **Effektschätzer [95%-KI]** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Bewertung im Vergleich zu Placebo+ST**
Morbidität		
Steigerung der Häufigkeit der BM pro Woche um mindestens eine BM	RR: 1,28 [1,15; 1,44]; p < 0,0001	Vorteil für Naldemedin+ST
Gesamtscore des PAC-SYM	RR: 1,18 [1,08; 1,29]; p = 0,0002	Vorteil für Naldemedin+ST
Abdominaldomäne	RR: 1,13 [1,03; 1,24]; p = 0,0146	Vorteil für Naldemedin+ST
Stuhldomäne	RR: 1,19 [1,10; 1,29]; p < 0,0001	Vorteil für Naldemedin+ST
Gesamtscore des PAC-QOL	RR: 1,20 [1,11; 1,29]; p < 0,0001	Vorteil für Naldemedin+ST
Physisches Unwohlsein	RR: 1,14 [1,07; 1,22]; p = 0,0002	Vorteil für Naldemedin+ST
Psychisches Unwohlsein	RR: 1,18 [1,08; 1,29]; p = 0,0003	Vorteil für Naldemedin+ST
Ängste und Sorgen	RR: 1,20 [1,11; 1,31]; p < 0,0001	Vorteil für Naldemedin+ST
Zufriedenheit	RR: 1,21 [1,11; 1,32]; p < 0,0001	Vorteil für Naldemedin+ST
Sicherheit und Verträglichkeit		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	RR: 1,28 [1,07; 1,53]; p = 0,0066	Kein relevanter Unterschied (Effekt nicht größer als nur geringfügig)
Abdominalschmerz (PT)	RR: 2,68 [1,60; 4,48]; p = 0,0001	Nachteil für Naldemedin+ST
Asthenie (PT)	RR: 9,97 [1,28; 77,63]; p = 0,0114	Nachteil für Naldemedin+ST
Diarrhö (PT)	RR: 2,05 [1,38; 3,07]; p = 0,0004	Nachteil für Naldemedin+ST
Erbrechen (PT)	RR: 1,94 [1,13; 3,34]; p = 0,0208	Nachteil für Naldemedin+ST
MACE (UE von besonderem Interesse)	RR: 0,80 [0,22; 2,96]; p = 0,7527	Kein Unterschied

MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event); PT: bevorzugte Bezeichnung (preferred term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class)

Medizinischer Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber Naloxegol

Die Ableitung des Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol als Vertreter der Wirkstoffklasse der PAMORA erfolgt anhand der Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08. Die im indirekten Vergleich betrachteten Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit sind valide und patientenrelevant. Aufgrund der mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit, die mit indirekten Vergleichen verbunden ist, wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt klassifiziert. In der nachfolgenden Tabelle 4-F werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Naldemedin im Vergleich zur ZVT Naloxegol dargestellt. Aufgrund der hohen Anzahl an betrachteten UE nach SOC und PT im indirekten Vergleich werden auf SOC-

und PT-Ebene nur die Ereignisse aufgeführt, für die signifikante Unterschiede zwischen Naldemedin und Naloxegol beobachtet wurden.

Tabelle 4-F: Übersicht der Ergebnisse des medizinischen Zusatznutzens von Naldemedin gegenüber Naloxegol

Endpunktkategorie Endpunkt	**Naldemedin vs. Naloxegol** Effektschätzer [95%-KI] Wahrscheinlichkeit der Aussage	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens**
Mortalität		
UE, die zum Tod führen	RR: 0,66 [0,02; 23,43]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Morbidität		
Keine verwertbaren Daten vorhanden		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Lebensqualität		
Keine verwertbaren Daten vorhanden		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Sicherheit und Verträglichkeit		
UE	**RR: 0,84 [0,75; 0,94]** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Deskriptiv dargestellt*
SUE	RR: 0,95 [0,56; 1,63]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE, die zum Studienabbruch führen	**RR: 0,19 [0,07; 0,53]** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß mindestens** gering
MACE	RR: 1,58 [0,15; 16,59]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE nach PT		
Flatulenz	**RR: 0,10 [0,03; 0,41]** Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß gering

Fett hervorgehobene Zahlen entsprechen statistisch signifikanten Ergebnissen.

* Die jeglichen UE werden deskriptiv dargestellt, da hier auch UE nach PT enthalten sind, die nicht per sé als patientenrelevant gelten. Darunter sind z.B. Laborwerteränderungen mit milder Intensität.

** Für die Studie KODIAC-08 ließ sich nicht feststellen, ob es sich bei den beobachteten Ereignissen mehrheitlich um schwere oder um nicht-schwere Ereignisse handelte. Ausgehend von mehrheitlich nicht-schweren Ereignissen lässt sich ein geringer Zusatznutzen ableiten; bei mehrheitlich schweren Ereignissen sogar ein beträchtlicher (bedeutende Vermeidung von Nebenwirkungen).

KI: Konfidenzintervall; MACE: Schwere kardiale Komplikation (Major Adverse Cardiac Event);
PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Mortalität

Die Reduktion der Gesamtmortalität stellt kein Ziel einer OIC-Therapie dar, wurde jedoch im Rahmen der Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit im Endpunkt "UE, die zum Tod

führten" erfasst und im vorliegenden Dossier dort dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Naldemedin und Naloxegol im indirekten Vergleich.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Sicherheit und Verträglichkeit

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich ein statistisch signifikant geringeres Risiko für das Auftreten von UE, UE, die zum Studienabbruch führen und UE nach PT „Flatulenz“ bei Naldemedin gegenüber Naloxegol:

- Anteil der Patienten mit einem UE: RR [95%-KI]: 0,84 [0,75; 0,94]
- Anteil der Patienten mit einem UE, die zum Studienabbruch führen: RR [95%-KI]: 0,19 [0,07; 0,53]
- Anteil der Patienten mit „Flatulenz“ (UE nach PT): RR [95%-KI]: 0,10 [0,03; 0,41]

Für die Gesamtrate UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Naldemedin gegenüber Naloxegol, der auf eine insgesamt verbesserte Sicherheit hindeutet. Bei UE, die zum Studienabbruch führen, und für das UE „Flatulenz“ zeigte sich jeweils ein in der Größenordnung sehr deutlicher („dramatischer“) Effekt, der als Reduktion des Risikos um 81% respektive 90% zu interpretieren ist. Laut IQWiG Methodenpapier (IQWiG 2017) sind die beobachteten Effekte größer, als dass sie allein durch eine mögliche Verzerrung erklärt werden können. Die Ergebnisse belegen das überlegene Sicherheitsprofil von Naldemedin gegenüber Naloxegol.

Im Vergleich mit Naloxegol zeigen sich patientenrelevante Vorteile für Naldemedin in der relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen als gegenüber der ZVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (G-BA 2019b): Für UE, die zum Studienabbruch führen, zeigte sich damit ein mindestens geringer Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber Naloxegol. Das Ausmaß des Zusatznutzens wäre sogar höher einzustufen, wenn die Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, mehrheitlich schwer in ihrer Intensität waren und somit eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen vorläge. Diese Information lag allerdings für die Studie KODIAC-08 nicht vor. In der Gesamtschau wird daher von einem „mindestens geringen“ Zusatznutzen in diesem Endpunkt ausgegangen. Für das UE "Flatulenz" zeigt sich ebenfalls eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der ZVT, so dass auch hier ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zeigt.

Die Endpunkte SUE, MACE und UE, die zum Tod führen sowie die weiteren betrachteten UE bzw. SUE nach PT und SOC wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen

Naldemedin und Naloxegol auf und stützen damit die Bewertung eines vorteilhaften Sicherheitsprofils von Naldemedin gegenüber der ZVT Naloxegol.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet.

Subgruppenanalysen

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

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

In der Gesamtschau ist die Ergebnissicherheit aufgrund der in Abschnitt 4.4.1 beschriebenen Limitationen des adjustierten indirekten Vergleichs und des Fehlens von Daten zur Morbidität und Lebensqualität auf Endpunktebene wie auch insgesamt als Anhaltspunkt zu klassifizieren.

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

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

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

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

nicht größer als nur geringfügig. Dieser Nachteil kann Folge einer Überkompensation, also einer Überwirksamkeit, von Naldemedin sein (Storr 2017).

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

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit OIC, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden	Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Für den Vergleich zwischen Naldemedin und Naloxegol liegt zum jetzigen Zeitpunkt keine direkt vergleichende Studie vor. Über den Brückenkomparator „Standardtherapie“ wurde ein indirekter Vergleich basierend auf zwei RCT durchgeführt, der als beste verfügbare Evidenz anzusehen ist. Auf der Seite von Naldemedin wurde die Studie COMPOSE 3, auf der Seite von Naloxegol wurde die Studie KODIAC-08 verwendet.

Eignung der Studien für den indirekten Vergleich

Bei beiden Studien handelt es sich um Langzeitsicherheitsstudien mit einem Behandlungszeitraum von 52 Wochen. Die untersuchten Patientenpopulationen waren hinreichend ähnlich bzgl. demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2). Die betrachteten Endpunkte waren auf UE beschränkt, die nach standardisierter Erfassung und Klassifizierung von UE im Rahmen der RCT gleich operationalisiert und berichtet wurden.

Auch wenn COMPOSE 3 eine Placebo-kontrollierte Studie war und in der Studie KODIAC-08 Naloxegol in einem offenen Studiendesign mit einer Standardtherapie (usual care) verglichen wurde, so sind die Vergleichsarme der beiden Studien hinreichend ähnlich, um sich als Brückenkomparator zu eignen: In der Studie COMPOSE 3 war sowohl im Naldemedin- als auch im Placeboarm die Weiterführung einer stabilen Laxantientherapie möglich, die bei Bedarf in ihrer Dosierung anpassbar war. Die Verwendung von Laxantien war nicht verboten, musste jedoch dokumentiert werden. Ihre Anwendung sollte gemäß den länderspezifischen Richtlinien erfolgen. Patienten konnten sich an den Prüfarzt wenden, um weitere Empfehlungen zur Verwendung von Laxantien zu erhalten. Eine solche Therapie kann als „Standardtherapie" verstanden werden. Unterstützt wird diese Sichtweise durch die beobachteten nahezu identischen Inzidenzraten der UE und SUE in den Kontrollarmen beider Studien.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. 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.

2. Andresen V. und Layer P. 2018b. *Medical Therapy of Constipation: Current Standards and Beyond.* Visc Med 2018 (34), S. 123–127.

3. Andresen V. und Wedel T. 2016. *Opioidinduzierte Obstipation.* Arzneiverordnung in der Praxis 43 (1), S. 21–29.

4. 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/128-001OLl_S3_Palliativmedizin_2020-02.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.

5. AstraZeneca 2013. *An Open-Label 52-week Study to Assess the Long-Term Safety of NKTR-118 in Opioid-Induced Constipation (OIC) in Patients with Non-Cancer-Related Pain*: *Clinical Study Report Synopsis*. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711476-1-0-6C1A48-20150318162259.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.

6. Bengi G., Yalçın M., Akpınar H. et al. 2015. *Validity and reliability of the patient assessment of constipation quality of life questionnaire for the Turkish population.* The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology 26 (4), S. 309–314.

7. Brock C., Olesen S. S., Olesen A. E. et al. 2012. *Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management.* Drugs 72 (14), S. 1847–1865.

8. Bucher H. C., Guyatt G. H., Griffith L. E. et al. 1997. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials.* Journal of clinical epidemiology 50 (6), S. 683–691.

9. 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.

10. Camilleri M., Rothman M., Ho K. F. et al. 2011. *Validation of a bowel function diary for assessing opioid-induced constipation.* The American journal of gastroenterology 106 (3), S. 497–506.

11. ClinicalTrials.gov 2014. *An Open-Label 52-week Study to Assess the Long-Term Safety of NKTR-118 in Opioid-Induced Constipation (OIC) in Patients With Non-Cancer-Related Pain*: *NCT01336205*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336205?term=NCT01336205&rank=1, abgerufen am: 16.03.2020.

12. ClinicalTrials.gov 2015a. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NKTR-118 in Patients With Non-Cancer-Related Pain and Opioid-Induced Constipation (OIC)*: *NCT01309841*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01309841, abgerufen am: 16.03.2020.

13. ClinicalTrials.gov 2015b. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NKTR-118 in Patients With Non-Cancer-Related Pain and Opioid-Induced Constipation (OIC)*: *NCT01323790*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01323790?term=NCT01323790&rank=1, abgerufen am: 16.03.2020.

14. ClinicalTrials.gov 2018. *A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Long-term Safety of Naldemedine for the Treatment of Opioid-induced Constipation in Subjects With Non-malignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy*: *NCT01965652*. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01965652?term=NCT01965652&rank=1, abgerufen am: 16.03.2020.

15. Coyne K. S., Poon J.-L., Thompson C. et al. 2017. *Translating Clinical Findings into the Patient's Perspective: Post-hoc Pooled Analysis of Bowel Movement Changes as a Predictor of Improvement in Patients' Opioid-induced Constipation Symptoms and Outcomes.* Clinical Therapeutics 39 (1), S. 75–88.

16. 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.

17. 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.

18. Davis M. und Gamier P. 2015. *New options in constipation management.* Curr Oncol Rep 17 (55), S. 1–11.

19. 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.

20. Dubois D., Gilet H., Viala-Danten M. et al. 2010. *Psychometric performance and clinical meaningfulness of the Patient Assessment of Constipation-Quality of Life questionnaire in prucalopride (RESOLOR) trials for chronic constipation.* Neurogastroenterology and motility 22 (2), S. e54-63.

21. Epstein R. S., Cimen A., Benenson H. et al. 2014. *Patient preferences for change in symptoms associated with opioid-induced constipation.* Advances in therapy 31 (12), S. 1263–1271.

22. EU-CTR 0000. *A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Long-term Safety of Naldemedine for the Treatment of Opioid-induced Constipation in Subjects with Non-malignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy*: *2013-002949-11*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002949-11/results, abgerufen am: 16.03.2020.

23. 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: 13.12.2019.

24. European Medicines Agency (EMA) 2015. *Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/09/WC500193391.pdf, abgerufen am: 13.12.2019.

25. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Guideline for good clinical practice E6(R2)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf, abgerufen am: 13.12.2019.

26. 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.

27. 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.

28. Flourié B., Not D., François C. et al. 2016. *Factors associated with impaired quality of life in French patients with chronic idiopathic constipation: a cross-sectional study.* European journal of gastroenterology & hepatology 28 (5), S. 525–531.

29. Frank L., Kleinman L., Farup C. et al. 1999. *Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire.* Scandinavian journal of gastroenterology 34 (9), S. 870–877.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linaclotid*: *Vom 17. Oktober 2013*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2528/2013-10-17_AM-RL-XII_Linaclotid_TrG.pdf, abgerufen am: 13.12.2019.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab*: *Vom 17. August 2017*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf, abgerufen am: 13.12.2019.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brodalumab*: *Vom 1. März 2018*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_TrG.pdf, abgerufen am: 13.12.2019.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dupilumab*: *Vom 17. Mai 2018*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf, abgerufen am: 13.12.2019.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab*: *Vom 17. Mai 2018*. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4987/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_TrG.pdf, abgerufen am: 13.12.2019.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a. *Naldemedine zur Behandlung der Opioid-induzierten Obstipation. Beratungsanforderung 2017-B-129. Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge der Positive Opinion*.

36. 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*: *G-BA*. 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.

37. Glasziou P., Chalmers I., Rawlins M. et al. 2007. *When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise.* BMJ (Clinical research ed.) 334 (7589), S. 349–351.

38. Handelsman L., Cochrane K. J., Aronson M. J. et al. 1987. *Two new rating scales for opiate withdrawal.* The American journal of drug and alcohol abuse 13 (3), S. 293–308.

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

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *Tiotropium/Olodaterol – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *IQWiG-Berichte – Nr. 337. Stand: 12.11.2015*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-914/2015-11-12_Nutzenbewertung-IQWiG_Tiotropium-Olodaterol.pdf, abgerufen am: 23.10.2019.

41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden - Version 5.0*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html, abgerufen am: 13.12.2019.

42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *Benralizumab (Asthma) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *IQWiG-Berichte – Nr. 625. Stand: 09.05.2018*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2308/2018-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Benralizumab-D-341.pdf, abgerufen am: 13.12.2019.

43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. *Risankizumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *IQWiG-Berichte – Nr. 811. Stand 29.08.2019*. Verfügbar unter: https://www.g-

ba.de/downloads/92-975-3104/2019-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Risankizumab-D-453.pdf, abgerufen am: 13.12.2019.

44. 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.

45. 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.

46. Larkin P. J., Cherny N. I., La Carpia 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.

47. Marquis P., La Loge C. de, Dubois D. et al. 2005. *Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire.* Scandinavian journal of gastroenterology 40 (5), S. 540–551.

48. 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.

49. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2010. *Prucalopride (Resolor®) for the treatment of women with chronic constipation in whom standard laxative regimens have failed to provide adequate relief.* Verfügbar unter: https://www.nice.org.uk/guidance/ta211/documents/constipation-women-prucalopride-movetis-2, abgerufen am: 13.12.2019.

50. Neri L., Conway P. M. und Basilisco G. 2015. *Confirmatory factor analysis of the Patient Assessment of Constipation-Symptoms (PAC-SYM) among patients with chronic constipation.* Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 24 (7), S. 1597–1605.

51. Nikjooy A., Jafari H., Saba M. A. et al. 2018. *Patient Assessment of Constipation Quality of Life Questionnaire: Translation, Cultural Adaptation, Reliability, and Validity of the Persian Version.* Iranian Journal of Medical Sciences 43 (3), S. 261–268.

52. 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.

53. Saito Y. A. und Camilleri M. 2018. *Editorial: patient assessment of constipation-symptoms (PAC-SYM) questionnaire has a minimal important difference.* Alimentary pharmacology & therapeutics 47 (1), S. 138–139.

54. SCO:SSiS 2019. *Indirekte Vergleiche*.

55. Sharma S. und Agarwal B.B. 2012. *Scoring Systems in Evaluation of Constipation and Obstructed Defecation Syndrome (ODS).* JIMSA 25 (1), S. 57-59.

56. Shionogi Inc. (Shionogi) 2016. *Naldemedine Core Period Clinical Study Report: 1326V9235 (COMPOSE 3).*

57. Shionogi Inc. (Shionogi) 2017. *Naldemedine Clinical Study Report: 1326V9235 (COMPOSE 3).*

58. Shionogi Inc. (Shionogi) 2019. *Post-hoc Analysen*.

59. Slappendel R., Simpson K., Dubois D. et al. 2006. *Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain.* European journal of pain (London, England) 10 (3), S. 209–217.

60. Storr M. und Wirz S. 2017. *Konsensus-Empfehlung zum Management der Opioid-induzierten Obstipation (OIC).* Thieme Praxis Report 09 (11), S. 1–12.

61. 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.

62. Tack J., Camilleri M., Dubois D. et al. 2015. *Association between health-related quality of life and symptoms in patients with chronic constipation: an integrated analysis of three phase 3 trials of prucalopride.* Neurogastroenterology and motility 27 (3), S. 397–405.

63. Tompkins D. A., Bigelow G. E., Harrison J. A. et al. 2009. *Concurrent validation of the Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) and single-item indices against the Clinical Institute Narcotic Assessment (CINA) opioid withdrawal instrument.* Drug and alcohol dependence 105 (1-2), S. 154–159.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. 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.

68. WHO ICTRP 2017. *An Open-Label 52-week Study to Assess the Long-Term Safety of NKTR-118 in Opioid-Induced Constipation (OIC) in Patients With Non-Cancer-Related Pain*: *NCT01336205*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336205, abgerufen am: 16.03.2020.

69. WHO ICTRP 2018. *A Randomized Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Long-term Safety of Naldemedine for the Treatment of Opioid-induced Constipation in Subjects With Non-malignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy*: *NCT01965652*. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01965652, abgerufen am: 16.03.2020.

70. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE**. Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.

71. Yiannakou Y., Tack J., Piessevaux H. et al. 2017. *The PAC-SYM questionnaire for chronic constipation: defining the minimal important difference.* Alimentary pharmacology & therapeutics 46 (11-12), S. 1103–1111.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-101 (Anhang**)**: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.03.2020	
Zeitsegment	1974 to 2020 March 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp constipation/ or constipat*.af.	95621
2	((difficult* or delay* or irregular* or infrequen* or pain*) adj3 (defecat* or stool* or faeces or feces or bowel movement*)).af.	5941
3	((obstruct* or restrict*) adj3 bowel*).af.	16857
4	(Dyschezia or obstipat* or rectal constipat* or slow transit constipat*).af.	2904
5	colonic disease.mp. or exp colon disease/	551502
6	((f?eces or f?ecal or stool*) adj3 (retent* or retain* or evacuat* or impaction* or impacted or obstruct* or hard* or bulk*)).af.	5112
7	('gastrointestinal transit' or 'slow transit').af.	6436
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	651281
9	exp opiate/	83150
10	('opiate induced' or 'opioid induced' or OIC).af.	9629
11	(opioid* or opiat*).af.	194979
12	narcotic*.af.	50480
13	exp narcotics/	265648
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	391609
15	exp naldemedine/	128
16	Naldemedin*.af.	133
17	(S-297995 or "S 297995" or S297995).af.	13
18	symproic*.af.	15
19	rizmoic*.af.	1
20	15 or 16 or 17 or 18 or 19	134
21	placebo.mp.	447988
22	"random*".tw.	1511161
23	"double-blind*".tw.	206923
24	21 or 22 or 23	1763408
25	8 and 14 and 20 and 24	64
26	remove duplicates from 25	63

Tabelle 4-102 (Anhang)**:** Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	Epub Ahaed of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.03.2020	
Zeitsegment	1946 to March 13, 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp constipation/ or constipat*.af.	28198
2	((difficult* or delay* or irregular* or infrequen* or pain*) adj3 (defecat* or stool* or faeces or feces or bowel movement*)).af.	2573
3	((obstruct* or restrict*) adj3 bowel*).af.	11507
4	(Dyschezia or obstipat* or rectal constipat* or slow transit constipat*).af.	1815
5	colonic disease.mp. or exp colon disease/	818
6	((f?eces or f?ecal or stool*) adj3 (retent* or retain* or evacuat* or impaction* or impacted or obstruct* or hard* or bulk*)).af.	3110
7	('gastrointestinal transit' or 'slow transit').af.	6236
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	48757
9	exp Analgesics, Opioid/	114299
10	('opiate induced' or 'opioid induced' or OIC).af.	6304
11	(opioid* or opiat*).af.	130459
12	narcotic*.af.	61363
13	exp narcotics/	122361
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	213531
15	Naldemedin*.af.	57
16	(S-297995 or "S 297995" or S297995).af.	3
17	symproic*.af.	8
18	rizmoic*.af.	1
19	15 or 16 or 17 or 18	58
20	randomised.mp.	102950
21	randomized.mp.	830173
22	random.mp.	367992
23	placebo.mp.	212840
24	randomized controlled trial.pt.	501858
25	20 or 21 or 22 or 23 or 24	1226594
26	8 and 14 and 19 and 25	25
27	remove duplicates from 26	25

Tabelle 4-103 (Anhang)**:** Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.03.2020	
Zeitsegment	1991 – February 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp constipation/ or constipat*.af.	12742
2	((difficult* or delay* or irregular* or infrequen* or pain*) adj3 (defecat* or stool* or faeces or feces or bowel movement*)).af.	1229
3	((obstruct* or restrict*) adj3 bowel*).af.	735
4	(Dyschezia or obstipat* or rectal constipat* or slow transit constipat*).af.	212
5	colonic disease.mp. or exp colon disease/	57
6	((f?eces or f?ecal or stool*) adj3 (retent* or retain* or evacuat* or impaction* or impacted or obstruct* or hard* or bulk*)).af.	681
7	('gastrointestinal transit' or 'slow transit').af.	967
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	15201
9	exp Analgesics, Opioid/	17330
10	('opiate induced' or 'opioid induced' or OIC).af.	899
11	(opioid* or opiat*).af.	25642
12	narcotic*.af.	7432
13	exp narcotics/	17537
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	36474
15	Naldemedin*.af.	49
16	(S-297995 or "S 297995" or S297995).af.	10
17	symproic*.af.	0
18	rizmoic*.af.	0
19	15 or 16 or 17 or 18	50
20	8 and 14 and 19	48
21	remove duplicates from 20	47

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Naldemedin

Die Suche ist identisch zu Anhang 4-A1 und wird deshalb nur dort dargestellt.

Suche nach Naloxegol

Tabelle 4-104 (Anhang)**:** Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE (für indirekte Vergleiche)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.03.2020	
Zeitsegment	1974 to 2020 March 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp constipation/ or constipat*.af.	95621
2	((difficult* or delay* or irregular* or infrequen* or pain*) adj3 (defecat* or stool* or faeces or feces or bowel movement*)).af.	5941
3	((obstruct* or restrict*) adj3 bowel*).af.	16857
4	(Dyschezia or obstipat* or rectal constipat* or slow transit constipat*).af.	2904
5	colonic disease.mp. or exp colon disease/	551502
6	((f?eces or f?ecal or stool*) adj3 (retent* or retain* or evacuat* or impaction* or impacted or obstruct* or hard* or bulk*)).af.	5112
7	('gastrointestinal transit' or 'slow transit').af.	6436
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	651281
9	exp opiate/	83150
10	('opiate induced' or 'opioid induced' or OIC).af.	9629
11	(opioid* or opiat*).af.	194979
12	narcotic*.af.	50480
13	exp narcotics/	265648
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	391609
15	exp naloxegol/	279
16	naloxegol.af.	291
17	(NKTR-118 or "NKTR 118" or NKTR118).af.	38
18	movantik.af.	43
19	moventig.af.	10
20	15 or 16 or 17 or 18 or 19	308
21	placebo.mp.	447988
22	"random*".tw.	1511161
23	"double-blind*".tw.	206923
24	21 or 22 or 23	1763408
25	8 and 14 and 20 and 24	115
26	remove duplicates from 25	114

Tabelle 4-105 (Anhang**)**: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE (für indirekte Vergleiche)

Datenbankname	Epub Ahaed of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.03.2020	
Zeitsegment	1946 to March 13, 2020	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp constipation/ or constipat*.af.	28198
2	((difficult* or delay* or irregular* or infrequen* or pain*) adj3 (defecat* or stool* or faeces or feces or bowel movement*)).af.	2573
3	((obstruct* or restrict*) adj3 bowel*).af.	11507
4	(Dyschezia or obstipat* or rectal constipat* or slow transit constipat*).af.	1815
5	colonic disease.mp. or exp colon disease/	818
6	((f?eces or f?ecal or stool*) adj3 (retent* or retain* or evacuat* or impaction* or impacted or obstruct* or hard* or bulk*)).af.	3110
7	('gastrointestinal transit' or 'slow transit').af.	6236
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	48757
9	exp Analgesics, Opioid/	114299
10	('opiate induced' or 'opioid induced' or OIC).af.	6304
11	(opioid* or opiat*).af.	130459
12	narcotic*.af.	61363
13	exp narcotics/	122361
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	213531
15	naloxegol.af.	116
16	(NKTR-118 or "NKTR 118" or NKTR118).af.	9
17	movantik.af.	15
18	moventig.af.	4
19	15 or 16 or 17 or 18	125
20	randomised.mp.	102950
21	randomized.mp.	830173
22	random.mp.	367992
23	placebo.mp.	212840
24	randomized controlled trial.pt.	501858
25	20 or 21 or 22 or 23 or 24	1226594
26	8 and 14 and 19 and 25	43
27	remove duplicates from 26	43

Tabelle 4-106 (Anhang**)**: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials (für indirekte Vergleiche)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.03.2020	
Zeitsegment	1991 – February 2020	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp constipation/ or constipat*.af.	12742
2	((difficult* or delay* or irregular* or infrequen* or pain*) adj3 (defecat* or stool* or faeces or feces or bowel movement*)).af.	1229
3	((obstruct* or restrict*) adj3 bowel*).af.	735
4	(Dyschezia or obstipat* or rectal constipat* or slow transit constipat*).af.	212
5	colonic disease.mp. or exp colon disease/	57
6	((f?eces or f?ecal or stool*) adj3 (retent* or retain* or evacuat* or impaction* or impacted or obstruct* or hard* or bulk*)).af.	681
7	('gastrointestinal transit' or 'slow transit').af.	967
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	15201
9	exp Analgesics, Opioid/	17330
10	('opiate induced' or 'opioid induced' or OIC).af.	899
11	(opioid* or opiat*).af.	25642
12	narcotic*.af.	7432
13	exp narcotics/	17537
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	36474
15	naloxegol.af.	78
16	(NKTR-118 or "NKTR 118" or NKTR118).af.	17
17	movantik.af.	6
18	moventig.af.	2
19	15 or 16 or 17 or 18	80
20	8 and 14 and 19	69
21	remove duplicates from 20	67

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-107 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.03.2020
Eingabeoberfläche	Other terms
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=Naldemedine+OR+S-297995+OR+%E2%80%9CS+297995%E2%80%9C+OR+S297995+OR+symproic+OR+rizmoic&cntry=&state=&city=&dist=
Suchstrategie	Naldemedine OR S-297995 OR “S 297995“ OR S297995 OR symproic OR rizmoic
Treffer	6

Tabelle 4-108 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	16.03.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Naldemedine OR S-297995 OR "S 297995" OR S297995 OR symproic OR rizmoic
Treffer	19

Tabelle 4-109 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EUCTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.03.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Naldemedine+OR+S-297995+OR+%22S+297995%22+OR+S297995+OR+symproic+OR+rizmoic
Suchstrategie	Naldemedine OR S-297995 OR "S 297995" OR S297995 OR symproic OR rizmoic
Treffer	4

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-110 (Anhang): Studienregisterrecherche in clinicaltrials.gov (für indirekte Vergleiche mit Naloxegol)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.03.2020
Eingabeoberfläche	Other terms
Link	https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=naloxegol+OR+movantik+OR+moventig+OR+pegylated+naloxol+OR+NKTR-118+OR+%E2%80%9CNKTR+118%E2%80%9C+OR+NKTR118&cntry=&state=&city=&dist=
Suchstrategie	naloxegol OR movantik OR moventig OR pegylated naloxol OR NKTR-118 OR “NKTR 118“ OR NKTR118
Treffer	40

Tabelle 4-111 (Anhang): Studienregisterrecherche in WHO ICTRP (für indirekte Vergleiche mit Naloxegol)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	16.03.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	naloxegol OR movantik OR moventig OR pegylated naloxol OR NKTR-118 OR “NKTR 118“ OR NKTR118
Treffer	43

Tabelle 4-112 (Anhang): Studienregisterrecherche in EU-CTR (für indirekte Vergleiche mit Naloxegol)

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.03.2020
Eingabeoberfläche	Standard Search
Link	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=naloxegol+OR+movantik+OR+moventig+OR+pegylated+naloxol+OR+NKTR-118+OR+%22NKTR+118%22+OR+NKTR118&page=1
Suchstrategie	naloxegol OR movantik OR moventig OR pegylated naloxol OR NKTR-118 OR “NKTR 118“ OR NKTR118
Treffer	368

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. Luthra P., Burr N. E., Brenner D. M. et al. 2019. *Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis.* Gut 68 (3), S. 434–444.
   Ausschlussgrund: A8.

2. 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.
   Ausschlussgrund: A8.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

1. Luthra P., Burr N. E., Brenner D. M. et al. 2019. *Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis.* Gut 68 (3), S. 434–444.
   Ausschlussgrund: A8.

2. 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.
   Ausschlussgrund: A8.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Study of Naldemedine (S-297995) for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Adults With Non-Malignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy*: *NCT01443403.* Shionogi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01443403, abgerufen am: 16.03.2020.
   Ausschlussgrund: A6.
2. ClinicalTrialsGOV 2017. *Efficacy and Safety of Naldemedine in the Treatment of Opioid-induced Constipation*: *NCT01965158 / 2013-002241-11.* Shionogi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965158, abgerufen am: 16.03.2020.
   Ausschlussgrund: A6.
3. ClinicalTrialsGOV 2017. *Efficacy and Safety of Naldemedine in Treating Opioid-induced Constipation*: *NCT01993940 / 2013-002948-91.* Shionogi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993940, abgerufen am: 16.03.2020.
   Ausschlussgrund: A6.
4. ClinicalTrialsGOV 2017. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Naldemedine (S-297995) for the Treatment of Opioid-Induced Bowel Dysfunction in Subjects With Chronic Pain*: *NCT01122030.* Shionogi (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01122030, abgerufen am: 16.03.2020.
   Ausschlussgrund: A2.
5. ClinicalTrialsGOV 2019. *Risk of Major Adverse Cardiovascular Events for Naldemedine and Other Medications for Opioid Induced Constipation in Adults With Chronic Non-Cancer Pain*: *NCT03720613.* BioDelivery Sciences International (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720613, abgerufen am: 16.03.2020.
   Ausschlussgrund: A5.
6. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1/2, Multicentre, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Naldemedine in Paediatric Patients Who Are Receiving or Who Are About to Receive Treatment w*: *2019-003577-25.* Shionogi B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003577-25, abgerufen am: 16.03.2020.
   Ausschlussgrund: A1.
7. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Naldemedine in the Treatment of Opioid-induced Constipation in Subjects with Non-malignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy*: *2013-002241-11.*

Shionogi Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002241-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

8. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Naldemedine in the Treatment of Opioid-induced Constipation in Subjects with Non-malignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy*: *2013-002948-91.* Shionogi Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002948-91, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.
9. WHO ICTRP 2017. *A Study of Naldemedine (S-297995) for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Adults With Non-Malignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy*: *NCT01443403.* Shionogi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01443403, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.
10. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety of Naldemedine in the Treatment of Opioid-induced Constipation*: *NCT01965158.* Shionogi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01965158, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.
11. WHO ICTRP 2017. *Efficacy and Safety of Naldemedine in Treating Opioid-induced Constipation*: *NCT01993940.* Shionogi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01993940, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.
12. WHO ICTRP 2017. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Naldemedine (S-297995) for the Treatment of Opioid-Induced Bowel Dysfunction in Subjects With Chronic Pain*: *NCT01122030.* Shionogi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01122030, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.
13. WHO ICTRP 2019. *A Phase 1, Open-Label, Randomized, Three-Period, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Naldemedine Granule to Tablet and the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Naldemedine*: *JPRN-JapicCTI-194752.* SHIONOGI & CO., LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194752, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A9.
14. WHO ICTRP 2019. *A phase 3, multicenter, open-label study of naldemedine in patients with non-malignant chronic pain and opioid-induced constipation receiving S-8117 (Oxycodone hydrochloride hydrate)*: *JPRN-JapicCTI-142607.* SHIONOGI & CO., LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142607, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A5.

15. WHO ICTRP 2019. *A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of naldemedine in cancer patients with opioid-induced constipation*: *JPRN-JapicCTI-132340.* SHIONOGI & CO., LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132340, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A6.
16. WHO ICTRP 2019. *A phase 3, multicenter, open-label study of naldemedine in patients with non-malignant pain and opioid-induced constipation*: *JPRN-JapicCTI-142443.* SHIONOGI & CO., LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142443, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A5.
17. WHO ICTRP 2019. *A phase 3, multicenter, open-label study of naldemedine in cancer patients with opioid-induced constipation - extension study -*: *JPRN-JapicCTI-132342.* SHIONOGI & CO., LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-132342, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A6.
18. WHO ICTRP 2019. *A Phase IIb, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study of S-297995 for the Treatment of Opioid-induced Constipation (OIC) in Cancer Patients*: *JPRN-JapicCTI-111510.* SHIONOGI & CO., LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111510, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A6.
19. WHO ICTRP 2019. *Multicenter Prospective Trial of Efficacy of Naldemedine for Opioid-Induced Constipation in Patients with Advanced Pancreatic Cancer*: *JPRN-UMIN000030218.* Kitasato University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030218, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A9.
20. WHO ICTRP 2019. *PHarmacological Audit study of Safety and Effectiveness in Real world: Naldemedine for Opioid-Induced Constipation study*: *JPRN-UMIN000031381.* National Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031381, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A5.
21. WHO ICTRP 2019. *Prospective Trial of Efficacy of Naldemedine for Opioid-Induced Constipation in Patients with Advanced Pancreatic Cancer: Quality of Life survey*: *JPRN-UMIN000030219.* Kitasato University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030219, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A5.
22. WHO ICTRP 2019. *Risk of Major Adverse Cardiovascular Events for Naldemedine and Other Medications for Opioid Induced Constipation in Adults With Chronic Non-Cancer Pain*: *NCT03720613.* BioDelivery Sciences International (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720613, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A5.

23. WHO ICTRP 2019. *Study on the effect of Naldemedine Tosilate by diet*: *JPRN-UMIN000029459.* National Hospital Organization Takasaki General Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029459, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.
24. WHO ICTRP 2019. *Superiority comparative test of conventional treatment vs naldemedine for prevention of opioid-induced constipation in cancer patients: Investigator initiated, single center, 2 arm, open label, randomized controlled trials*: *JPRN-UMIN000031891.* Yokohama city university hospotal (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031891, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A9.
25. WHO ICTRP 2019. *Symproic Tablets 0.2mg drug use-results survey*: *JPRN-JapicCTI-183988.* SHIONOGI & CO., LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183988, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A9.
26. WHO ICTRP 2019. *To evaluate the efficacy and safety of 14-day multiple oral doses of S-297995 in cancer patients with opioid analgesic-induced constipation in the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Pharmacokinetics are also assessed*: *KCT0000409.* Shionogi (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000409, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

1. ClinicalTrialsGOV 2011. *Single and Multiple Ascending Dose Study for NKTR-118 and Cross-over Study to Investigate the Effect of Food for NKTR-118 in Japanese Healthy Subjects*: *NCT01318655.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318655, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

2. ClinicalTrialsGOV 2014. *A Placebo-controlled Four Way Crossover Study to Asses the Effect of a Single Oral Dose of NKTR-118 on QTc Interval in Healthy Male Subjects*: *NCT01325415.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325415, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

3. ClinicalTrialsGOV 2014. *Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Study With Single Oral Administration of [14C] NKTR-118*: *NCT01348724.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01348724, abgerufen am:

16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

4. ClinicalTrialsGOV 2014. *Assessing the Pharmacokinetics of NKTR-118 in Subjects With Renal Impairment Compared to That in Subjects With Normal Renal Function*: *NCT01372826.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01372826, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

5. ClinicalTrialsGOV 2014. *Assessment of Relative Bioavailability of NKTR-118 in Three Formulations in Healthy Subjects*: *NCT01365000.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365000, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

6. ClinicalTrialsGOV 2014. *Open Label, Healthy Volunteers, Bioequivalence Study With Naloxegol*: *NCT01623609.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623609, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

7. ClinicalTrialsGOV 2014. *Open-label Study to Assess the Pharmacokinetics of NKTR-118 in Patients With Impaired Hepatic Function*: *NCT01392807.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392807, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

8. ClinicalTrialsGOV 2014. *Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effects of Diltiazem on the Pharmacokinetics of Naloxegol*: *NCT01594619.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01594619, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

9. ClinicalTrialsGOV 2014. *Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effects of Quinidine on the Pharmacokinetics of NKTR-118*: *NCT01533155.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533155, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

10. ClinicalTrialsGOV 2014. *Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effects of Rifampin on the Pharmacokinetics of NKTR-118*: *NCT01533870.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533870, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

11. ClinicalTrialsGOV 2014. *Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effects of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of NKTR-118*: *NCT01520896.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520896, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

12. ClinicalTrialsGOV 2015. *A Phase 2, Double-Blind, Multiple-Dose Escalation Study to Evaluate NKTR-118 (Oral PEG-Naloxol) in Patients With Opioid-Induced Constipation (OIC)*: *NCT00600119.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600119, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A6.

13. ClinicalTrialsGOV 2015. *Assessment of Efficacy and Safety in Relieving Opioid-induced Constipation in Patients With Cancer-related Pain*: *NCT01384292 / 2011-001985-16.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384292, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A6.

14. ClinicalTrialsGOV 2015. *Assessment of Efficacy and Safety in Patients With Non-cancer-related Pain and Opioid-induced Constipation*: *NCT01323790 / 2011-001986-41.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323790, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A6.

15. ClinicalTrialsGOV 2015. *Assessment of Efficacy and Safety in Patients With Non-cancer-related Pain and Opioid-induced Constipation*: *NCT01309841 / 2011-001987-24.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309841, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A6.

16. ClinicalTrialsGOV 2017. *A 12-week Extension of the Phase III Study (D3820C00004) to Assess the Effect and Safety of NKTR-118 in Patients With Non-cancer-related Pain and Opioid-induced Constipation*: *NCT01395524.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395524, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A6.

17. ClinicalTrialsGOV 2017. *A Bioavailability Study With Alternate Methods of Administration of Naloxegol Tablets, and Solution*: *NCT02446171.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446171, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2017. *Effect of Naloxegol on Gastric, Small Bowel, and Colonic Transit in Healthy Subjects*: *NCT02737059.* Michael Camilleri (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737059, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A1.

19. ClinicalTrialsGOV 2017. *The Effect of Naloxegol on Refractory Constipation in the Intensive Care Unit*: *NCT02705378.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705378, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrialsGOV 2018. *Movantik for Opioid-Related Esophageal Disorders*: *NCT02998606.* Temple University (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998606, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrialsGOV 2018. *To Evaluate Patient Preference of Movantik and Polyethylene Glycol 3350 for Opioid Induced Constipation*: *NCT03060512.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03060512, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

22. ClinicalTrialsGOV 2019. *Evaluation of the Quality of Life of Patients With Opioid-induced Constipation Under Treatment With Naloxegol*: *NCT04173858.* Kyowa Kirin Farmacéutica S.L.U. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173858, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A5.

23. ClinicalTrialsGOV 2019. *Methylnaltrexone vs Naloxegol in the Treatment of Opioid-Induced Constipation*: *NCT03523520.* University of Missouri-Columbia (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523520, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A3.

24. ClinicalTrialsGOV 2019. *Naloxegol Drug Utilization PASS*: *NCT02813148.* Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813148, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A5.

25. ClinicalTrialsGOV 2019. *Naloxegol for Opioid-Related Gastroparesis*: *NCT03036891.* Temple University (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036891, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

26. ClinicalTrialsGOV 2019. *Naloxegol for the Prevention of Constipation in Postoperative Spinal Surgery Patients*: *NCT02946580.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946580, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

27. ClinicalTrialsGOV 2019. *Naloxegol Health Outcome Post Authorisation Safety Study*: *NCT02813369.* Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813369, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A9.

28. ClinicalTrialsGOV 2019. *Naloxegol in Cancer Opioid-Induced Constipation*: *NCT02745353.* Joseph Ma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745353, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

29. ClinicalTrialsGOV 2019. *Naloxegol to Prevent Lower Gastrointestinal Paralysis in Critically Ill Adults Administered Opioids*: *NCT02977286.* Tufts Medical Center (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977286, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

30. ClinicalTrialsGOV 2019. *Real World Observational Study of Naloxegol for Patients With Cancer Pain Diagnosed With OIC*: *NCT03638440.* Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638440, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A5.

31. ClinicalTrialsGOV 2019. *Risk of Major Adverse Cardiovascular Events for Naldemedine and Other Medications for Opioid Induced Constipation in Adults With Chronic Non-Cancer Pain*: *NCT03720613.* BioDelivery Sciences International (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720613, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A9.

32. ClinicalTrialsGOV 2019. *Tolerability, Safety, and Feasibility of Naloxegol in Patients With Cancer and OIC (Opioid Induced Constipation)*: *NCT02839889.* Hospice of Henderson County, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02839889, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

33. ClinicalTrialsGOV 2020. *Ancillary Effects of Oral Naloxegol (Movantik)*: *NCT03235739.* The Cleveland Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235739, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

34. ClinicalTrialsGOV 2020. *Evaluation of Naloxegol in the Prevention of POI After Cystectomy*: *NCT04219046.* Institut Paoli-Calmettes (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04219046, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

35. ClinicalTrialsGOV 2020. *Naloxegol and Opioid-induced Constipation*: *NCT03316859.* Angela N Fellner PhD CCRP (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03316859, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

36. ClinicalTrialsGOV 2020. *Naloxegol in Treating Patients With Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03087708.* Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03087708, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

37. ClinicalTrialsGOV 2020. *Naloxegol US PMR CV Safety*: *NCT02813356.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813356, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A5.

38. ClinicalTrialsGOV 2020. *Phase I Pharmacokinetics and Safety Study of Naloxegol in Paediatric OIC Patients*: *NCT02099591 / 2013-003935-32.* Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099591, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

39. ClinicalTrialsGOV 2020. *Study on Quality of Life in Advanced Cancer Patients With Opioid-induced Constipation Treated With Naloxegol*: *NCT04294550.* Fondazione ANT Italia ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294550, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A9.

40. EU-Clinical Trials Register 0000. *4 Week treatment for Injecting Drug Users with chronic hepatitis C A phase 4, post marketing randomized clinical open label trial comparing 4 weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir (co-formulated) and Ri*: *2014-005589-31.* Department of infectious Diseases, Odense University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005589-31, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

41. EU-Clinical Trials Register 0000. *A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with*: *2007-003289-16.* Tibotec Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003289-16, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

42. EU-Clinical Trials Register 0000. *A clinical study to evaluate the biological effects of administering rimantadine in patients with hepatitis C virus (HCV) infection alongside standard combination therapy with pegylated interferon*: *2011-002781-21.* Leeds Teaching Hospitals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002781-21, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

43. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Dose-Frequency Blinded, Multicenter, Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects With Relapsing Multiple Sclerosis*: *2010-024477-39.* Biogen Idec Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024477-39, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

44. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Double blind, third party open, single dose study to explore the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of pha-794428 in paediatric patients with growth hormone deficiency*: *2005-005593-79.* Pfizer Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005593-79, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

45. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Double Blind Parallel Group Randomised Multiple Dose Study to Evaluate the pharmacodynamic response and safety of Pha-794428 in Adult Growth Hormone Deficient patients*: *2005-005587-82.* **[Herausgeber fehlt!]**. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005587-82, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A2.

46. EU-Clinical Trials Register 0000. *A double-blind, randomized, placebo-controlled multi-centre, phase II parallel dose-ranging study to assess the antifibrotic activity of GI262570 in chronic hepatitis C subjects with hepatic fibros*: *2005-000995-41.* GlaxoSmithKline R&D (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000995-41, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A2.

47. EU-Clinical Trials Register 0000. *A double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre, dose-ranging, parallel group, phase II study to assess efficacy, safety/tolerability, and pharmacokinetics of a thrombopoietin receptor*: *2004-001469-16.* GlaxoSmithKline Research and Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001469-16, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A2.

48. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Double-Blinded, Randomized Control Study Evaluating the Efficacy and Safety of Peginterferon Lambda-1a Compared to Peginterferon alfa-2a, Each in Combination with Ribavirin, in the Treatment of N*: *2012-003508-11.* Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003508-11, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A2.

49. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Long Term Follow-up Registry Study of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response in Gilead Sponsored Trials in Subjects with Chronic Hepatitis C Infection*: *2011-000946-39.* Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A1.

50. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Long-Term Follow-up Study of Subjects Who Participated in a Clinical Trial in Which Asunaprevir (BMS-650032) and/or Daclatasvir (BMS-790052) Was Administered for the Treatment of Chronic Hepatiti*: *2011-005287-21.* Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005287-21, abgerufen am: 16.03.2020.
    Ausschlussgrund: A2.

51. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Long-Term Follow-Up Study of Subjects Who Participated in a Clinical Trial in which Peginterferon Lambda-1a (BMS-914143) was Administered for the Treatment of Chronic Hepatitis C Revised Proto*: *2011-005293-31.* Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005293-31, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

52. EU-Clinical Trials Register 0000. *A long-term monitoring study to evaluate the persistence of direct acting antiviral (DAA) treatment-resistant mutations or the durability of sustained virological response (SVR) in patients treated*: *2009-016560-36.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016560-36, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

53. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter, Phase 2, randomized, open label, active-controlled, parallel-group study investigating the safety, tolerability, and efficacy of different dose levels of ACP-001 administered once we*: *2012-002787-27.* Ascendis Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002787-27, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

54. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter, open label Phase I/II study to determine the safety and immune modulating effects of the therapeutic Human Papilloma Virus Type 16 (HPV16) E6/E7 Synthetic Long Peptides Vaccine (ISA1*: *2013-001804-12.* ISA Therapeutics B.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001804-12, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

55. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter, single-arm trial evaluating the safety and efficacy of DEB025/Alisporivir in combination with pegylated interferon-a2a and ribavirin (peg-IFNa2a/RBV) in protease inhibitor treatment*: *2011-004653-31.* Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004653-31, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

56. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter, Phase 3, randomized, open-label, active-controlled, parallel-group trial investigating the safety, tolerability, and efficacy of TransCon hGH administered once a week versus standard*: *2016-001145-11.* Ascendis Pharma Endocrinology Division A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001145-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

57. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter, randomized, controlled study comparing the efficacy and safety of 48 weeks of 40kD branched pegylated interferon alfa-2a (PEGASYS, Ro 25-8310) versus 96 weeks of PEGASYS, alone or in*: *2004-002985-39.* ROCHE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002985-39, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

58. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multi-center, phase III, non-controlled, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of BAY 94-9027 for prophylaxis and treatment of bleeding in previously treated chi*: *2012-004434-42.* Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004434-42, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

59. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Open-Label, Phase 2b Pilot Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Quadruple Therapy (VX-222, Telaprevir, Peginterferon-Alfa-2 and Ribavirin) in Subjects With Genotype 1 Chronic*: *2011-004150-26.* Vertex Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004150-26, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

60. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection*: *2016-003192-22.* AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003192-22, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

61. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection*: *2016-004182-60.* AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004182-60, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

62. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 2b Clinical Study to Assess Efficacy and Safety of Bulevirtide in Combination with Pegylated Interferon alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis Delta*: *2019-001485-15.* MYR GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001485-15, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

63. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PEGylated Interferon Beta-1a (BIIB017) in Subjects with Relapsing Multiple*: *2008-006333-27.* Biogen Idec LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006333-27, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

64. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter Open-Label, Phase 1b/2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Combination with Lenalidomide and Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Diffu*: *2013-004341-17.* Pharmacyclics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2013-004341-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

65. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicenter Phase 2 Study to Evaluate Subcutaneous Daratumumab in Combination with Standard Multiple Myeloma Treatment Regimens*: *2017-004203-41.* Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004203-41, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

66. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter phase II study evaluating the efficacy and tolerability of vemurafenib in combination with Pegylated Interferon and Interleukin-2 in patients with BRAF-mutated metastatic melanoma*: *2013-000773-71.* Department of Oncology, Aarhus University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000773-71, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

67. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter phase II study to evaluate safety and efficacy of glutadon once weekly (GDO) in patients with metastatic colorectal cancer resistant or intolerable to approved chemo- and molecular-ta*: *2009-017871-13.* New Medical Enzymes AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017871-13, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

68. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicenter randomised study comparing the efficacy of pegylated interferon-alfa-2a plus placebo vs. pegylated interfeorn-alfa-2a plus tenofovir for the treatment of chronic delta hepatitis- The*: *2008-005560-13.* Medizinische Hochschule Hannover (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005560-13, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

69. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicentre, open, randomized, Phase II/III study, evaluating efficacy and safety of erythrocytes encapsulating L-Asparaginase (GRASPA(r)) versus reference L-asparaginase treatment in combination w*: *2009-012584-34.* ERYTECH Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012584-34, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

70. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled escalating dose ranging phase II study on the efficacy of DEBIO-025 to reduce HCV viral load in combination with PEGASYS 180 g/week i*: *2006-002695-17.* DEBIOPHARM S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002695-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

71. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multicentre Phase II Study of AZD1775 plus Chemotherapy in Patients with Platinum-Resistant Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer*: *2015-000886-30.* AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000886-30, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

72. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multi-centre single-arm study to evaluate the efficacy and safety of BOCEPREVIR 44 weeks in addition to standard of care (SOC) in previously treatment failure (relapser, non-responders, both part*: *2012-002772-13.* MSD ITALIA S.R.L. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002772-13, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

73. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multicentre study DOGMES: Liposomal doxorubicin in geriatric oncology - Metastatic breast cancer - first line treatment by pegylated liposomal doxorubicin in patients of more than 70 years old wi*: *2007-002736-28.* ARCAGY-GINECO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002736-28, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

74. EU-Clinical Trials Register 0000. *A multinational, Subsidiary Sponsored, Randomized, Open-Label Study Comparing Treatment with Either Pegylated Liposomal Doxorubicin or Capecitabine as First Line Chemotherapy for Metastatic Breast*: *2005-003164-35.* Essex Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003164-35, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

75. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Multi-National, Randomized, Phase III, GCIG Intergroup Study Comparing Pegylated Liposomal Doxorubicin (CAELYX(r)) and Carboplatin vs. Paclitaxel and Carboplatin in Patients with Epithelial Ovarian*: *2004-004456-39.* Studienzentrale AGO Austria (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004456-39, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

76. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1-2 ascending dose study to assess the pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of HSP 130 in subjects with non metastatic breast cancer following single dose and multiple dose admini*: *2015-002057-35.* Hospira, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002057-35, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

77. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1b/2 Multicenter, International, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Study of Gemcitabine Combined with PEGPH20 (PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase) Compared to Gemcitabine*: *2011-003715-28.* Halozyme, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003715-28, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

78. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 1b/2 Study of Ibrutinib Combination Therapy in Selected Advanced Gastrointestinal And Genitourinary Tumors*: *2015-003656-40.* Pharmacyclics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003656-40, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

79. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naive Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection*: *2011-000944-43.* Gilead Sciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

80. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subject*: *2011-002748-28.* Gilead Sciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

81. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Randomized, Open Label, Multi-center, Therapeutic Trial of the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of GI-5005; an Inactivated Recombinant Saccharomyces cerevisiae Expressing a Hepatitis*: *2007-005385-12.* GlobeImmune, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005385-12, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

82. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2 Randomized Clinical Trial of ABT-888 in Combination with Temozolomide Versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone in Subjects with Recurrent High Grade Serous Ovarian Cancer*: *2009-015082-31.* Abbott GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015082-31, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

83. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multiple-Dose, Dose Escalation Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of NKTR-118 in Patients with Opioid-Induced Constipat*: *2007-005421-30.* Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005421-30, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

84. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Open-label, Single-arm Study to Investigate the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of 12 Weeks Treatment With Simeprevir and Daclatasvir in Subjects With Chronic Hepatit*: *2014-004250-34.* Janssen R&D Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004250-34, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

85. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Comparator-Controlled, 12-week Trial of IMO-2125 plus Ribavirin in Patients Infected with Hepatitis C Virus who were Nonresponders to Pegylated-Interferon plus*: *2010-021963-34.* Idera Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021963-34, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

86. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-MASKED, CONTROLLED TRIAL TO ESTABLISH THE SAFETY AND EFFICACY OF INTRAVITREOUS INJECTIONS OF E10030 (ANTI-PDGF PEGYLATED APTAMER) GIVEN IN COMBINATION WITH LUCENTIS(r) I*: *2010-018741-65.* OPHTHOTECH CORPORATION (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018741-65, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

87. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF FILIBUVIR PLUS PEGYLATED INTERFERON ALFA-2A AND RIBAVIRIN IN TREATMENT NAÏVE, HCV GENOTYPE 1 INF*: *2009-009214-40.* Pfizer Inc, 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009214-40, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

88. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previo*: *2012-003599-38.* Baxter Innovations GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003599-38, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

89. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2a, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of the Combination of AL-335 and Odalasvir, with or without Simeprevir, in Treatment-Naïve Subjects with Genotype*: *2016-002845-46.* Alios BioPharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002845-46, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

90. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2a, Multi-centre, Single-arm Trial of the Combination of AZD2014 and Weekly Paclitaxel in Patients with Relapsed or Refractory Squamous Non-Small Cell Lung Cancer After at Least One Line of*: *2015-000159-26.* AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000159-26, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

91. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2a, Randomized, Open-Label Study in Patients with Chronic Hepatitis C Viral Infection to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics, and Antiviral Activity of ANA773 Tosylate Adminis*: *2011-000728-14.*

Anadys Development, LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000728-14, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

92. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2a Dose-Finding Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NLY01, a PEGylated Exenatide, when Administered as a Single Dose in Subjects with Type 2 D*: *2019-000398-21.* Neuraly, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000398-21, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

93. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CBX129801 (Ersatta(tm)), Long-Acting Synthetic C-Peptide, in Type 1 Diabetes Mellitus Subjects wit*: *2012-001246-17.* Cebix Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001246-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

94. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing 24 or 48 Weeks of GS-9190, in Combination with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin, to 48 Weeks of Peginterferon Alfa 2a and*: *2008-004527-31.* Gilead Sciences Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004527-31, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

95. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 2B, randomized study to evaluate the safety and efficacy of Pegylated Interferon Lambda (BMS-914143) administered with Ribavirin plus a single direct antiviral agent (BMS-790052 or BMS-6500*: *2010-022568-11.* Bristol Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022568-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

96. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 2b, RANDOMIZED, MULTI-CENTER, ACTIVE-CONTROLLED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF ALBUFERON (RECOMBINANT HUMAN ALBUMIN-INTERFERON ALFA FUSION PROTEIN) IN COMBINATION*: *2005-000867-24.* Human Genome Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000867-24, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

97. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase 2b randomized, double-masked, controlled trial to establish the safety and efficacy of intravitreous administration of Fovista(r) (Anti-PDGFBB pegylated aptamer) administered in combination w*: *2015-000518-23.* OPHTHOTECH CORPORATION (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-

000518-23, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

98. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Blinded Randomized Study of Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin Compared to Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin, Each Administered with Telaprevir in Subjects with Genotype-1 Chronic He*: *2011-004695-11*. Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004695-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

99. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Evaluation of Daclatasvir in Combination with Peginterferon Lambda-1a and Ribavirin (RBV) or Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa-2a and RBV in Patients with Chronic Hepatiti*: *2011-005409-65.* Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005409-65, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

100. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase 3 prospective, uncontrolled, multicenter study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of BAX 855 (PEGylated full-length Recombinant FVIII) in previously treated p*: *2014-000742-30.* Baxter Innovations GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

101. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase 3 randomized, double-masked, controlled trial to establish the safety and efficacy of intravitreous administration of Fovista(tm) (Anti PDGF-B pegylated aptamer) administered in combination wi*: *2013-003018-42.* OPHTHOTECH CORPORATION (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003018-42, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

102. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase 3 randomized, double-masked, controlled trial to establish the safety and efficacy of intravitreous administration of Fovista(tm) (anti PDGF-b pegylated aptamer) administered in combination w*: *2013-003017-18.* OPHTHOTECH CORPORATION (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003017-18, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

103. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase 3 randomized, double-masked, controlled trial to establish the safety and efficacy of intravitreous administration of Fovista(tm) (anti PDGF-b pegylated aptamer) administered in combination w*: *2013-002997-33.* OPHTHOTECH CORPORATION (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-

002997-33, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

104. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*: *2017-000206-38.* Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000206-38, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

105. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma*: *2016-001205-16.* Janssen-Cilag International N.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001205-16, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

106. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Received at Least One Prior Line of Therapy Wi*: *2017-001618-27.* European Myeloma Network (EMN) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001618-27, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

107. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Matrix Design, Partially Double-Blind, Randomized Study of the Efficacy and Safety of 50 mg Lonafarnib/100 mg Ritonavir BID with and without 180 mcg PEG IFN-alfa-2a for 48 Weeks Compared*: *2018-003167-54.* Eiger BioPharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003167-54, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

108. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study of Avelumab (MSB0010718C) Alone or in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin versus Pegylated Liposomal Doxorubicin Alone to In Patien*: *2015-003091-77.* Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003091-77, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

109. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks*: *2011-005055-14.* Gilead Sciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005055-14, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

110. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures*: *2013-001359-11.* Baxalta Innovations GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001359-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

111. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TMC435 plus Pegylated Interferon alfa-2a and Ribavirin Administered for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chro*: *2012-004905-29.* Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004905-29, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

112. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Albumin Interferon Alfa-2b (alb-IFN) in Combination with Ribavirin Compared with Peginterferon Alfa-2a (PEGASYS or P*: *2006-002704-34.* Human Genome Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002704-34, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

113. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Peginterferon Lambda-1a, with and without Daclatasvir, Compared to Peginterferon Alfa-2a, Each in Combina*: *2011-004885-14.* Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004885-14, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

114. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) Plus AMG 386 or Placebo in Women With Recurrent Partially Platinum Sensitive or Resistant Epithelial Ovarian, Prim*: *2009-017946-30.* Amgen Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017946-30, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

115. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg*: *2013-000626-63.* Gilead Sciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

116. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase*

(PEGPH20) in Combination With nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Compared With P: *2015-004068-13.* Halozyme, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004068-13, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

117. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg*: *2013-000636-10.* Gilead Sciences Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

118. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3, Randomized, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Albumin Interferon Alfa-2b (alb-IFN) in Combination with Ribavirin Compared with Peginterferon Alfa-2a (PEGASYS or P*: *2006-002703-13.* Human Genome Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002703-13, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

119. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3b Continuation study of the Safety and Efficacy of PEGylated Recombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis of Bleeding in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A*: *2013-002236-24.* Baxter Innovations GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002236-24, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

120. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase 3B Randomized, Open-Label, Multi-Center Trial Assessing Sofosbuvir + Ribavirin for 16 or 24 Weeks and Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Genotype 2*: *2013-002641-11.* Gilead Sciences Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002641-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

121. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Naloxegol in Paediatric Patients Ages = 6 Months to < 18 Years Receiving Treatment with Opioids*: *2013-003935-32.* Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003935-32, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

122. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase I/II study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent and in combination with chemotherapy for pediatric CD22-positive relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia*: *2016-000227-71.* Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2016-000227-71, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

123. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase I/II study evaluating the safety and activity of Pegylated recombinant human Arginase (BCT-100) in Relapsed/refractory cancers of Children and young adults*: *2017-002762-44.* University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002762-44, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

124. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase I/IIa, Open-Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of Ascending Doses of AZD7648 Monotherapy or in Combination with either Cytotoxic Chemo*: *2018-003688-73.* AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003688-73, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

125. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE I/IIa DOSE ESCALATION STUDY OF REPEATED ADMINISTRATION OF "CYT107" (glyco-r-hIL-7) ADD ON TREATMENT IN GENOTYPE 1 or 4 HCV INFECTED PATIENTS RESISTANT TO PEGYLATED INTERFERON-ALPHA AND RIB*: *2007-007147-28.* CYTHERIS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007147-28, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

126. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase Ib study of combination of temsirolimus (Torisel(r)) and pegylated liposomal doxorubicin (PLD, Doxil(r)/ Caelyx(r)) in advanced or recurrent breast, endometrial and ovarian cancer*: *2009-010290-21.* University Medical Centre Nijmegen St Radboud (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010290-21, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

127. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II, single arm, multicenter study of nilotinib in combination with pegylated interferon a2b in patients with suboptimal molecular response or stable detectable molecular residual disease af*: *2012-004321-25.* VU university medical center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004321-25, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

128. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II, Randomized, Double-Blinded, Multicenter, Dose Finding Study Evaluating the Efficacy and Safety of the HCV Polymerase Inhibitor Prodrug (RO4588161) when given in combination with Pegasys*: *2006-006604-11.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006604-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

129. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE OF THE HCV POLYMERASE INHIBITOR PRODRUG RO5024048 IN COMBINATION WITH TELAPRE*: *2011-002715-28.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002715-28, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

130. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE II, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, PARALLEL GROUP STUDY TO EVALUATE THE SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE OF THE HCV POLYMERASE INHIBITOR PRODRUG RO5024048 IN COMBINATION WITH BOCEPREVIR*: *2011-002714-37.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002714-37, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

131. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II Controlled Study of PM01183 in Platinum-Resistant / Refractory Advanced Ovarian Cancer Patients*: *2011-002172-16.* Pharma Mar S.A. Sociedad Unipersonal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002172-16, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

132. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Controlled Study of pegylated liposomal Doxorubicin (PLD, CAELYX) and Carboplatin for the Preoperative Treatment of Advanced Breast Cancer*: *2007-004925-64.* HSK Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004925-64, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

133. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Extension of a Randomized, Open-Label, Multiple-Rising Dose Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-2578 for the Maintenance of Anemia Treatment in Patients with Chronic Ki*: *2009-016376-76.* Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016376-76, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

134. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II multicenter, open-label, single arm trial of avelumab in combination with pegylated liposomal doxorubicin in recurrent/metastatic endometrial cancer*: *2018-000843-14.* GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000843-14, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

135. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Multicenter, Parallel-Group, Randomized, Dose-Ranging Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics Following 12 Weeks of Oral Administration of G*: *2012-000523-40.* GlaxoSmithKline Research and Devlopment Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-

000523-40, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

136. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantly with Pegylated Interferon Alfa and Ribavirin to Patients with Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other MK-7009 Cl*: *2009-013053-15.* Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013053-15, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

137. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Open-Label, Randomised, Comparative, International Multicentre Study to Compare the Safety and Efficacy of Two Different Doses of AZD2281 Given Orally Twice Daily Versus Intravenous Lipo*: *2007-007622-22.* AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007622-22, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

138. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II randomized, multicenter, open-label study of TG4040 (MVA-HCV) in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin versus pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatmen*: *2009-011121-13.* TRANSGENE S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011121-13, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

139. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Randomized, Open-Label, Multiple-Rising Dose Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-2578 for the Maintenance of Anemia Treatment in Patients With Chronic Kidney Disease*: *2009-010904-27.* Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010904-27, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

140. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-7009 When Administered Concomitantly with Pegylated Interferon and Rib*: *2009-012000-10.* Merck Sharp & Dohme (Europe) Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012000-10, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

141. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of 4 Different Regimens of MK-7009 When Administered Concomitantly With Pegylated Interferon and*: *2008-000150-12.* Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000150-12, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

142. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-7009 Administered Concomitantly With Pegylated-Interferon and Ribavirin for 28 Days in Treatment-Naïve Pati*: *2008-000149-72.* Merck Sharp & Dohme de España, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000149-72, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

143. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II study of primary chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), Cisplatin, and Fluorouracil (CCF) followed by metronomic Capecitabine, Cyclophosphamide and Sorafenib (CCS) i*: *2007-006306-25.* ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006306-25, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

144. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II study to assess the efficacy and safety of frontline combination of dasatinib (SPRYCEL(r)) and pegylated-interferon alpha 2b (Peg-IFNa2b) therapy in patients newly diagnosed with chronic p*: *2012-003389-42.* CHU DE POITIERS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003389-42, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

145. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase II study of Pegylated Liposomal Doxorubicin PLD as preoperative treatment for elderly patients with locally advanced primary breast cancer*: *2005-005039-86.* ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005039-86, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

146. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II Study of Plitidepsin in Patients with Relapsed or Refractory Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma*: *2015-001909-14.* Pharma Mar, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001909-14, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

147. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE II STUDY OF THE EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN IN ASSOCIATION WITH DAILY ORAL CYCLOPHOSPHAMIDE IN METASTATIC BREAST CANCER PATIENTS*: *2007-003278-24.* AZIENDA OSPEDALIERA SENESE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003278-24, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

148. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II/III, Open-label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-3682 + Grazoprevir + MK-8408 Fixed Dose Combination) in Subjects with Chronic H*: *2016-000620-26.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2016-000620-26, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

149. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A*: *2011-005210-11.* Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005210-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

150. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase IIa, randomized, double-blind (subject and investigator blind, sponsor open) placebo-controlled trial to evaluate the safety, tolerability and antiviral activity of oral ACH-0141625 in comb*: *2010-022092-65.* Achillion Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022092-65, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

151. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIa, Double-blind, Randomised, Placebo-Controlled Dose Escalation Study to Evalulate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Activity of GS-9450, a Caspase Inhibitor, in Subjects wit*: *2007-001601-16.* Gilead Sciences Incorporated (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001601-16, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

152. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase IIa open-label, single arm, multi-center trial evaluating the safety of standard antiviral therapy (pegylated interferon and ribavirin) plus deferasirox in thalassemia patients with transfu*: *2012-000955-15.* AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO DI MODENA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000955-15, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

153. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIa randomized, open-label study of telaprevir (VX-950) administered every 12 or every 8 hours in combination with either Peg-IFN alfa2a (Pegasys(r)) and ribavirin (Copegus(r)) or Peg-IFN alfa2*: *2007-001044-44.* Tibotec BVBA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001044-44, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

154. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIb, Randomized, Active Comparator-Controlled, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-2578 for the Treatment of Anemia in ESA (Erythropoiesis-Stimulating Agent)-Na*: *2009-013286-26.* Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013286-26, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

155. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIb Clinical Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of the Combination Regimen of Elbasvir*

(EBR)/Grazoprevir (GZR) in Participants Aged 3 to less than 18 Years with Chro: *2015-003006-16.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003006-16, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

156. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIb study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of ARX201 Following Repeated Dosing to Young Adult Patients with Childhood Onset Growth Hormone D*: *2007-001746-40.* Ambrx, Inc., USA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001746-40, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

157. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase III, open-label study of once daily BI 201335 240 mg for 24 weeks in combination with pegylated interferon-a (PegIFN) and ribavirin (RBV) in patients with genotype 1 chronic hepatitis C inf*: *2011-000141-20.* Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000141-20, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

158. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase III, randomized, assessor-blinded, active-controlled, multicenter study of the efficacy and safety of APO-EPO as compared to Procrit(r) when given subcutaneously to patients with anemia of ch*: *2011-005057-31.* APOTEX Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005057-31, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

159. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase III, randomised, open label, active-controlled study of an interferon-free regimen of BI 207127 in combination with Faldaprevir and Ribavirin compared to Telaprevir in combination with pe*: *2012-004544-30.* SCS Boehringer Ingelheim Comm.V (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004544-30, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

160. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase III, randomised, double-blind and placebo-controlled study of once daily BI 201335 120 mg for 12 or 24 weeks or BI 201335 240 mg for 12 weeks in combination with pegylated interferon-a and*: *2010-021716-42.* Boehringer Ingelheim International GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021716-42, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

161. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase III, randomised, double-blind and placebo controlled study of once daily BI 201335, 240 mg for 12 or 24 weeks in combination with pegylated interferon-a and ribavirin in patients with genot*: *2010-021715-17.* Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2010-021715-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

162. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR*: *2014-003836-38.* Merck Corporation, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

163. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Active Controlled, Multi-Center Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Intravenous Pegylated Liposomal Prednisolone Sodium Phosphate (Nano*: *2015-002924-17.* Sun Pharma Global FZE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002924-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

164. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physician's Choice Single Agent Chemotherapy in the Treatment of*: *2014-003438-20.* Astra Zeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

165. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III, Randomised, Partially Double-Blind and Placebo-Controlled Study of BI 207127 in Combination with Faldaprevir and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 1 HCV Infec*: *2012-003533-41.* Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003533-41, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

166. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE III, RANDOMIZED, ACTIVE CONTROLLED, ASSESSORBLINDED STUDY OF SAFETY AND EFFICACY OF PEGYLATED APOFILGRASTIM VERSUS US AND EU LICENSED NEULASTA(r) IN SUBJECTS WITH STAGE IIA, IIB OR IIIA BREA*: *2011-002678-21.* Apotex Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002678-21, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

167. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase III B multicentre open label 54 weeks clinical trial evaluating certolizumab pegol, a PEGylated Fab fragment of humanized antibody to tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) on endoscopic a*: *2005-003977-25.* UCB S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003977-25, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

168. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III Multi-center, Open-label, Follow-up Study, to Assess the Safety and Efficacy of Liquid Certolizumab Pegol as Additional Medication to Methotrexate, in the Treatment of Signs and Symptom*: *2005-002629-30.* UCB Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002629-30, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

169. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group 24-Week Study to Assess the Efficacy and Safety of Two Dose Regimens of Liquid Certolizumab Pegol as Additional Medication*: *2005-002326-63.* UCB Celltech (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002326-63, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

170. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III multicentre, double blind, placebo-controlled, parallel group 52-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilised CDP870 given subcutaneously as additional*: *2004-002993-49.* Celltech R&D Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002993-49, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

171. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III multi-centre, open-label, follow-on study to CDP870-027, to assess the efficacy and safety of lyophilised CDP870 an engineered human anti-TNF PEG conjugate, dosed subcutaneously at 400*: *2005-001350-24.* UCB Celltech (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001350-24, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

172. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of TMC435 plus PegIFNa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) triple therapy in chronic hepatitis C genotype-1 infected*: *2010-021337-31.* Janssen R&D Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021337-31, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

173. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase III randomized, double-blinded trial of platinum-based chemotherapy with or without atezolizumab followed by niraparib maintenance with or without atezolizumab in patients with recurrent ov*: *2018-000366-11.* Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000366-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

174. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III Randomized, Open Label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of Apixaban for Thromboembolism Prevention versus No Systemic Anticoagulant Prophylaxis during Induction Chemothera*: *2014-000328-47.* Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000328-47, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

175. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavi*: *2014-000824-12.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000824-12, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

176. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase I-IIa, Open label, Dose Escalating Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Pegylated Liposomal Dexamethasone Sodium Phosphate as Monotherapy in Pa*: *2016-003121-42.* ENCELADUS Pharmaceuticals BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003121-42, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

177. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase I-IIa, Open label, Multi-Center, Dose Escalating Study to Evaluate the Safety of Intravenous Pegylated Liposomal Dexamethasone Sodium Phosphate (Oncocort) as Monotherapy in Patients with Pr*: *2014-005137-32.* ENCELADUS Pharmaceuticals BV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005137-32, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

178. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase IIIb, open label, randomized, exploratory clinical study exploring efficacy, safety and patients' satisfaction with Certolizumab pegol treatment in moderate to severe Crohn's disease when t*: *2007-003239-21.* UCB Pharma S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003239-21, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

179. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase IIIb, multinational, open-label, follow-on trial to C87085 designed to assess the long-term safety of certolizumab pegol, a pegylated Fab' fragment of a humanized anti TNF alpha monoclonal*: *2007-002716-26.* UCB Celltech (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002716-26, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

180. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase IIIb, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of certolizumab pegol, a pegylated Fab' fragment of a humanized anti-TNF-alpha mono*: *2007-001913-41.* UCB Celltech (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001913-41, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

181. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIIb, multicenter study with a 12-week double-blind, placebo-controlled, randomized period followed by an open-label, extension phase to evaluate the safety and efficacy of certolizumab peg*: *2008-005427-28.* UCB Pharma SA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2008-005427-28, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

182. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIIb, open-label, run-in and double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the safety and efficacy of certolizumab pegol administered concomitantly with stable-dose methotr*: *2007-005288-86.* UCB Pharma S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005288-86, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

183. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIIb, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized trial to examine the corticosteroid-sparing effect of certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease*: *2006-003870-88.* UCB Pharma S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003870-88, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

184. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIIB, multi-centre open label, follow-up study to evaluate the safety and efficacy of certolizumab pegol administered concomitantly with DMARDs in subjects with active rheumatoid arthriti*: *2007-000830-38.* UCB Pharma S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000830-38, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

185. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIIB, multi-centre, double-blind randomized, placebo-controlled, parallel group 52-week study to evaluate safety and efficacy of the PEGylated anti-TNFa Fab'fragment, certolizumab pegol, ad*: *2007-000828-40.* UCB Pharma S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000828-40, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

186. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIIb multicentre, open label induction and double blind comparison of two maintenance schedules evaluating clinical benefit and tolerability of certolizumab pegol, a pegylated Fab fragment*: *2005-004104-37.* UCB S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004104-37, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

187. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Phase IIIb Parallel Group, Open Label Study of Pegylated Interferon alfa-2a Monotherapy (PEG-IFN, Ro 25-8310) Compared to Untreated Control in Children with HBeAg Positive Chronic Hepatitis B in*: *2011-002732-70.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002732-70, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

188. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase IV, 2x2 factorial, double blind study of 24 versus 48 weeks and 90 versus 180 mcg doses of pegylated interferon alfa 2a 40KD (PEG IFN, Ro 25-8310) in adult patients with HBeAg positive chro*: *2006-000870-63.*

F.Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000870-63, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

189. EU-Clinical Trials Register 0000. *A phase IV open-label multicentre, international trial of response guided treatment with directly observed pegylated interferon alfa 2b and self-administered ribavirin for patients with chronic HCV*: *2010-024557-36.* The Kirby Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024557-36, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

190. EU-Clinical Trials Register 0000. *A pilot trial of PEGPH20 (pegylatedhyaluronidase) in combination with avelumab (anti-PD-L1 MSB0010718C) in chemotherapy resistant pancreatic cancer*: *2016-004603-31.* PH Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004603-31, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

191. EU-Clinical Trials Register 0000. *A pilot, exploratory, randomized, phase 2 safety study evaluating tumor cell (plasma cell) mobilization and apheresis product contamination in plerixafor plus non-pegylated G-CSF mobilized patients*: *2011-004783-30.* Sanofi aventis recherche et développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004783-30, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

192. EU-Clinical Trials Register 0000. *A pilot, open label, multicenter, randomized clinical trial on Lopinavir/Ritonavir-monotherapy vs Lopinavir/Ritonavir plus selected Nucs, in HIV/HCV coinfected patients with chronic hepatitis C or*: *2006-006042-33.* OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006042-33, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

193. EU-Clinical Trials Register 0000. *A pilot, open label, multicenter, randomized clinical trial on Lopinavir/ritonavir-monotherapy vs Lopinavir/ritonavir plus selected Nucs, in HIV/HCV ARV-naive coinfected patients with chronic hepat*: *2006-005996-17.* OSPEDALE S. RAFFAELE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005996-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

194. EU-Clinical Trials Register 0000. *A prospective, randomized Phase III trial of carboplatin/gemcitabine/bevacizumab vs. carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin/bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian ca*: *2012-004125-24.* AGO Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004125-24, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

195. EU-Clinical Trials Register 0000. *A prospective, randomised, open-label phase IIb clinical trial assessing the effect of pegylated Interferon alfa-2a (Pegasys(r)) 180 µg once weekly for 48 weeks in addition to an ongoing nucelos(t)id*: *2011-002812-10.* University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002812-10, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

196. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomised, open-labelled, single dose, dose-escalation trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated long-acting human growth hormone (NNC126-0083)*: *2008-008240-25.* Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008240-25, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

197. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomised, phase 2 trial of AEZS-108 in chemotherapy refractory triple negative (ER/PR/HER2-negative) LHRH-R positive metastatic breast cancer*: *2012-000134-19.* Aeterna Zentaris GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000134-19, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

198. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomised, double blind, placebo-controlled, multiple dose, dose-escalating, sequential dose group trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated lo*: *2008-001061-29.* Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001061-29, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

199. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Determine the Efficacy, Safety and Tolerability of AZD7295 in Combination with Pegylated Interferon alpha-2a and Ribavirin in P*: *2010-018361-33.* Arrow Therapeutics Ltd. (a member of the AstraZeneca group of companies) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018361-33, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

200. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomised controlled factorial pilot study investigating Omacor and/or Fluvastatin in patients with chronic hepatitis C who have not responded to standard combination anti-viral therapy*: *2006-004335-29.* Newcastle Upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004335-29, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

201. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomised Phase II Study of Nintedanib (BIBF1120) Compared to Chemotherapy in Patients with Recurrent Clear Cell Carcinoma of the Ovary or Endometrium*: *2013-002109-73.* Greater Glasgow Health

Board (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002109-73, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

202. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomised Stratified Multicentre Phase II Clinical Trial of Single-Agent ADI-PEG 20 (Pegylated Arginine Deiminase) in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma*: *2006-004592-35.* Barts Health NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004592-35, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

203. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial of 2 regimens of telaprevir (with and without delayed start) combined with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys(r)) and ribavirin (Cop*: *2008-000533-22.* Tibotec BVBA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000533-22, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

204. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, multi-centre, parallel-group, open label, Oncaspar(r) controlled dose ranging trial of three doses of pegylated recombinant asparaginase in adult patients with newly diagnosed acute lym*: *2010-020613-91.* medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020613-91, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

205. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, double-blinded, phase III study of atezolizumab versus placebo in patients with late relapse of epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated by platinum-based chem*: *2015-005471-24.* ARCAGY-GINECO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005471-24, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

206. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, open-label, Phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genot*: *2010-021628-84.* Tibotec BVBA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021628-84, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

207. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, open-label, multicenter, controlled, parallel arm, phase III study assessing the efficacy and safety of AOP2014 vs. Hydroxyurea in patients with Polycythemia Vera*: *2012-005259-18.* AOP Orphan Pharmaceuticals AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005259-18, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

208. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, open label, single center, phase IIa controlled trial to assess tolerability, safety and effect of treatment with deferasirox plus*

standard antiviral therapy versus standard antivira: *2009-012344-17.* AZIENDA OSPEDALIERA POLICLINICO DI MODENA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012344-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

209. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, open-label, controlled, mutli-center two-year study comparing efficacy and safety of telbivudine 600mg PO in combination with peg alpha-2a 180 µg with peg alpha-2a montherapy, and wit*: *2006-004003-18.* Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004003-18, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

210. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized, parallel group, open-label, active controlled, multicenter Phase III trial of Patupilone (EPO906) versus pegylated liposomal doxorubicin (Doxil/Caelyx) in taxane/platinum refractory/r*: *2004-005181-20.* Novartis Pharma Services AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005181-20, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

211. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-label, Multicenter, Efficacy and Safety Study Examining the Effects on Viral Kinetics of All-trans Retinoic Acid (Tretinoin) (VESANOID(r))in Combination with PEG-IFN alfa 2a (PEGA*: *2006-005500-14.* Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg Universität Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005500-14, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

212. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Partially-blind Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Effect on Virological Response of Treatment with the HCV Protease Inhibitor RO5190591 in combination with Pegasys and Co*: *2009-009608-38.* F.Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009608-38, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

213. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-blinded, Multicenter, Dose and Duration Finding Study to Evaluate the Sustained Virologic Response of the HCV Polymerase Inhibitor Prodrug (RO5024048) in Combination with Pegas*: *2008-008258-21.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008258-21, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

214. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Multiple Doses of ACH-0137171 in Subjects w*: *2006-002696-40.* Achillion Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-

002696-40, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

215. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-Label, Multicenter Study Examining the Effects of 24 Versus 48 Weeks of Combination Therapy with PEGASYS(r) (Peginterferon alfa-2a 40KD) plus COPEGUS(r) (Ribavirin) on Sustained Vi*: *2007-004993-15.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004993-15, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

216. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Coadministration of ABT-450 with Ritonavir (ABT-450/r) and ABT-267 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (PEARL-I)*: *2011-005762-38.* Abbott GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005762-38, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

217. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of the Safety, Efficacy, and Tolerability of Combination Treatment of Setrobuvir, Danoprevir, Ritonavir, and Copegus(r) with or without Mericitabine in Tre*: *2012-000638-21.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000638-21, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

218. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-Labeled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pegylated In*: *2012-003738-18.* AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

219. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Co-administered with and without Ribavirin Compared to Telaprevir Co-administered with Pe*: *2012-003754-84.* AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

220. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of IDX184 in Combination with Pegylated Interferon and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Genotyp*: *2011-001878-25.* Idenix Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-

001878-25, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

221. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Partially Double-Blind, Active-Controlled, Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concom*: *2011-003299-36.* MERCK SHARP & DOHME CORP. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003299-36, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

222. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Adolescents with Chronic Hepatitis B Virus Infection*: *2016-000785-37.* Gilead Sciences, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000785-37, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

223. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study to Assess the Efficacy and Safety of Farletuzumab (MORAb 003) in Combination with Carboplatin plus Paclitaxel or Carboplatin plus Pegyl*: *2014-003812-36.* Morphotek Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003812-36, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

224. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NKTR-118 in Patients with Non-Cancer-Related Pain and Opioid-Induced Constipation (OIC)*: *2011-001986-41.* AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001986-41, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

225. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Multi-Center Phase 3 Study of ADI-PEG 20 Plus Best Supportive Care (BSC) Versus Placebo Plus BSC in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) Who Have Fai*: *2011-002041-36.* Polaris Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002041-36, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

226. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, 3- Arm, Parallel-Group Study in Pediatric Subjects Aged 10 Through 17 Years to Evaluate the Efficacy and Safety of BG00012 and BIIB017*: *2018-000516-22.* Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000516-22, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

227. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled 12-Week Extension Study to Assess the Safety and Tolerability of NKTR-118 in Patients*

with Non-Cancer-Related Pain and Opioid-Induced Constipation (OIC): *2011-002187-24.* AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002187-24, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

228. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NKTR-118 in Patients with Non-Cancer-Related Pain and Opioid-Induced Constipation (OIC)*: *2011-001987-24.* AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001987-24, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

229. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of NKTR-118 in Relieving Opioid-Induced Constipation (OIC) in Patients with Cancer-Related Pain*: *2011-001985-16.* AstraZeneca AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001985-16, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

230. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon*: *2011-000759-18.* Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., USA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

231. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of KB001 in mechanically-ventilated patients colonized with pseudomonas aeruginosa*: *2007-006764-29.* KaloBios Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006764-29, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

232. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized, Open-label, Multi-center, Phase 3, 2-arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Peg interferon Alfa-2b Low-dose Maintenance Monotherapy Versus Standard Supportive Care in Patient*: *2005-003876-39.* Integrated Therapeutics Group, Incorporated-a subsidiary of Schering Plough (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003876-39, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

233. EU-Clinical Trials Register 0000. *A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, PHASE II TRIAL EVALUATING THE SAFETY AND ACTIVITY OF DNIB0600A COMPARED TO PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN ADMINISTERED INTRAVENOUSLY TO PATIENTS WITH PLATINU*: *2012-005776-34.* Genentech, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005776-34, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

234. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized Controlled Study of DOXIL/CAELYX (doxorubicin HCL liposome injection) and VELCADE (bortezomib) or VELCADE Monotherapy for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma*: *2004-001842-34.* Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001842-34, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

235. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized Controlled Study of Docetaxel Monotherapy or Docetaxel and DOXIL for the Treatment of Advanced Breast Cancer*: *2004-000617-19.* Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000617-19, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

236. EU-Clinical Trials Register 0000. *A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE 3 TRIAL COMPARING VINTAFOLIDE (EC145) AND PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN (PLD/DOXIL(r)/CAELYX(r)) IN COMBINATION VERSUS PLD IN PARTICIPANTS WITH PLATINUM-RESISTANT OVAR*: *2011-000348-11.* Endocyte, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000348-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

237. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized Multicenter Study of Ibrutinib in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*: *2015-002191-25.* Pharmacyclics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002191-25, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

238. EU-Clinical Trials Register 0000. *A Randomized Phase 3 Study of AM0010 in Combination with FOLFOX Compared with FOLFOX Alone as Second-line Therapy in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer that has Progressed During or Followi*: *2016-003858-33.* Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003858-33, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

239. EU-Clinical Trials Register 0000. *A RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING IMATINIB AND THE COMBINATION OF IMATINIB AND PEGYLATED INTERFERON ALPHA-2B IN NEWLY DIAGNOSED NON-HIGH RISK CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS IN COMPLETE HEMAT*: *2004-002504-15.* The Nordic CML Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002504-15, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

240. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized phase II trial of ridaforolimus (AP23573; MK-8669) compared to progestin or chemotherapy in female adult patients with advanced endometrial carcinoma*: *2008-000634-53.* Merck Sharp & Dohme Corp.,

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000634-53, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

241. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized phase II/III study to assess the efficacy of trametinib (GSK 1120212) in patients with recurrent or progressive low-grade serous ovarian cancer or peritoneal cancer (GOG-0281)*: *2013-001627-39.* NHS Greater Glasgow and Clyde (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001627-39, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

242. EU-Clinical Trials Register 0000. *A randomized phase IIb study evaluating immunogenic chemotherapy combined with ipilimumab and nivolumab in patients with metastatic hormone receptor positive breast cancer*: *2017-000220-10.* Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000220-10, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

243. EU-Clinical Trials Register 0000. *A SAFETY AND EFFICACY STUDY OF ADDING LOW DOSE PEGYLATED IFN-?LPHA 2B TO STANDARD DOSE DASATINIB IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED CHRONIC PHASE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA*: *2011-005989-38.* Norwegian University of Science and Technology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005989-38, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

244. EU-Clinical Trials Register 0000. *A STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF LONG-ACTING LOW DOSE ROPEGINTERFERON IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA TREATED WITH BOSUTINIB FROM DIAGNOSIS: A RANDOMIZED PROSPECTIVE TRIAL*: *2018-001044-54.* St Olavs Hospital -Trondheim University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001044-54, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

245. EU-Clinical Trials Register 0000. *A two-centre, open label study of weekly pegvisomant treatment for patients with acromegaly*: *2004-004904-19.* Christie Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004904-19, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

246. EU-Clinical Trials Register 0000. *Addition of vandetanib to standard therapy (pegliposomal doxorubicin) in patients with recurrent ovarian cancer. A multi-centre, non-randomized, open phase I/randomized phase II study*: *2008-005557-38.* AstraZeneca GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005557-38, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

247. EU-Clinical Trials Register 0000. *Adjuvant peginterferon alfa-2b for 2 years vs Observation in patients with an ulcerated primary cutaneous melanoma with T(2-*

4)bN0M0: a randomized phase III trial of the EORTC Melanoma Group: *2009-010273-20.* European organisation for research and treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010273-20, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

248. EU-Clinical Trials Register 0000. *ALICE: A randomized placebo-controlled phase II study evaluating atezolizumab combined with immunogenic chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer*: *2016-003570-40.* Oslo University Hospital (OUS) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003570-40, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

249. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic administration of Long Acting rFVIIa*: *2008-006424-54.* Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006424-54, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

250. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Exploratory randomized, double-masked, multi-center, multi-dose comparative trial, in parallel groups, to explore the safety and efficacy of three different doses of intravitreous injections of*: *2006-000722-31.* Eyetech, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000722-31, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

251. EU-Clinical Trials Register 0000. *An international, multicenter, open-label study evaluating sustained virological response and safety with Boceprevir in triple combination therapy with Peginterferon alfa-2a (40KD) and Ribavirin in*: *2011-004810-41.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004810-41, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

252. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label, randomised, pilot trial of pegylated interferon, ribavirin and telaprevir versus pegylated interferon and ribavirin alone in the response guided treatment of acute hepatitis C genoty*: *2012-005525-75.* St Stephen's AIDS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005525-75, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

253. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label, randomised, non-inferiority trial of pegylated interferon, ribavirin and telaprevir versus pegylated interferon and ribavirin alone in the response guided treatment of acute hepatiti*: *2012-001419-21.* Universitätsklinikum Bonn (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001419-21, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

254. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open label Phase II trial to investigate the cardiac effects of pegylated liposomal doxorubicine (Caelyx?) in elderly breast cancer patients with new imaging and biochemical techniques*: *2005-002995-13.* UZLeuven (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002995-13, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

255. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, single-arm, roll-over trial of telaprevir in combination with pegylated interferon alfa-2a (Pegasys(r)) and ribavirin (Copegus(r)) for subjects from the control group of the VX-950-TiDP2*: *2009-012613-21.* Tibotec BVBA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012613-21, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

256. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, single arm, Phase III study to assess the self-administration of AOP2014 using a pre-filled pen, developed for the treatment of Polycythemia Vera patients*: *2014-001356-31.* AOP Orphan Pharmaceuticals AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001356-31, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

257. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, prospective, multicentre, phase I/II dose escalation study to determine the maximum tolerated dose and to assess the safety and efficacy of P1101, PEG-Proline-Interferon alpha-2b for*: *2010-018768-18.* AOP Orphan Pharmaceuticals AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018768-18, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

258. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, multi-center trial to examine the long term safety, efficacy, and corticosteroid-sparing effect of certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease who have fai*: *2006-003871-11.* UCB Pharma S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003871-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

259. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, randomised, multicentre, phase III study of irinotecan liposome injection, oxaliplatin, 5-fluorouracil/leucovorin versus nab-paclitaxel plus gemcitabine in subjects who have not prev*: *2018-003585-14.* Ipsen Bioscience, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003585-14, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

260. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, multicenter, phase IIIb study assessing the long-term efficacy and safety of AOP2014 and standard first line treatment (BAT) in patients with Polycythemia Vera who previously partici*: *2014-001357-17.* AOP Orphan Pharmaceuticals AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-

001357-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

261. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, prospective, single-centre, phase II study to assess dose and dose interval requirements with respect to efficacy and safety of AOP2014, PEG-Proline-Interferon alpha-2b, in patients*: *2014-001367-13.* Medizinische Universtät Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin I (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001367-13, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

262. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label, multicenter protocol providing pegylated interferon alfa 2-a PEGASYS as monotherapy or in combination with ribavirin COPEGUS for patients with chronic hepatitis C who have parteci*: *2004-001718-15.* ROCHE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001718-15, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

263. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of 24 or 48 weeks pegylated interferon alfa-2a 40 kD (PEGASYS(r)) Combination Therapy with Ribavirin (Copegus(r)) in Patients with Ch*: *2006-003409-18.* Sahlgrenska University Hospital, Östra (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003409-18, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

264. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-Label, Randomized, Multicenter, Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of BIIB017 in Pediatric Subjects Aged 10 to Less Than 18 Years f*: *2018-003008-38.* Biogen Idec Research Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003008-38, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

265. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-Label, Randomized, Active-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Lipegfilgrastim 100 µg/kg B*: *2015-000087-34.* Merckle GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000087-34, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

266. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label investigator sponsored trial to investigate the safety, tolerability and development of subfoveal fibrosis by intravitreal administration of altering regimens of FovistaTM (Anti-PDGF*: *2013-005549-35.* Barcelona Macula Foundation Research for Vision (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005549-35, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

267. EU-Clinical Trials Register 0000. *An open-label Phase 2 Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin and rIL-21 in Ovarian Cancer Patients with Persistent or Progressive Disease after, or Relapse within One Year of, Completion of Stand*: *2007-001506-25.* Novo Nordisk A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001506-25, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

268. EU-Clinical Trials Register 0000. *An Open-Label Phase I/II Study of GSK2110183 in Combination with Carboplatin and Paclitaxel in Subjects with Platinum-Resistant Ovarian Cancer*: *2012-002483-27.* Accenture (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002483-27, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

269. EU-Clinical Trials Register 0000. *ANRS HB 06 PEGAN Essai de phase III, randomisé, multicentrique, sans insu, évaluant à S96 la perte de l'Ag HBs suite à un traitement de 48 semaines par l'interféron pégylé alpha 2a chez des patient*: *2010-019367-11.* ANRS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019367-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A7.

270. EU-Clinical Trials Register 0000. *Antiviral effect, safety and pharmacokinetics of BI 201335 NA in hepatitis C virus genotype 1 infected treatment-naïve and treatment-experienced patients for 24 weeks as combination therapy with pe*: *2008-003538-11.* Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003538-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

271. EU-Clinical Trials Register 0000. *Antiviral effect and safety of once daily BI 201335 NA in hepatitis C virus genotype 1 infected treatment-naïve patients for 12 or 24 weeks as combination therapy with pegylated interferon-a 2a and*: *2009-012579-90.* Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012579-90, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

272. EU-Clinical Trials Register 0000. *Caelyx(r) in Breast Cancer in the Elderly Pegylated Liposomal Doxorubicin (Caelyx(r)) as monotherapy in elderly patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer*: *2006-005592-17.* Schering-Plough AB Sweden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005592-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

273. EU-Clinical Trials Register 0000. *Carboplatin + paclitaxel vs carboplatin + stealth liposomal doxorubicin. A randomised multicentre trial*: *2004-002399-40.* Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002399-40, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

274. EU-Clinical Trials Register 0000. *Certolizumab pegol 400 mg monthly in the treatment of adult Greek patients with moderate to severe Crohn's Disease, who have been previously treated successfully with infliximab but who have subseq*: *2006-002027-16.* UCB AE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002027-16, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

275. EU-Clinical Trials Register 0000. *Chemo-Immunotherapy, gemcitabine with pegylated interferon alpha-2b (Peg-Intron) with and without p53 synthetic long peptide (p53 SLP) vaccine, for patients with platinum resistant ovarian cancer.*: *2010-023124-24.* Academisch Ziekenhuis Leiden acting under the name of Leids Universitair Medisch Centrum (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023124-24, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

276. EU-Clinical Trials Register 0000. *Chronic hepatitis C in illicit drug users and the role of antiviral therapy: the ARNICA project (Antiviral tReatment for chroNic hepatItis C in Active substance users)*: *2008-001283-37.* AZIENDA OSPEDALIERA SPEDALI CIVILI DI BRESCIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001283-37, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

277. EU-Clinical Trials Register 0000. *Clinical and virological efficacy of pegylated interferon alpha in the treatment of rhinovirus infection in patients with primary hypogammaglobulinemia: randomized controlled trial*: *2015-001072-22.* Turku University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001072-22, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

278. EU-Clinical Trials Register 0000. *Clinical study of cerebral function in chronic hepatitis C virus patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribivirin*: *2007-005707-18.* Department of Infectious Diseases, Aarhus university Hospital, Skejby (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005707-18, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

279. EU-Clinical Trials Register 0000. *Clinical Trial with Cladribine (2-CDA) and Pegylated Interpheron Alfa-2a in patients with advanced systemic mastocytosis carrying D816V KIT mutation (or different mutations involving exon 17 of KIT)*: *2012-000797-35.* Hospital Virgen de la Salud, Toledo . (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000797-35, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

280. EU-Clinical Trials Register 0000. *Combined therapy with Adefovir and Interferon-Pegylated alfa 2a vs Adefovir alone, in patients affected by chronic hepatitis B, HbeAg negative (The PAC (Peg Adefovir Combination) Study)*: *2007-005332-83.* AZIENDA OSPEDALIERA DI CASERTA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-

005332-83, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

281. EU-Clinical Trials Register 0000. *Combined Treatment of Sorafenib and pegylated interferon a2b in stage IV metastatic melanoma: a prospective non-randomized, multicenter Phase II Study SoraPeg Trial*: *2007-001918-16.* Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001918-16, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

282. EU-Clinical Trials Register 0000. *Comparison of QoL between Trabectedin / PLD and standard platinum-based therapy in patients with platinum sensitive recurrent ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer - Intergroup-Study of NOG*: *2016-005029-36.* NOGGO e.V. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005029-36, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

283. EU-Clinical Trials Register 0000. *Comparison of virological response during high and low-dose regimen with natural IFN a in combination with ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C who have experienced an incomple*: *2006-000524-14.* ViraNative AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000524-14, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

284. EU-Clinical Trials Register 0000. *Cross-sectional multicenter study evaluating the IL28B polymorphism in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B treated with pegylated interferon alfa-2a in the course of Peg.Be.Liver study*: *2012-002777-56.* ROCHE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002777-56, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

285. EU-Clinical Trials Register 0000. *CT 327 in the treatment of psoriasis vulgaris: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Phase II, Multi-Centre, Study of the Efficacy and Safety of CT 327, a topical cream formulation of Pegy*: *2010-021207-25.* Creabilis Sàrl (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021207-25, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

286. EU-Clinical Trials Register 0000. *Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants*: *2015-001956-31.* Department of Infectious Diseases, Copenhagen University Hospital, Hvidovre. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

287. EU-Clinical Trials Register 0000. *Double-blind, placebo-controlled multicenter phase II trial to evaluate the efficacy and safety of romiplostim for the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in subjects with relapse*: *2013-002564-69.*

GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002564-69, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

288. EU-Clinical Trials Register 0000. *EARLY PREDICTION OF EFFICACY OF ENDOCRINE THERAPY IN BREAST CANCER: PILOT STUDY AND VALIDATION WITH 18F FLUOROESTRADIOL (FES) PET/CT*: *2013-000287-29.* Università del Piemonte Orientale (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000287-29, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

289. EU-Clinical Trials Register 0000. *Effect of Low-dose Interferon-alfa2a on post-operative immune suppression - a randomized trial*: *2017-001566-21.* Ismail Gögenur (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001566-21, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

290. EU-Clinical Trials Register 0000. *Effect of Telaprevir in triple therapy for chronic hepatitis C patients on Intrahepatic immunological Mechanisms*: *2011-005636-26.* Foundation for Liver Research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005636-26, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

291. EU-Clinical Trials Register 0000. *Effects of a late add-on therapy of pegylated interferon (peg-IFNA) to ongoing nucleos(t)ide analogs (NUCs) in patients with chronic hepatitis B (CHB)*: *2014-000815-15.* Azienda Ospedaliera, Polo Universitario Luigi Sacco, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000815-15, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

292. EU-Clinical Trials Register 0000. *Efficacy and safety of pegylated-proline-interferon alpha 2B (AOP2014) in maintaining deep molecular remissions in patients with chronic myeloid leukemia (CML) who discontinue ABL-kinase inhibitory*: *2016-001030-94.* Philipps University Marburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001030-94, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

293. EU-Clinical Trials Register 0000. *Efficacy of maintenance therapy with rituximab after induction chemotherapy (R-CHOP vs R-FC) for elderly patients with mantle cell lymphoma not suitable for autologous stem cell transplantation*: *2005-005375-15.* GELA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005375-15, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

294. EU-Clinical Trials Register 0000. *Eficacia de dosis bajas de interferón pegilado alfa-2a junto con ribavirina en el tratamiento de la hepatopatía crónica por virus C (genotipos*

2 o 3) en pacientes coinfectados por el VIH (Efficacy: *2007-000814-35.* Luis Fernando López Cortés (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000814-35, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

295. EU-Clinical Trials Register 0000. *ESSAI EN DEUX ETAPES DE L'EVALUATION DE LA LENALIDOMIDE (REVLIMID(r)) DANS LE CANCER DE L'OVAIRE EN RECHUTE TARDIVE (> 6 MOIS): - EN MONOTHERAPIE CHEZ DES PATIENTES ASYMPTOMATIQUES AVEC UNE ELEVATIO*: *2008-007497-37.* ARCAGY (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007497-37, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A7.

296. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio en fase 2 de LY2605541 comparado con insulina Glargina para el tratamiento de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. A Phase 2 Study of LY2605541 Compared with Insulin Glargine in the Tre*: *2009-014739-19.* Lilly S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014739-19, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

297. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio fase IV, abierto, aleatorizado, controlado, para evaluar el efecto sobre el perfil lipídico del cambio de un régimen TARGA estable de dosis fija de abacavir/lamivudina (Kivexa) más lopinavi*: *2008-002043-16.* Gilead Sciences Europe Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002043-16, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A7.

298. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio multicéntrico, aleatorizado, en doble ciego y controlado, para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento con MP4OX, añadido al tratamiento habitual, en pacientes con traumatismo se*: *2010-023129-39.* Sangart, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023129-39, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A7.

299. EU-Clinical Trials Register 0000. *Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado para comparar la Respuesta Virológica Sostenida durante el tratamiento con Sandimmun Neoral(r) o tacrolimus en el mantenimiento de receptores*: *2009-010806-12.* Novartis Farmacéutica S.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010806-12, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A7.

300. EU-Clinical Trials Register 0000. *Evalutation of the effects of non pegylated liposomial doxorubicin MYOCET on the reduction of skin and cardiac toxicity in platinum resistant ovarian and endometrial cancer patients . A phase I*: *2005-002540-26.* POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002540-26, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

301. EU-Clinical Trials Register 0000. *Exploring the Relationship Between Insulin Resistance and Interferon Resistance: Options to Overcome HCV Non-Response to Pegylated Interferon*: *2009-016678-34.* Imperial College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016678-34, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

302. EU-Clinical Trials Register 0000. *Extension protocol for patients with Chronic Myelogenous Leukemia (CML), Malignant Melanoma (MM) or Renal Cell Carcinoma (RCC) that have responded to treatment with Pegylated-interferon a-2a (PEG-I*: *2004-002093-30.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002093-30, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

303. EU-Clinical Trials Register 0000. *FOCUS: A Multicenter, Multinational, Double-blind, 2-Arm, Randomized, Phase 2/3, Study of Physician's Choice Chemotherapy (PCC) (Weekly Paclitaxel or Pegylated Liposomal Doxorubicin [PLD]) Plus Bev*: *2016-001755-45.* Mateon Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001755-45, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

304. EU-Clinical Trials Register 0000. *Follow-up of study C87040 : Multicenter, single blind study to describe the efficacy and safety of re-treatment with CDP870 (certolizumab pegol) subcutaneous at 2 different dose regimens (400 mg i*: *2005-005525-63.* UCB Pharma S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005525-63, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

305. EU-Clinical Trials Register 0000. *FORWARD1: A Randomized, Open Label Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853) Versus Investigator?s Choice of Chemotherapy in Adults with Folate Recept*: *2015-004060-11.* ImmunoGen, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004060-11, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

306. EU-Clinical Trials Register 0000. *HCV/HIV Coinfection- STUDY: MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF 48 WEEKS COMBINATION-THERAPY WITH PEGYLATED INTERFERON ALFA 2A (PEG-IFN ALFA 2A) AND DIFFERENT DOSES OF RIBAVIRIN IN PATI*: *2004-004848-45.* Medizinische Universität Wien (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004848-45, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

307. EU-Clinical Trials Register 0000. *Hepatitis C in a cohort of patients with maintenance therapy for opiate dependence - prevalence, severity and outcome of antiviral therapy*: *2007-001130-13.* Malmö University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001130-13, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

308. EU-Clinical Trials Register 0000. *Immediate versus delayed treatment with Entecavir in patients with active chronic hepatitis B (CHB): impact on liver fibrosis*: *2010-018523-26.* AZIENDA OSPEDALIERA SPEDALI CIVILI DI BRESCIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018523-26, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

309. EU-Clinical Trials Register 0000. *IMMUNOTHERAPY OF MAINTENANCE IN THE PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA, CLINICAL BENEFIT AFTER CHEMOTHERAPY*: *2008-006366-29.* ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006366-29, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

310. EU-Clinical Trials Register 0000. *INFORM-SVR: A Randomized, Multi-Center Study of Interferon-Free Treatment with a Combination of a Polymerase Inhibitor (RO5024048) and a Ritonavir boosted HCV Protease Inhibitor (RO5190591/r, DNV*: *2010-022067-35.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022067-35, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

311. EU-Clinical Trials Register 0000. *International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia*: *2007-004270-43.* Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004270-43, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

312. EU-Clinical Trials Register 0000. *Kinetically guided removal of plazma pegylated liposomal doxorubicin to enhance the benefit of cytostatic therapy of patients with ovarian cancer*: *2013-003324-36.* Charles University in Prague, Faculty of Medicine in Hradec Králové (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003324-36, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

313. EU-Clinical Trials Register 0000. *Liposoms (drug delivery systems) in kinetically guided therapy of ovarian platinum-resistant carcinoma with doxorubicin using plasmafiltration*: *2016-000971-26.* Charles University in Prague, Medical Faculty (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000971-26, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

314. EU-Clinical Trials Register 0000. *LIRA-B - Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Pegylated Interferon Lambda (BMS-914143) Monotherapy in Interferon-Naive Patients with Chronic Hepatitis B Virus*: *2010-020387-38.* Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020387-38, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

315. EU-Clinical Trials Register 0000. *Longitudinal analysis of HBV-specific T cell responses in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B (CHB) treated with pegylated interferon alfa-2a (40 KD) (PEGASYS, Ro 25-8310). Immuno*: *2005-000336-25.* ROCHE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000336-25, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

316. EU-Clinical Trials Register 0000. *MAGNITUDE - A Phase 3 Evaluation of the Safety and Efficacy of Lambda/RBV/DCV in Treatment Naïve Subjects with Chronic HCV Infection, who have Underlying Mild or Moderate Hemophilia or Patients who*: *2012-003463-22.* Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003463-22, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

317. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter, Double-Blind, Randomized, Comparative Efficacy and Safety Study of MYL 1401H and European Sourced Neulasta(r) in Stage II/III Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant or Adjuvant Che*: *2014-002324-27.* Mylan GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002324-27, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

318. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter, Open-label Study to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy, Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Single, Subcutaneous Dose of 100µg/kg XM22 in 21 Children wit*: *2011-004742-18.* Merckle GmbH, a member of the ratiopharm group, a subsidiary of Teva Pharmaceutical Industries Ltd. Germany (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004742-18, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

319. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter, dose response, randomized, double blin, parallel, 3 arms, placebo controlled clinical trial to evaluate the efficacy and the safety of subcutaneous CDP870 (certolizumab pegol) at 2 dif*: *2005-002141-39.* UCB Pharma S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002141-39, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

320. EU-Clinical Trials Register 0000. *MULTICENTER, OPEN LABEL STUDY TO EVALUATE THE PREDICTABILITY OF EARLY RESPONSE TO CERTOLIZUMAB PEGOL (IN COMBINATION WITH METHOTREXATE) AS CONFIRMED AT WEEK 52*

IN SUBJECTS WITH MODERATE-SEVERE RHEU: *2011-000385-35.* UCB PHARMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000385-35, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

321. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter open-label, phase II trial, to evaluate the efficacy and safety of nal-IRI for progressing brain metastases in patients with HER2-negative breast cancer*: *2016-002689-30.* Medica Scientia Innovation Research (MedSIR ARO) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002689-30, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

322. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicenter randomized controlled study comparing the efficacy and safety of natural Multi-subtype interferon alpha (Multiferon) in association with ribavirin versus retreatment with pegylated inte*: *2009-018146-38.* Swedish Orphan International AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018146-38, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

323. EU-Clinical Trials Register 0000. *MULTICENTER STUDY WITH A 16-WEEK DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED (DURING THE INITIAL 2 WEEKS) RANDOMIZED PERIOD, FOLLOWED BY A 24-WEEK OPEN LABEL EXTENSION TO ASSESS MAGNETIC RESONANCE IMAGE-VERIF*: *2009-013758-33.* UCB Pharma S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013758-33, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

324. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicentre randomized phase II study of neoadjuvant trastuzumab plus docetaxel with and without bevacizumab and trastuzumab plus docetaxel plus non-pegylated liposome-encapsulated doxorubicin (NPL*: *2010-023324-25.* ABCSG (Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023324-25, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

325. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multicentric Single Arm Phase II Clinical Trial, to Evaluate Safety and Efficacy of the Combination of Olaparib and PLD for Platinum Resistant Ovarian Primary Peritoneal Carcinoma, and Fallopian Tu*: *2016-004850-14.* Grupo Español de Investigación en Cancer de Ovario (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004850-14, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

326. EU-Clinical Trials Register 0000. *Multiple, fixed-dose, comparative efficacy and safety evaluation of RGB-02 and Neulasta(r) in patients undergoing chemotherapy treatment known to induce neutropenia*: *2013-003166-14.* Gedeon Richter Plc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2013-003166-14, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

327. EU-Clinical Trials Register 0000. *Naloxegol and assessments of opioid induced bowel dysfunction*: *2015-000419-42.* Aalborg University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000419-42, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

328. EU-Clinical Trials Register 0000. *National Treatment Program of Philadelphia Chromosome-negative Adult Acute Lymphoblastic Leukemia with Pegylated Asparaginase Added to a Lineage-Targeted Risk- and Minimal Residual Disease-Oriented*: *2014-000383-18.* G.I.M.EM.A. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000383-18, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

329. EU-Clinical Trials Register 0000. *NGR018: Randomized phase II study of NGR-hTNF plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD in platinum-resistant ovarian cancer*: *2010-023613-61.* MOLMED (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023613-61, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

330. EU-Clinical Trials Register 0000. *Non Responder- STUDY: MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF SILYMARIN IN ADDITION TO COMBINATION-THERAPY WITH PEGYLATED INTERFERON ALFA 2A (PEG-IFN ALFA 2A) AND RIBAVIRIN IN PATIENTS WI*: *2005-000127-42.* Medical University of Vienna (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000127-42, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

331. EU-Clinical Trials Register 0000. *non-Pegylated liposomal doxrubicina (Myocet) + cyclophosphamide versus non pegylated liposomal doxorubicin (Myocet) + metronomic cyclophosphamide in metastatic breast cancer-a multicenter randomize*: *2012-001325-28.* GOIM GRUPPO ONCOLOGICO MERIDIONALE (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001325-28, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

332. EU-Clinical Trials Register 0000. *NOPHO ALL-2008 PILOT STUDY ON CONSOLIDATION THERAPY FOR CHILDREN AND YOUNG ADULTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA*: *2007-004021-19.* Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004021-19, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

333. EU-Clinical Trials Register 0000. *NOPHO-ALL-2008 Treatment Protocol for Children (1.0 - 17.9 years of age) with Acute Lymphoblastic Leukemia*: *2008-003235-20.*

Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003235-20, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

334. EU-Clinical Trials Register 0000. *Nucleos(t)ide withdrawal in HBeAg negative hepatitis B virus infection to promote HBsAg clearance. (NUC-B)*: *2016-001010-17.* Imperial College, London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001010-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

335. EU-Clinical Trials Register 0000. *Open label long term Clinical Trial Evaluating Efficacy and Safety of Chronic Therapy with certolizumab pegol, a PEGylated Fab fragment of humanized antibody to tumor necrosis factor alpha (TNF) in*: *2006-001729-24.* UCB S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001729-24, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

336. EU-Clinical Trials Register 0000. *Open-Label, Phase 3b Study to Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Virus Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects with Ge*: *2011-004928-35.* Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004928-35, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

337. EU-Clinical Trials Register 0000. *Open-Label, Phase 3b Study To Determine Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated-Interferon-alfa-2a and Ribavirin in Hepatitis C Genotype 1 Infected, Stable Liver Transplant Subjects*: *2011-004724-35.* Janssen-Cilag International NV (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004724-35, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

338. EU-Clinical Trials Register 0000. *Optimization of treatment for patients with chronic hepatitis C infected with HCV-genotype 2 or 3: 12 vs. 24 weeks of treatment extension for patients without rapid virological response*: *2008-000706-36.* Hannover Medical School Competence Network Viral Hepatitis (Hep-Net) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000706-36, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

339. EU-Clinical Trials Register 0000. *Panitumumab (Vectibix(r)) og liposomal doxorubicin (Caelyx(r)) til platinresistent epithelial ovariecancer uden KRAS mutationer*: *2008-007799-13.* Vejle Sygehus (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007799-13, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

340. EU-Clinical Trials Register 0000. *Pegylated interferon alfa-2a USE FOR CONTROLLING virological rebound after suspension of antiretroviral treatment IN*

PATIENTS WITH CHRONIC HIV INFECTION: *2011-004693-29.* ISTITUTO NAZIONALE DELLE MALATTIE INFETTIVE LAZZARO SPALLANZANI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004693-29, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

341. EU-Clinical Trials Register 0000. *PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN (CAELYX), CISPLATINUM AND FLUOROURACIL AS CONTINUOUS INFUSION (CCF) PLUS TRASTUZUMAB (HERCEPTIN) IN THE PREOPERATIVE TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER*: *2006-006010-15.* ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006010-15, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

342. EU-Clinical Trials Register 0000. *PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN (CAELYX), CISPLATINUM AND FLUOROURACIL AS CONTINUOUS INFUSION (CCF) IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER*: *2006-004856-19.* ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004856-19, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

343. EU-Clinical Trials Register 0000. *Pegylated Liposomal Doxorubicin (Caleyx) in combination with Herceptin and Taxotere as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer patients: A 2 stage Phase II, open label, Multicenter study*: *2004-003989-15.* SCHERING-PLOUGH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003989-15, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

344. EU-Clinical Trials Register 0000. *PETALS study : PEgylated interferon-alpha2a and TAsigna(r) for first Line therapy of Philadelphia chromosome-positive chronic phase CML patientS*: *2013-004974-82.* Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004974-82, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

345. EU-Clinical Trials Register 0000. *Pharmacokinetic interactions between Telaprevir and not powered Atazanavir with ritonavir in co-infected patients with HIV and HCV genotype 1 in treatment for chronic liver disease by HCV*: *2012-002515-25.* Luis López Cortes - FISEVI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002515-25, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

346. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of Oprozomib and Dexamethasone in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma*: *2013-001169-18.* Onyx Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001169-18, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

347. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 2 study of the combination of ibrutinib plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma*: *2016-002293-12.* Pharmacyclics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002293-12, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

348. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 2 study of daratumumab monotherapy in previously untreated patients with stage 3B light chain (AL) amyloidosis*: *2018-004333-33.* European Myeloma Network (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004333-33, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

349. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment n*: *2012-003280-22.* Bristol-Myers Squibb International Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003280-22, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

350. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 3 Study of Ibrutinib in Combination with Venetoclax in Subjects with Mantle Cell Lymphoma*: *2017-000129-12.* Pharmacyclics LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000129-12, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

351. EU-Clinical Trials Register 0000. *PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PARALLEL GROUP, PLACEBO CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ADULT ONSET ACTIVE AND PROGRESSIV*: *2009-011720-59.* SCHWARZ BIOSCIENCES, GmbH, A Member of the UCB Group of Companies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011720-59, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

352. EU-Clinical Trials Register 0000. *PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF CERTOLIZUMAB PEGOL IN SUBJECTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXIAL SPA)*: *2009-011719-19.* SCHWARZ BIOSCIENCES, GmbH, A Member of the UCB Group of Companies (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011719-19, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

353. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 3, prospective, multi-center, open label study to investigate safety, immunogenicity, and hemostatic efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in previously untreated patients (PUPs) < 6 y*: *2015-002136-40.* Baxalta

Innovations GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

354. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects wi*: *2014-005477-37.* Baxalta Innovations GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

355. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase I/II Study combining humanised anti-CD20 (veltuzumab), anti-CD22 (epratuzumab) and both monoclonal antibodies with chemotherapy in adults with recurrent B precursor acute lymphoblastic leukae*: *2008-002286-32.* Queen Mary Medical University of London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002286-32, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

356. EU-Clinical Trials Register 0000. *PHASE II CLINICAL AND PHARMACOKINETIC STUDY OF PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN AND GEMCITABINE IN ADVANCED OVARIAN CARCINOMA*: *2005-005725-64.* AZIENDA SANITARIA OSPEDALIERA S. GIOVANNI BATTISTA DI TORINO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005725-64, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

357. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II randomized trial of the Polo-like kinase 1 inhibitor BI 6727 monotherapy versus investigator's choice chemotherapy in ovarian cancer patients resistant or refractory to platinum-based cyto*: *2009-015770-35.* Boehringer Ingelheim France (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015770-35, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

358. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II Study Evaluating PegLiposomal Doxorubicin (PLD) and Carboplatin Combination Chemotherapy in Gynecological Sarcomas and Mixed Epithelial-Mesenchymal Tumors*: *2008-000245-55.* GYN Research GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000245-55, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

359. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II Study of ADI-PEG 20 in Patients with Relapsed Sensitive or Refractory Small Cell Lung Cancer*: *2009-017885-22.* Ludwig Institute for Cancer Research, Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017885-22, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

360. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II Study of neoadjuvant therapy with trastuzumab plus docetaxel followed by trastuzumab plus pegylated liposomal doxorubicin and cyclophosphamide in human ErbB-2-positive operable or locally*: *2006-003993-85.* ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI - FONDAZIONE "G. PASCALE" (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003993-85, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

361. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyxâ) in breast cancer patients with brain metastases and not candidate for an antiHER2 therapy*: *2007-006790-81.* APREC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006790-81, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

362. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II study to evaluate the safety and the efficacy of rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-COMP 14) as front-line therapy for patien*: *2013-002388-25.* Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002388-25, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

363. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II Trial of Plitidepsin (Aplidin(r)) in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients Double Refractory to bortezomib and lenalidomide*: *2015-003486-29.* Pharma Mar, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003486-29, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

364. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase II, randomised, multicentre study with two treatment arms (R-COMP versus R-CHOP) in newly diagnosed elderly patients (?60 years) with non-localised diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)/folli*: *2013-001065-17.* Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GEL/TAMO) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001065-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

365. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase III international, randomized study of Trabectedin plus Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) versus Carboplatin plus PLD in patients with ovarian cancer progressing within 6-12 months of las*: *2010-022949-17.* IST. DI RICERCHE FARMACOLOG. M. NEGRI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022949-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

366. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase III Randomized Clinical Trial of Lurbinectedin (PM01183) versus Pegylated Liposomal Doxorubicin or Topotecan in*

Patients with Platinum-resistant Ovarian Cancer (CORAIL Trial): *2014-005251-39.* Pharma Mar S.A., Sociedad Unipersonal (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005251-39, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

367. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase III Trials Evaluating the Role of Adjuvant Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD, Caelyx(r), Doxil(r)) for Women (age 66 years or older) with Endocrine Nonresponsive Breast Cancer Who Are NOT Suit*: *2005-003434-18.* International Breast Cancer Study Group (IBCSG) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003434-18, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

368. EU-Clinical Trials Register 0000. *PHASE IIIB, RANDOMIZED, OPEN LABEL STUDY OF PEGYLATED INTERFERON ALFA-2A IN COMBINATION WITH LAMIVUDINE OR ENTECAVIR COMPARED WITH UNTREATED CONTROL PATIENTS IN CHILDREN WITH HBEAG POSITIVE CHRONIC*: *2006-000977-31*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000977-31, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

369. EU-Clinical Trials Register 0000. *PHASE IV.II, CLINICAL TRIAL, WITH THE COMBINATION OF PEGYLATED LIPOSOMAL DOXORUBICIN (CAELYX), CYCLOPHOSPHAMIDE AND TRASTUZUMAB (HERCEPTIN) IN PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER WITH OVEREXPRES*: *2005-001117-17*. GEICAM (GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACION EN CANCER DE MAMA) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001117-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

370. EU-Clinical Trials Register 0000. *Phase-II study of olaparib as maintenance therapy after response to trabectedinpegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma*: *2017-003183-13.* GEICO - Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003183-13, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

371. EU-Clinical Trials Register 0000. *PiSARRO: p53 Suppressor Activation in Recurrent High Grade Serous Ovarian Cancer, a Phase Ib/II Study of Systemic Carboplatin/Pegylated Liposomal Doxorubicin Combination Chemotherapy With or Withou*: *2013-001472-38.* Aprea Therapeutics AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001472-38, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

372. EU-Clinical Trials Register 0000. *PiSARRO-R: p53 Suppressor Activation in Platinum-Resistant High Grade Serous Ovarian Cancer, a Phase II Study of Systemic*

Pegylated Liposomal Doxorubicin Chemotherapy With APR-246: *2017-000265-67.* Aprea Therapeutics AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000265-67, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

373. EU-Clinical Trials Register 0000. *Placebo-controlled crossover study of the ability of Naloxegol to reverse opioid effect on colonic motor patterns in healthy volunteers*: *2018-000013-20.* KU Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000013-20, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

374. EU-Clinical Trials Register 0000. *Post-marketing investigation (PMI) to assess safety and efficacy of Jivi(r) (BAY 94-9027) treatment in patients with hemophilia A*: *2018-003655-37.* Bayer Consumer Care AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003655-37, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

375. EU-Clinical Trials Register 0000. *Prospective study of patients treated with pegylated interferon-alpha 2b (PegIntron) for metastasizing ileal/coecal carcinoids*: *2006-002275-40.* Uppsala University Hospital, Dept. of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002275-40, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

376. EU-Clinical Trials Register 0000. *Protocolo multicéntrico abierto en el que se proporciona interferón pegilado alfa-2a (PEGASYS(r)) en monoterapia o en combinación con ribavirina (COPEGUS(r)) a pacientes con hepatitis C crónica que han*: *2008-002022-10.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002022-10, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A7.

377. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomised Phase II study with non-pegylated liposomal Doxorubicin (Myocet) plus Ifosfamid versus Doxorubicin plus Ifosfamid in the first-line treatment of locally advanced or metastatic soft tissu*: *2006-003470-10.* Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003470-10, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

378. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized, Controlled Phase 2a/b Study of the Efficacy and Safety of PEG-rIL-29 Administered in Combination with Ribavirin to Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection*: *2009-011786-80.* ZymoGenetics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011786-80, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

379. EU-Clinical Trials Register 0000. *"Randomized, Multicenter, Open-label, Phase III Study of Plitidepsin in Combination with Dexamethasone vs. Dexamethasone Alone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma"*: *2009-016138-29.* Pharma Mar, S.A. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016138-29, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

380. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized, Multicenter, Double-Blinded, Phase IV Study Evaluating the Efficacy (as measured by Sustained Virological Response) and Safety of 360 µg Induction Dosing of Pegasys in Combination with*: *2005-005507-41.* F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005507-41, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

381. EU-Clinical Trials Register 0000. *RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY TO COMPARE THE SAFETY AND EFFICACY OF VIRAMIDINE TO RIBAVIRIN IN TREATMENT-NAïVE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C*: *2004-000408-41.* Ribapharm, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000408-41, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

382. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized Phase II Multinational Trial to Evaluate the Safety of Two Chemotherapy plus Trastuzumab Regimens as Adjuvant Therapy in Patients with HER2-positive Breast Cancer: Caelyx + Cyclophospham*: *2006-005780-26.* Schering Plough (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005780-26, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

383. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized phase III study evaluating hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer relapse*: *2010-023035-42.* Unicancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023035-42, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

384. EU-Clinical Trials Register 0000. *randomized study for hcv recurrence treatment in liver transplant patients with ribavirin pre-treatment for 8 weeks follwed by stadard therapy (48 weeks) with interferon pegylated and ribavirin vs*: *2010-018870-19.* AZIENDA UNIVERSITARIA POLICLINICO UMBERTO I DI ROMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018870-19, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

385. EU-Clinical Trials Register 0000. *Randomized Trial of Pegylated Interferon Alfa-2a versus Hydroxyurea Therapy in the Treatment of High Risk Polycythemia Vera and High Risk Essential Thrombocythemia*: *2010-019501-41.* CONSORZIO MARIO NEGRI SUD

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019501-41, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

386. EU-Clinical Trials Register 0000. *Rescue effect of daily infusions with Legalon(r) SIL in Hepatitis C Virus-infected patients who are incomplete responders to standard pegylated interferon/ribavirin (dual therapy) or pegylated interf*: *2013-000245-39.* Rottapharm S.p.A (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000245-39, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

387. EU-Clinical Trials Register 0000. *Response-guided triple therapy using boceprevir in combination with PEGIFN/RBV in HIV/HCV coinfected patients*: *2012-005591-33.* Universitätsklinik f. Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005591-33, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

388. EU-Clinical Trials Register 0000. *Ribociclib-endocrine combination therapy versus chemotherapy as 1st line treatment in patients with visceral metastatic breast cancer. A multicenter, randomized phase III trial*: *2018-003648-22.* SAKK (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003648-22, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

389. EU-Clinical Trials Register 0000. *Safety and Efficacy of 240 mg BI 201335 once daily in combination with pegylated interferon alpha 2a and ribavirin for treatment of chronic Hepatitis C (HCV) genotype 1 infection in HIV/HCV-co-in*: *2010-021734-59.* Boehringer Ingelheim Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021734-59, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

390. EU-Clinical Trials Register 0000. *Safety, antiviral effect and pharmacokinetics of BI 207127 in combination with BI 201335 and with or without ribavirin for 4, 16, 24, 28 or 40 weeks in patients with chronic HCV genotype 1 infectio*: *2009-018197-66.* Unilfarma, Lda. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018197-66, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

391. EU-Clinical Trials Register 0000. *Second-line therapy with Nal-IRI after failure of gemcitabine/nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer - predictive role of 1st-line therapy*: *2016-005147-17.* AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005147-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

392. EU-Clinical Trials Register 0000. *Single and Repeat Dose Study of the Safety and Efficacy of AGN-150998 in Patients with Exudative Age-related Macular Degeneration*: *2011-002526-43.* Allergan Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002526-43, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

393. EU-Clinical Trials Register 0000. *Single -arm, multicenter phase-II trial for catumaxomab and chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer to investigate the feasibility and clinical activity of initial intraperitoneal ca*: *2011-004585-15.* Charité - Universitätsmedizin Berlin (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004585-15, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

394. EU-Clinical Trials Register 0000. *Single arm prospective clinical study to evaluate the efficacy of combination therapy sofosbuvir+ribavirin+peg-interferon in experienced patients with HCV-GT1*: *2014-005388-34.* AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005388-34, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

395. EU-Clinical Trials Register 0000. *Single Arm Salvage Therapy with Pegylated Interferon Alfa-2a for Patients with High Risk Polycythemia Vera or High Risk Essential Thrombocythemia who are Either Hydroxyurea Resistant or Intolerant*: *2010-019500-23.* CONSORZIO MARIO NEGRI SUD (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019500-23, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

396. EU-Clinical Trials Register 0000. *Study to evaluate different duration of treatment regimes of 40kD pegylated interferon alfa 2a (Pegasys) plus ribavirin on sustained virological responses (SVR) in Genotype 3 HCV infected cirrhotic*: *2007-002743-24.* Queen Mary University of London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002743-24, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

397. EU-Clinical Trials Register 0000. *Subretinal Macugen for neovascular age-related macular degeneration (SUMANA)*: *2007-006290-90.* Society (Institute) for clinical research (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006290-90, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

398. EU-Clinical Trials Register 0000. *Telaprevir in patients with genotype 3 HCV : pilot clinical study to evaluate efficacy and predictability of therapy in patients who have failed to respond to pegylated interferon and ribavirin*: *2013-003729-27.* Queen Mary University of London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003729-27, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

399. EU-Clinical Trials Register 0000. *Temozolomide and pegylated (PEG)-liposomal Doxorubicin in first line treatment of patients with Glioblastoma WHO Grad IV*: *2006-001375-38.* Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg am Bezirksklinikum (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001375-38, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

400. EU-Clinical Trials Register 0000. *The benefit/risk profile of pegylated proline-Interferon alpha-2b (AOP2014) added to the best available strategy based on phlebotomies in low-risk patients with Polycythemia Vera (PV). The Low-PV r*: *2015-004717-25.* FONDAZIONE PER LA RICERCA OSPEDALE MAGGIORE DI BERGAMO - FROM (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004717-25, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

401. EU-Clinical Trials Register 0000. *The effect of peroxisome proliferator activator receptor ? agonist pre-treatment on pegylated interferon-a2a and ribavirin efficacy in hepatitis C patients, previously resistant to treatment with p*: *2007-007075-16.* VU university medical center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007075-16, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

402. EU-Clinical Trials Register 0000. *The MILO Study (MEK Inhibitor in Low-grade Serous Ovarian Cancer): A Multinational, Randomized, Open-label Phase 3 Study of MEK162 vs. Physician's Choice Chemotherapy in Patients with Recurrent or*: *2013-000277-72.* Array BioPharma Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000277-72, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

403. EU-Clinical Trials Register 0000. *TPL108392: An open-label, multi-centre rollover study to assess the safety and efficacy of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligibl*: *2008-000660-17.* GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000660-17, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

404. EU-Clinical Trials Register 0000. *Treatment optimization of newly diagnosed Ph/BCR-ABL positive patients with chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase with nilotinib vs. nilotinib plus interferon alpha induction and nilotini*: *2010-024262-22.* Friedrich-Schiller-Universität Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024262-22, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

405. EU-Clinical Trials Register 0000. *Treatment Protocol for young adults (18-45 years of age) with Acute Lymphoblastic Leukemia*: *2011-000908-18.* Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-

search/search?query=eudract_number:2011-000908-18, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

406. EU-Clinical Trials Register 0000. *UKALL14 - A randomized trial for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia*: *2009-012717-22.* University College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012717-22, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

407. EU-Clinical Trials Register 0000. *United Kingdom National Randomised Trial for Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukaemia and Lymphoma 2011*: *2010-020924-22.* University of Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020924-22, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

408. WHO ICTRP 2013. *A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multiple-Dose, Dose Escalation Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of NKTR-118 in Patients with Opioid-Induced Constipation (OIC)*: *2007-005421-30.* Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-005421-30-DE, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

409. WHO ICTRP 2015. *A Placebo-controlled Four Way Crossover Study to Asses the Effect of a Single Oral Dose of NKTR-118 on QTc Interval in Healthy Male Subjects*: *NCT01325415.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01325415, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A2.

410. WHO ICTRP 2015. *Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Study With Single Oral Administration of [14C] NKTR-118*: *NCT01348724.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01348724, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

411. WHO ICTRP 2015. *Assessing the Pharmacokinetics of NKTR-118 in Subjects With Renal Impairment Compared to That in Subjects With Normal Renal Function*: *NCT01372826.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01372826, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

412. WHO ICTRP 2015. *Assessment of Relative Bioavailability of NKTR-118 in Three Formulations in Healthy Subjects*: *NCT01365000.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01365000, abgerufen am:

16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

413. WHO ICTRP 2015. *Naloxegol and assessments of opioid induced bowel dysfunction*: *2015-000419-42.* Aalborg University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000419-42-DK, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

414. WHO ICTRP 2015. *Open Label, Healthy Volunteers, Bioequivalence Study With Naloxegol*: *NCT01623609.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01623609, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

415. WHO ICTRP 2015. *Open-label Study to Assess the Pharmacokinetics of NKTR-118 in Patients With Impaired Hepatic Function*: *NCT01392807.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01392807, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

416. WHO ICTRP 2015. *Single and Multiple Ascending Dose Study for NKTR-118 and Cross-over Study to Investigate the Effect of Food for NKTR-118 in Japanese Healthy Subjects*: *NCT01318655.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01318655, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

417. WHO ICTRP 2015. *Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effects of Diltiazem on the Pharmacokinetics of Naloxegol*: *NCT01594619.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01594619, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

418. WHO ICTRP 2015. *Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effects of Quinidine on the Pharmacokinetics of NKTR-118*: *NCT01533155.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01533155, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

419. WHO ICTRP 2015. *Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effects of Rifampin on the Pharmacokinetics of NKTR-118*: *NCT01533870.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01533870, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

420. WHO ICTRP 2015. *Study in Healthy Volunteers to Investigate the Effects of Ketoconazole on the Pharmacokinetics of NKTR-118*: *NCT01520896.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter:

http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01520896, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

421. WHO ICTRP 2017. *A 12-week Extension of the Phase III Study (D3820C00004) to Assess the Effect and Safety of NKTR-118 in Patients With Non-cancer-related Pain and Opioid-induced Constipation*: *NCT01395524.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01395524, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

422. WHO ICTRP 2017. *A Bioavailability Study With Alternate Methods of Administration of Naloxegol Tablets, and Solution*: *NCT02446171.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446171, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

423. WHO ICTRP 2017. *A Phase 2, Double-Blind, Multiple-Dose Escalation Study to Evaluate NKTR-118 (Oral PEG-Naloxol) in Patients With Opioid-Induced Constipation (OIC)*: *NCT00600119.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00600119, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

424. WHO ICTRP 2017. *Assessment of Efficacy and Safety in Patients With Non-cancer-related Pain and Opioid-induced Constipation*: *NCT01323790.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01323790, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

425. WHO ICTRP 2017. *Assessment of Efficacy and Safety in Relieving Opioid-induced Constipation in Patients With Cancer-related Pain*: *NCT01384292.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01384292, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

426. WHO ICTRP 2017. *Assessment of Efficacy and Safety in Patients With Non-cancer-related Pain and Opioid-induced Constipation*: *NCT01309841.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01309841, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

427. WHO ICTRP 2017. *Effect of Naloxegol on Gastric, Small Bowel, and Colonic Transit in Healthy Subjects*: *NCT02737059.* Michael Camilleri (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02737059, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

428. WHO ICTRP 2017. *Movantik for Opioid-Related Esophageal Disorders*: *NCT02998606.* Temple University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998606, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

429. WHO ICTRP 2017. *The Effect of Naloxegol on Refractory Constipation in the Intensive Care Unit*: *NCT02705378.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705378, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

430. WHO ICTRP 2018. *Naloxegol for the Prevention of Constipation in Postoperative Spinal Surgery Patients*: *NCT02946580.* Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02946580, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

431. WHO ICTRP 2018. *Study in which the effects of codein and Naloxegol (antidote) on colonic motoric contractions are evaluated*: *2018-000013-20.* KU Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000013-20-BE, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

432. WHO ICTRP 2018. *To Evaluate Patient Preference of Movantik and Polyethylene Glycol 3350 for Opioid Induced Constipation*: *NCT03060512.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03060512, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

433. WHO ICTRP 2018. *Tolerability, Safety, and Feasibility of Naloxegol in Patients With Cancer and OIC (Opioid Induced Constipation)*: *NCT02839889.* Hospice of Henderson County, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02839889, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

434. WHO ICTRP 2019. *Evaluation of the Quality of Life of Patients With Opioid-induced Constipation Under Treatment With Naloxegol*: *NCT04173858.* Kyowa Kirin Farmacéutica S.L.U. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04173858, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A5.

435. WHO ICTRP 2019. *Methylnaltrexone vs Naloxegol in the Treatment of Opioid-Induced Constipation*: *NCT03523520.* University of Missouri-Columbia (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523520, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A3.

436. WHO ICTRP 2019. *Naloxegol Drug Utilization PASS*: *NCT02813148.* Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02813148, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A5.

437. WHO ICTRP 2019. *Naloxegol for Opioid-Related Gastroparesis*: *NCT03036891.* Temple University (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03036891, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

438. WHO ICTRP 2019. *Naloxegol Health Outcome Post Authorisation Safety Study*: *NCT02813369.* Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02813369, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A9.

439. WHO ICTRP 2019. *Naloxegol to Prevent Lower Gastrointestinal Paralysis in Critically Ill Adults Administered Opioids*: *NCT02977286.* Tufts Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977286, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

440. WHO ICTRP 2019. *Open-label study to assess the PK and safety of naloxegol in paediatric patients receiving opioids*: *2013-003935-32.* Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003935-32-GB, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

441. WHO ICTRP 2019. *Real World Observational Study of Naloxegol for Patients With Cancer Pain Diagnosed With OIC*: *NCT03638440.* Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03638440, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A5.

442. WHO ICTRP 2019. *Risk of Major Adverse Cardiovascular Events for Naldemedine and Other Medications for Opioid Induced Constipation in Adults With Chronic Non-Cancer Pain*: *NCT03720613.* BioDelivery Sciences International (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720613, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A9.

443. WHO ICTRP 2020. *Ancillary Effects of Oral Naloxegol (Movantik)*: *NCT03235739.* The Cleveland Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235739, abgerufen am:

16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

444. WHO ICTRP 2020. *Evaluation of Naloxegol in the Prevention of POI After Cystectomy*: *NCT04219046.* Institut Paoli-Calmettes (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04219046, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

445. WHO ICTRP 2020. *Naloxegol and Opioid-induced Constipation*: *NCT03316859.* Angela N Fellner PhD CCRP (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03316859, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

446. WHO ICTRP 2020. *Naloxegol in Cancer Opioid-Induced Constipation*: *NCT02745353.* Joseph Ma (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02745353, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A6.

447. WHO ICTRP 2020. *Naloxegol in Treating Patients With Stage IIIB-IV Non-small Cell Lung Cancer*: *NCT03087708.* Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03087708, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A1.

448. WHO ICTRP 2020. *Naloxegol US PMR CV Safety*: *NCT02813356.* AstraZeneca (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02813356, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A5.

449. WHO ICTRP 2020. *Study on Quality of Life in Advanced Cancer Patients With Opioid-induced Constipation Treated With Naloxegol*: *NCT04294550.* Fondazione ANT Italia ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294550, abgerufen am: 16.03.2020.
Ausschlussgrund: A5.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 1326V9235 (COMPOSE 3)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Das primäre Ziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit des oral verabreichten peripher wirkenden μ-Opioid-Rezeptorantagonisten (PAMORA) Naldemedin bei Patienten mit nichttumor-bedingtem chronischem Schmerz, die seit ≥ 1 Monat mit einer stabilen Opioidtherapie behandelt werden und in Folge dessen unter einer Opioid-induzierten Obstipation (Opioid-induced Constipation, OIC) leiden. Sekundäres Ziel: Beurteilung der Effekte von Naldemedin auf Lebensqualität, allgemeine Patientenzufriedenheit, Opioidentzugssymptome, Schmerzintensität, OIC Symptome und Laxantieneinnahme. Exploratorisches Ziel: Bewertung eines potenziellen Einflusses von Naldemedin auf den Testosteronspiegel von männlichen Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die vorliegende Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign bei Patienten mit OIC als Folge einer Opioidtherapie von nichttumorbedingtem chronischem Schmerz. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 (Naldemedin vs. Placebo). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der durchschnittlichen Opioid-Tagesdosis (30-100 mg vs. >100 mg) Die Studie bestand aus drei Teilen: einer 14 bis 28-tägigen Screeningperiode, einem 52-wöchigen Behandlungszeitraum und einem 14-tägigen Follow-up-Zeitraum.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es liegen drei relevante Änderungen des Studienprotokolls (09. Juli 2013) vor: Änderung 1 (07. Oktober 2013): • Ein Schwangerschaftstest wurde bei allen gebärfähigen Patientinnen vor Vergabe der initialen Dosis bei Visite 2 (Tag 1) durchgeführt • Anleitungen zur Sammlung von Daten bezüglich der Laxantieneinnahme während der Behandlungsphase im Studienzentrum sowie zur entsprechenden Dokumentation im Prüfbogen (Case Report Form, CRF) wurden hinzugefügt • Weitere Anleitungen zur täglichen elektronischen Dokumentation aller eingenommener opioider

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schmerzmittel in das elektronische Tagebuch während der Screeningperiode und in den ersten zwei Wochen der Behandlungsphase • Anweisungen zur Dokumentation der Opioidtherapie im Prüfbogen über die gesamte Studiendauer • Eine Liste verbotener Medikamente (inklusive Opioidantagonisten, Partialagonisten oder gemischte Opioidagonisten / -antagonisten), die zu keinem Zeitpunkt der Studie eingenommen werden durften, wurde hinzugefügt; die Durchführung der Safety-Datenanalyse bei Visite 8 (Woche 24) von Seiten des Data Safety Monitoring Boards (DSMB) wurde spezifiziert Änderung 2 (16. Juni 2014): • Ergänzung der Einschlusskriterien: Patienten dürfen während der Qualifizierungsphase von 14 aufeinanderfolgenden Tagen innerhalb der 28-tägigen Screeningperiode nicht mehr als insgesamt vier spontane Darmentleerungen (Spontaneous Bowel Movements, SBM) sowie nicht mehr als drei in einer bestimmten Woche während der Qualifizierungsphase haben (basierend auf den Einträgen des elektronischen Tagebuchs [Electronic Diary, eDiary]) • Ergänzung der Einschlusskriterien: die Einnahme von Laxantien während der Screeningperiode wurde den Patienten erlaubt • Klarstellung, dass Tramadol und Tapentadol weder für die Kalkulation des Einschlusskriteriums #3, der stabilen Opioidtherapie bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von ≥ 30 mg (Äquivalenzdosis von oralem Morphinsulfat), noch zur Stratifizierung nach der durchschnittlichen Tagesdosis von 30 bis 100 mg vs. > 100 mg (Äquivalenzdosis von oralem Morphinsulfat) genutzt wird. Die Verwendung von Tramadol und Tapentadol wurde während der Studie erlaubt, jedoch nur in Kombination mit weiteren Opioidagonisten • Anpassung einer Zwischenüberschrift, aus der hervorgeht, dass die Änderung der Häufigkeit von Darmentleerungen (Bowel Movements, BM) gegenüber Baseline zu ausgewählten Zeitpunkten während der Behandlungsphase als Wirksamkeits-endpunkt bewertet wird. Die Patienten wurden angewiesen, ihre BM während der 52-wöchigen Behandlungsphase zu beobachten und in ihrem (nicht-elektronischen) Bowel Habits Paper Tagebuch zu dokumentieren. Des Weiteren sollten Patienten während der Behandlungsphase ihre BM Daten eine Woche vor jeder vorgegebenen Studienvisite in ihr Tagebuch eintragen (das Bowel

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Habits Paper Tagebuch sollte während Woche 11, 23, 35 und 51 ausgefüllt werden, was jeweils der Woche vor Visite 6, 8, 10 und 13 entspricht). Anpassung 3 (26. Februar 2015): • Der Wortlaut des primären Ziels der Studie wurde geändert in „Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Naldemedin bei Patienten mit nichttumorbedingtem chronischem Schmerz, die einer stabilen Opioidtherapie für ≥ 1 Monat unterliegen und eine Opioid-induzierte Obstipation aufweisen“ • Die Fallzahl wurde wie folgt geändert: „Etwa 1200 Patienten werden in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 randomisiert und erhalten während der 52-wöchigen Behandlungsphase doppelblind täglich eine einzelne Tablette bestehend aus 200 µg Naldemedin respektive Placebo (mit jeweils 600 Patienten pro Gruppe)“. Diese Änderung wurde in Rücksprache mit der US Food and Drug Administration (FDA) und in Übereinstimmung mit der International Conference on Harmonisation (ICH) Guidance E1 („The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended für Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions”) vorgenommen. Es ist geplant, pro Behandlungsarm mindestens 300 – 600 Patienten für 6 Monate und 100 Patienten für 1 Jahr zu behandeln. • Folgender Text wurde bezüglich des Studiendesigns und -plans hinzugefügt: o “Daten der Behandlungsphase werden für Analysezwecke in einen *Core Period* Datensatz bzw. *Supplementary Period* Datensatz (Kern- bzw. Zusatzdatensatz) aufgeteilt. Der Kerndatensatz umfasst alle Patienten, die mindestens 24 Wochen behandelt wurden (d.h. mindestens bis einschließlich Visite 8, Woche 24). Ein Teil dieser Patienten wird länger als 24 Wochen behandelt worden sein (bis zu 12 Monate). Der Zusatzdatensatz beinhaltet alle restlichen Daten (wie beispielsweise unvollständige Studienvisiten zum Zeitpunkt der Beendigung der Datendokumentation für den Kerndatensatz). o Die Aufteilung der Behandlungsphase in Kern- und Zusatzdatensatz hat keinen Einfluss auf die Studiendurchführung und -teilnehmer. Studienvisiten und vorgesehene Studienereignisse werden wie geplant durchgeführt.“ • Die Beschreibung der Verblindung wurde wie folgt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		geändert: „Alle Patienten, der Prüfarzt, das Studienteam und die Datenanalysten bleiben bis zum Datenbankschluss bezüglich der zum Zeitpunkt der Randomisierung zugewiesenen Behandlung verblindet. Die Zuweisung der Behandlung mit der Prüfsubstanz erfolgt verdeckt durch die Nutzung einer identischen Verpackung, Beschriftung / Kennzeichnung, Dosieranleitung, Farbe, eines identischen Aussehens, Geschmacks und Geruchs. • Folgender Text wurde hinzugefügt: „Entblindung: im Anschluss an den Datenbankschluss für den Kerndatensatz wird der Sponsor für Randomisierungscodes entblindet. Die Verblindung aller Patienten, des Prüfarztes und des Studienteams wird beibehalten.“ • „(Wirksamkeits-) Bewertung“ wurde geändert in „Sekundäre (Wirksamkeits-) Bewertung“ • Der Abschnitt „Frühzeitiger Studienabbruch“ wurde geändert, um zu präzisieren, dass für Patienten, die die Studie frühzeitig beendet haben, ebenfalls eine Follow-up-Visite (Visite 14) zwei Wochen nach Erhalt der letzten Dosis der Prüfsubstanz vorgesehen ist. • Folgende Formulierung wurde im Abschnitt Statistische Methoden bezüglich allgemeiner Überlegungen hinzugefügt: „Der Kerndatensatz umfasst alle Patienten, die mindestens 24 Wochen behandelt wurden (d.h. mindestens bis einschließlich Visite 8, Woche 24). Ein Teil dieser Patienten wird länger als 24 Wochen behandelt worden sein. Der Kerndatensatz wird als vollständiger und eigenständiger Datensatz betrachtet, der für globale Registrierungszwecke genutzt wird. Der Zusatzdatensatz beinhaltet alle restlichen Daten (d.h. unvollständige Studienvisiten zum Zeitpunkt der Beendigung der Datendokumentation für den Kerndatensatz). Eine Kombination beider Datensätze wird ebenfalls für statistische Analysezwecke erstellt.“ • Die Beschreibung des primären Endpunktes wurde geändert von der Anzahl schwerer kardialer Komplikationen (Major Adverse Cardiac Event, MACE) während der 52-wöchigen Behandlungsphase in „Sicherheit: die Inzidenz von unter der Therapie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE), schwerwiegenden TEAE (serious TEAEs) und unerwünschten Ereignissen (UE), die zu einem Therapieabbruch führen. UE werden klassifiziert anhand der System Organ Class (SOC) und dem *Preferred Term* (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.0. Für Safety-Analysen werden TEAE betrachtet. Ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		TEAE wird definiert als ein UE, das zwischen Tag 1 bis Tag 14 nach der letzten Dosisvergabe aufritt.“ • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden dem Protokoll hinzugefügt: o „MACE: die Anzahl und der Anteil der Patienten mit MACE werden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. MACE Inzidenzraten werden ebenfalls dargestellt. Diese Ereignisse werden stratifiziert nach Opioiddosis und Behandlung zusammengefasst. MACEs wurden definiert als kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall. o Beurteilung des Opioidentzugs: die Identifikation möglicher Opioidentzugssymptome erfolgt anhand unterschiedlicher Quellen: UE Bezeichnungen (z.B. DSM-V Kriterien und SMQ Bezeichnungen), der Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS), der Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) und Beurteilung der Schmerzintensität (mittels der 11-Punkte Numerische Rating Skala [Numeric Pain Rating Scale, NRS] und Opioiddosis). Die Anzahl und der Anteil der Patienten mit möglichen Opioidentzugssymptomen auf Grundlage der UE Bezeichnungen wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Für kontinuierliche Variablen, wie beispielsweise die COWS, werden für jeden Erhebungszeitpunkt zusammenfassende Statistiken für den Scorewert und für die Änderung des Scorewertes gegenüber dem Ausgangswert dargestellt.“
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien**: • Patienten im Alter von ≥ 18 bis ≤ 80 Jahren zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme • Patienten mit nichttumorbedingtem chronischem Schmerz seit ≥ 3 Monaten und einer Opioid-induzierten Obstipation • Patienten mit einer stabilen Opioidtherapie bestehend aus einer durchschnittlichen Tagesdosis (total daily dose, TDD) von ≥ 30 mg (Äquivalenzdosis von oralem Morphinsulfat) seit mindestens einem Monat vor dem Screening • Patienten mussten auf Grundlage eines eDiarys, welches an 14 konsekutiven Tagen (Qualifizierungsphase) im Rahmen der 28-tägigen Screeningperiode auszufüllen war, folgende

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kriterien erfüllen: nicht mehr als insgesamt vier SBM während der gesamten Qualifizierungsphase sowie zusätzlich nicht mehr als drei SBM innerhalb einer beliebigen Woche während der Qualifizierungsphase • Patienten konnten zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung auf einer routinemäßigen Laxantienbehandlung sein oder nicht (diejenigen Patienten, die eine entsprechende Therapie zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung erhielten, mussten Laxantien mindestens einmal wöchentlich einnehmen) • Männer waren entweder 6 Monate vor dem Screening steril (z.B. Vasektomie) oder hatten sich bereit erklärt, eine zugelassene Methode der Empfängnisverhütung nach länderspezifischen Vorgaben zu verwenden (Verwendung eines Kondoms mit Spermiziden zu Beginn der Screeninguntersuchung bis Tag 28 nach der letzten Dosis) • Weibliche Patientinnen durften nicht-schwanger, nicht-stillend und entweder postmenopausal (definiert als eingestellte reguläre Menstruationsblutung für mindestens ein Jahr ab einem Alter von ≥ 50 Jahren oder zwei Jahre in einem Alter von < 50 Jahren auf Grundlage des Spiegels des Follikelstimulierenden Hormons [FSH]) oder chirurgisch sterilisiert sein (anhand einer Hysterektomie oder bilateralen Ovariektomie) oder mussten ihr Einverständnis zur Nutzung folgender hocheffizienter Verhütungsmethoden (mit Fehlerraten von < 1% pro Jahr) mit Beginn der Screeningvisite bis Tag 28 nach der letzten Dosisvergabe erteilen: i. Hormonimplantate, Injektionen, kombinierte orale Kontrazeptiva ii. Intrauterine Kontrazeption iii. Barrieremethode der Kontrazeption (Kondom oder okklusiver Verschluss [Diaphragma oder zervikaler Verschluss] mit spermizidalem Schaum / Gel / Film / Creme / Zäpfchen oder Kondom in Kombination mit einer Tubenligatur) • Sexuell nicht aktive Patienten müssen eingewilligt haben, eine der oben genannten Verhütungsmethoden anzuwenden, falls sie während der Studienteilnahme sexuell aktiv werden • Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest durch Serum bei der Screeninguntersuchung und einen negativen Schwangerschaftstest durch Urin bei Visite 2 (Tag 1) vor der Dosisvergabe vorweisen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Fähigkeit und Bereitschaft zur Unterzeichnung einer schriftlichen Einverständniserklärung vor der Screeningphase und Einhaltung aller erforderlichen Studienvisiten und -abläufe **Ausschlusskriterien**: • Nachweis signifikanter struktureller Veränderungen des Gastrointestinaltraktes: i. Vorgeschichte von Darmobstruktionen oder -verengungen ii. Vorgeschichte von Darmoperationen (z.B. Darmresektion oder bariatrische Chirurgie) • Nachweis aktueller Erkrankungen, die den Darmtransit beeinflussen, wie beispielsweise Ileus, unkontrollierte Hypothyreose, Reizdarmsyndrom, entzündliche Darmerkrankungen (wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn und Divertikulitis), Stuhlinkontinenz • Vorgeschichte von Beckenstörungen, die eine Obstipation verursachen können • Operationen (mit Ausnahme kleinerer Eingriffe) innerhalb von 60 Tagen vor dem Screening oder eine geplante Operation während der Studienbehandlung, die Schmerzen oder die Darmfunktion beeinflusst oder eine komplette Studiendurchführung ausschließt • Vorgeschichte einer chronischen Obstipation vor Beginn einer Schmerztherapie oder andere potenzielle nicht-opioide Ursachen für Darmdysfunktionen, die eine Obstipation stark fördern können (wie beispielsweise eine mechanische gastrointestinale Obstruktion) • Eine schwere Obstipation, die nicht angemessen behandelt wurde und somit ein unmittelbares Risiko besteht, dass der Patient schwerwiegende Komplikationen in Folge der Obstipation entwickelt. Hier sind auch Patienten inbegriffen, die keine BM (mit oder ohne Laxantieneinnahme) für sieben aufeinanderfolgende Tage vor und während der Screeningphase dokumentiert haben • Patienten, die noch nie Laxantien zur Behandlung von OIC eingenommen haben • Vorgeschichte einer aktiven Tumorbehandlung innerhalb der letzten zwei Jahre (mit Ausnahme von erfolgreich resezierten Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen oder die Einnahme von Tamoxifen [Nolvadex®] und Raloxifene [Evista®] zur Brustkrebsvorsorge) • Signifikante abnorme Laborbefunde während des Screenings: i. > 2-fache Überschreitung der oberen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Grenze des Normalwertes der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) ii. > 1,5-fache Überschreitung der oberen Grenze des Normalwertes des Gesamtbilirubins iii. > 1,5-fache Überschreitung der oberen Grenze des Normalwertes des Serumkreatininspiegels • Patienten mit einer bedeutsamen medizinischen Komorbidität in dem Ausmaß, dass eine Studienteilnahme nicht im Interesse des Patienten liegen oder die Studiendurchführung bzw. -konformität beeinträchtigt werden könnten. Komorbiditäten umfassen kardiovaskuläre, respiratorische, hepatische, renale Veränderungen, endokrine Störungen oder eine Vorgeschichte mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) • Patienten mit einem signifikant erhöhten kardiovaskulären Risiko, wie beispielsweise einer vorhandenen oder potenziell vorhandenen instabilen koronaren Herzkrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall, oder einer transitorischen ischämischen Attacke innerhalb von drei Monaten vor dem Screening • Medizinische oder psychiatrische Beeinträchtigungen, die aus Sicht des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten kompromittieren, das Studienprotokoll zu verstehen und zu befolgen oder eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme abzugeben • Serologischer Nachweis des Hepatitis B Oberflächenantigens (HBsAg), Hepatitis C Viruses (HVC) oder aktiven Hepatitis A Viruses (HAV) • Aktuelle Einnahme von laut Studienprotokoll verbotenen Medikamenten inklusive Opioidantagonisten, Partialagonisten oder gemischten Opioidagonisten / -antagonisten • Nutzung illegaler Drogen innerhalb der letzten zwei Jahre, dokumentierter Missbrauch verschreibungspflichtiger Medikamente oder ein positiver Urin-Drogentest (es sei denn, die getestete Drogensubstanz wurde ärztlich verschrieben) • Allergische Reaktionen gegenüber Opioiden oder eine bekannte bzw. mögliche Überempfindlichkeit gegenüber Naltrexonhydrochlorid, Methylnaltrexon (MNTX), Naloxonhydrochlorid, Alvimopan oder weiteren Opioidantagonisten • Behandlung mit einer Prüfsubstanz innerhalb der letzten zwei Monate vor der Screeningvisite • Vorherige Teilnahme an Naldemedin-Studien

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>4b</td><td>Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung</td><td><u>Studienorganisation</u>:
Sponsor der Studie ist Shionogi Inc.

<u>Studiendurchführung</u>:
Die Studie wurde weltweit in 195 Studienzentren in Nordamerika, Europa, Afrika / Asien-Pazifik durchgeführt.</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Interventionen
Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</td><td>Die Studienmedikation war Naldemedin 200 µg bzw. ein entsprechendes Placebo.

Zur Wahrung des Doppelblindcharakters unterschieden sich Filmtabletten mit aktivem Wirkstoff (Naldemedin 200 µg) und Placebo nicht in Verpackung, Größe, Form und Geruch.

Unabhängig von ihrer Randomisierung nahmen alle Patienten über einen Zeitraum von 52 Wochen täglich eine Dosis (eine Tablette) der Studienmedikation zu ihrer bevorzugten Tageszeit wahlweise zu einer Mahlzeit ein.

Die Anwendung von Notfallmedikation war möglich, falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen. Als Notfall-Laxans sollte eine Laxans verwendet werden, die über das reguläre Laxantienschema des Patienten hinausging (wie z.B. Kochsalzeinlauf, Fleets®-Einlauf)</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien</td><td></td></tr>
<tr><td>6a</td><td>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</td><td>Folgende Erhebungszeitpunkte waren im Prüfplan definiert:

<table>
<tr><th>Visite</th><th>Zeitpunkt</th></tr>
<tr><td>1</td><td>Screening (14 bis 28 Tage vor Randomisierung; eine Qualifizierungsphase bestehend aus 14 konsekutiven Tagen innerhalb der Screeningperiode diente als Baseline)</td></tr>
<tr><td>2</td><td>Tag 1 (innerhalb von sieben Tagen nach Feststellung zur Eignung der Studienteilnahme; Randomisierung und Vergabe der Initialdosis der Prüfsubstanz)</td></tr>
<tr><td>3</td><td>Woche 1 ± drei Tage</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Woche 2 ± drei Tage</td></tr>
<tr><td>5</td><td>Woche 6 ± drei Tage</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Woche 12 ± drei Tage</td></tr>
<tr><td>7</td><td>Woche 18 ± sieben Tage (als Telefonkontakt)</td></tr>
<tr><td>8</td><td>Woche 24 ± sieben Tage</td></tr>
<tr><td>9</td><td>Woche 30 ± sieben Tage (als</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

	Telefonkontakt)
10	Woche 36 ± sieben Tage
11	Woche 42 ± sieben Tage (als Telefonkontakt)
12	Woche 48 ± sieben Tage
13	Woche 52 ± sieben Tage
14	Woche 54 ± sieben Tage (14-tägige Nachbeobachtungsphase)

Primärer Sicherheits-Endpunkt:

- Beurteilung von TEAE

Sekundäre Sicherheits-Endpunkte:

- Inzidenz von TEAE, schwerwiegenden TEAE und TEAE, die zum Therapieabbruch führen

Weitere sekundäre Sicherheits-Endpunkte:

- Klinische Laboruntersuchungen, körperliche Untersuchungen, Vitalparameter und Elektrokardiogramme (EKG).
- MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall, wurden ebenfalls beurteilt. Bekannte oder potenzielle kardiovaskuläre Ereignisse wurden identifiziert und ihre entsprechende Dokumentation zur Beurteilung an ein externes unabhängiges Entscheidungskomitee übermittelt. Dieses bestand aus erfahrenen Kardiologen und wurde mit dem Ziel etabliert, bei Bedarf verblindet medizinische Gutachten zur Verfügung zu stellen sowie derartige Ereignisse zu beurteilen, um potenzielle MACE zu identifizieren.
- Beurteilung der Opioidentzugssymptome anhand der COWS und SOWS
- Opioiddosis
- 11-Punkte NRS zur Bewertung der Schmerzintensität

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:

- Änderung in der Häufigkeit der BM von der Baseline zu selektierten Erhebungszeitpunkten innerhalb der Behandlungsphase
- Änderung in der Gesamtpunktzahl im Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM) zu jeder Visite jeweils gegenüber dem Ausgangswert
- Änderung in der Gesamtpunktzahl im Patient Assessment of Constipation – Quality of Life

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(PAC-QOL) zu jeder Visite jeweils gegenüber dem Ausgangswert • Häufigkeit und Verteilung der Scorewerte zur allgemeinen Patientenzufriedenheit pro Behandlungsgruppe • Anzahl der Patienten mit Laxantieneinnahme **Exploratorische Endpunkte:** • Änderungen im gesamten Serumtestosteronspiegel und im freien Testosteronanteil bei männlichen Patienten **Optimierung der Ergebnisqualität:** • Einweisung der Prüfärzte in die Studienanforderungen im Hinblick auf die Qualität der erhobenen Daten während eines Prüfertreffens in Phoenix, Arizona (USA), Madrid (Spanien) und Prag (Tschechische Republik) • Regelmäßiges on-site Monitoring in beteiligten Studienzentren • Audits zur Qualitätssicherung in 30 Studienzentren durch Shionogi • Elektronische Prüfbögen (Electronic Case Report Forms, eCRFs) wurden computergeneriert durch Medpace und regelmäßig überprüft zur Vermeidung von fehlerhaften Dateneintragungen und Gewährleistung der Datenintegrität • UE, Anamnese, physische Untersuchungsergebnisse und Begleitmedikationen wurden durch einen Verschlüsselungsexperten kodiert und vor Entblindung der Studie durch einen medizinischen Monitor überprüft. Die Kodierung der UE und der Anamnese erfolgte über das Organklassensystems SOC und den bevorzugten MedDRA Bezeichnungen (PT). Begleitmedikationen wurden mithilfe der Anatomisch Therapeutischen Chemischen (ATC) Klassifizierung und der PT mithilfe des „Drug dictionary“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) kodiert • Zur Gewährleistung einheitlicher Standardisierungsmethoden und Qualitätssicherungsmaßnahmen wurden alle studienrelevanten Laboruntersuchungen durch ein Zentrallabor durchgeführt
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	• Änderung der Häufigkeit der BM von der Baseline zu selektierten Erhebungszeitpunkten während der Behandlungsphase wurde als ein Wirksamkeitsendpunkt bewertet (siehe Punkt 3b) • Wortlaut des primären Ziels der Studie wurde geändert in „Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Naldemedin bei Patienten mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		nichttumorbedingtem chronischem Schmerz, die einer stabilen Opioidtherapie für ≥ 1 Monat unterliegen und eine Opioid-induzierte Obstipation aufweisen“ (siehe Punkt 3b)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine formale Fallzahlschätzung durchgeführt. Eine Fallzahl von etwa 1200 Patienten, ca. 600 pro Behandlungsarm, war für die Randomisierung vorgesehen. Die antizipierte Zahl sowie die Ermittlung der entsprechenden Behandlungsdauer erfolgte auf Grundlage und in Übereinstimmung mit den ICH E1 Guidelines. Demnach wurde angenommen, dass eine Behandlung von mindestens sechs Monaten für 300 Patienten sowie ein Jahr für 100 Patienten ausreichend Power hat.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gemäß dem Statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) wurde keine Interimsanalyse geplant und durchgeführt. Zu Analysezwecken wurden die Daten des Behandlungszeitraums in einen Kerndatensatz und einen Zusatzdatensatz unterteilt. Der Kerndatensatz enthielt Daten für alle Probanden bis zum Stichtag 24. Juni 2015. Daten des Kernzeitraums wurden in einem separaten Studienbericht zusammengefasst und für die US Zulassung verwendet. Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch waren: • Studienabbruch gemäß Patientenwunsch • Schwerwiegende oder nicht zu tolerierende unerwünschte Ereignisse, die als mit der Prüfsubstanz im Zusammenhang stehend eingestuft werden oder wenn der Prüfarzt der Meinung ist, dass der betroffene Patient aufgrund von Sicherheitsgründen ausgeschlossen werden sollte • Abnorme Leberfunktionswerte (Überschreitung der Normalwerte der ALT oder AST) • Lost-to-follow-up • Schwangerschaft • Jede Protokollabweichung, die zu einem signifikanten Risiko für die Sicherheit des Patienten führen würde • Entblindung
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierungslisten wurden anhand eines computerbasierten Zufallsgenerators erstellt.
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Naldemedin vs. Placebo) stratifiziert nach durchschnittlicher Opioid-Tagesdosis (gemäß Dokumentation durch den Patienten) während der 14-tägigen Qualifizierungsphase

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• 30 bis 100 mg äquivalent dem oralen Morphinsulfat (durchschnittliche Tagesdosis) • > 100 mg äquivalent dem oralen Morphinsulfat (durchschnittliche Tagesdosis)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung der Patienten in eine der beiden Behandlungsgruppen (im Verhältnis 1:1) erfolgte an Tag 1 (Visite 2) über ein *Interactive Web or Voice Response System* (IxRS). Alle Patienten, Prüfärzte, das Studienteam und Datenanalysten wurden für die zugewiesene Behandlung verblindet vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Schließung der Datenbank. Die Prüfsubstanz, bestehend aus dem aktiven Wirkstoff, war in Verpackung, Aussehen und Geruch identisch mit dem entsprechenden Placebo. Um eine Geheimhaltung der Patientenzuteilung gewährleisten zu können, wurden Randomisierungslisten bis zur Entblindung unzugänglich gemacht. Hiervon ausgenommen wurden Mitarbeiter, die für die Verteilung der Prüfsubstanz verantwortlich waren, klinische Koordinatoren und Mitarbeiter des IxRS sowie Statistiker des DSMB. Das Sicherheitspersonal nutzte das IxRS zur Entblindung, um Verdachtsfälle von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen (suspected unexpected serious adverse reactions, SUSARs) zu melden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierungsnummern wurden durch das IxRS zugeteilt; diese erlaubten die Identifikation aller Patienten in allen involvierten Datensystemen. Randomisierungsnummern wurden einmalig verwendet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Verblindung von Patienten, Prüfärzten und Studienpersonal der Prüfzentren war gewährleistet: • Aussehen und Verpackung der Prüfsubstanz und der entsprechenden Placebomedikation waren identisch • Eine Entblindung in Notfällen wurde über das IxRS ermöglicht • Die Prüfsubstanz wurde in Fläschchen bestehend aus 36 Tabletten zur Verfügung gestellt. Jedes Fläschchen hatte ein Etikett, dem die Randomisierungsnummer, die Anzahl der Tabletten, Vorsichtsmaßnahmen sowie Angaben zur Aufbewahrung zu entnehmen waren • Im Anschluss an die Schließung der Datenbank für den Kerndatensatz wurde der Sponsor für Randomisierungsnummern entblindet

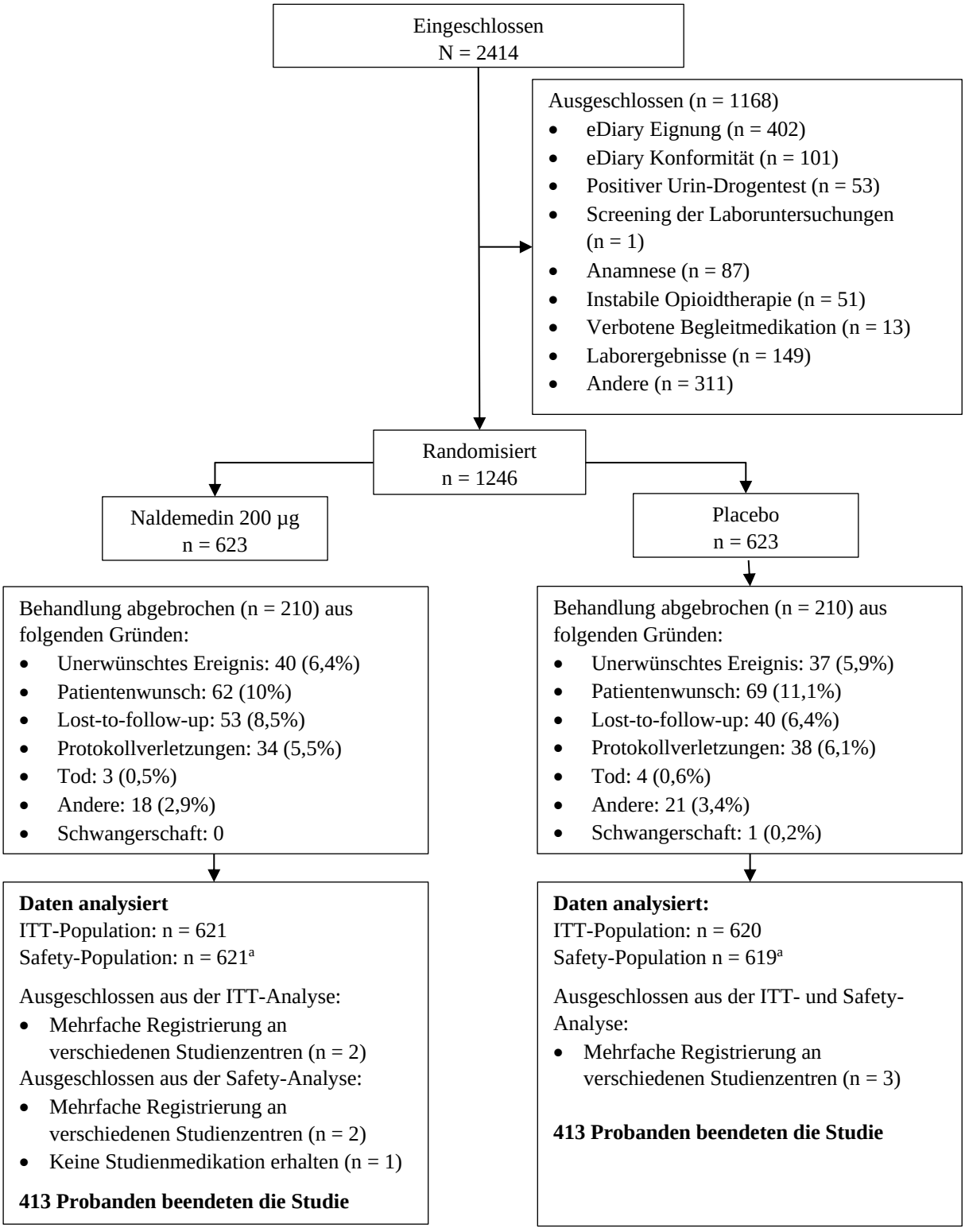
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Naldemedin und Placebo wurden als identisch aussehende Filmtabletten verabreicht, die auch in identischen Verpackungen zur Verfügung gestellt wurden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analyse der Wirksamkeitsendpunkte:** Alle Wirksamkeitsanalysen wurden basierend auf der Intention-to-treat (ITT) Population durchgeführt, die alle randomisierten Patienten umfasste. Patienten wurden auf Grundlage der zugeteilten Behandlung analysiert, unabhängig von der Behandlung, die sie tatsächlich erhalten haben. Das Signifikanzniveau für die Testung der Wirksamkeits-endpunkte wurde auf $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) festgelegt. Die mittleren Änderungen in den Wirksamkeitsendpunkten gegenüber dem Baseline-Wert zu jeder ausgewählten Visite wurden zwischen Naldemedin und Placebo mit dem gemischten Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) verglichen, welche die Opioiddosis-Strata als Kovariable und die Behandlungsgruppe, Erhebungszeitpunkt bzw. Visite und Interaktion zwischen Erhebungszeitpunkt und Behandlungsgruppe als feste Effekte beinhaltete. Die Kovarianz-Matrix zwischen den Erhebungszeitpunkten wurde als unstrukturiert angenommen. Die Freiheitsgrade wurden mittels der Kenward-Roger-Methode geschätzt. Least Square-Mean (Methode der kleinsten Quadrate, LS-Mean) (mit zugehörigem Standardfehler) der Änderungen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten wurden für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Die zusammenfassende Statistik der exploratorischen Wirksamkeitsvariablen (Änderung des Serumtestosteron-spiegels sowie des freien Testosteronanteils) wurde pro Behandlungsgruppe berechnet. **Analyse der Sicherheits-Endpunkte:** Alle Safety-Analysen wurden basierend auf der Safety-Population durchgeführt, die alle randomisierten Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Prüfsubstanz erhalten haben. Patienten wurden für die Analyse der Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich erhielten. TEAE wurden definiert als UE mit einem Start- / Eintritts-datum im Anschluss an die Vergabe der Initialdosis bis zu 14 Tage nach der finalen Dosis der Studienmedikation. Die Anzahl der TEAE und Patienten, die ein TEAE erfahren haben, wurden erfasst und der Inzidenzanteil der TEAE wurde pro Behandlungsgruppe berechnet. Es wurde der Unterschied im Inzidenzanteil zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 95%-Konfidenz-intervall berechnet. Diese Analyse wurde ebenfalls für aufgetretene Todesfälle, schwerwiegende TEAE, behandlungsbezogene TEAE (Adverse Drug Reactions, ADR), TEAE, die zu einem Therapieabbruch führen, schwerwiegende ADR (SADR) und schwerwiegende

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		TEAE, die zum Therapieabbruch führen, durchgeführt. Die Anzahl der Patienten mit TEAE und der zugehörige Inzidenzanteil sowie schwerwiegende TEAE, ADR und TEAE, die zu einem Therapieabbruch führen, wurden nach MedDRA SOC, PT und Behandlungsgruppe zusammengefasst. Der Unterschied im Inzidenzanteil zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall wurden berechnet. Inzidenzen von: • TEAE in Bezug auf Abdominalschmerzen (inklusive PT: Abdominalschmerz, Schmerzen im unteren und oberen Abdomen sowie Abdominalbeschwerden), • TEAE, die an das kardiovaskuläre Entscheidungskomitee zur Einstufung als MACE weitergeleitet wurden, • TEAE, die als MACE bewertet wurden und • TEAE durch Opioidentzug wurden nach SOC, PT und Behandlungsgruppe zusammengefasst. TEAE und ADR wurden nach Schweregrad und Art des UE pro Behandlungsgruppen zusammengefasst. Änderungen in den Safety-Laborparametern, Vitalwerten, körperlichen Untersuchungsergebnissen und EKG gegenüber dem jeweiligen Baseline-Wert zu jeder vorgesehenen Visite wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Zusammenfassende Statistiken und Änderungen gegenüber dem Baseline-Wert zu jeder vorgesehenen Visite wurden pro Behandlungsgruppe auch für den COWS- und SOWS-Score, die wöchentliche Opioiddosis und den NRS-Score berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Obwohl die Randomisierung nicht nach Laxantieneinnahme (stabile vs. nicht stabile Laxantientherapie) stratifiziert wurde, wurden Subgruppenanalysen nach Laxantieneinnahme für folgende Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt, mit dem Ziel, die Naldemedin- und Placebomedikation in Patienten mit und ohne stabiler Laxantientherapie zu vergleichen: • Änderung der Häufigkeit von BM pro Woche • Änderung der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl für PAC-SYM • Änderung der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl für jede Domäne des PAC-SYM • Änderung der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl des PAC-QOL • Änderung der durchschnittlichen Gesamtpunktzahl für jede Domäne des PAC-QOL
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Abbildung 4-18 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Naldemedin: n = 623 Placebo: n = 623 b) Naldemedin: n = 622 (99,8%) Placebo: n = 623 (100%) c) Naldemedin: n = 621 (99,7%) Placebo: n = 619 (99,4%)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Naldemedin</u>: Unerwünschtes Ereignis: n = 40 (6,4%) Patientenwunsch abzubrechen: n = 62 (10,0%) Lost-to-follow-up: n = 53 (8,5%) Protokollverletzungen: n = 34 (5,5%) Tod: n = 3 (0,5%) Schwangerschaft: n = 0 Andere Gründe: n = 18 (2,9%) <u>Placebo</u>: Unerwünschtes Ereignis: n = 37 (5,9%) Patientenwunsch abzubrechen: n = 69 (11,1%) Lost-to-follow-up: n = 40 (6,4%) Protokollverletzungen: n = 38 (6,1%) Tod: n = 4 (0,6%) Schwangerschaft: n = 1 (0,2%) Andere Gründe: n = 21 (3,4%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 24-Sep-2013 Datum des Studienendes: 12-Jan-2016 Die Behandlungszeit der Patienten betrug bis zu 52 Wochen. Für alle Patienten, die die Studie abgeschlossen, abgebrochen oder frühzeitig beendet haben, war im Anschluss an die Studie eine Follow-up-Visite, zwei Wochen nach Einnahme der letzten Dosis der Prüfsubstanz, vorgesehen (Woche 54).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		
Quelle: Shionogi 2017		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



[a]: Ein Patient in der Placebo-Gruppe erhielt durch einen Fehler eine oder mehrere Dosen Naldemedin. Dieser Patient zählte in allen Safety-Analysen zur Naldemedin-Gruppe.

Abbildung 4-18: Flussdiagramm zur Studie COMPOSE 3

Tabelle 4-115: Studiendesign und -methodik für Studie NCT01336205 (KODIAC-08)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Das primäre Ziel der Studie war die Beurteilung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit des oral verabreichten peripher wirkenden μ-Opioid-Rezeptorantagonisten (PAMORA) Naloxegol (25 mg) bei Patienten mit nichttumorbedingtem Schmerz und Opioid-induzierter Obstipation (Opioid-induced Constipation, OIC). Sekundäres Ziel: Das sekundäre Ziel der Studie war die Beurteilung der Langzeitsicherheit und Verträglichkeit von Naloxegol (25 mg) im Vergleich zu einer durch den Prüfarzt bestimmten Standardtherapie mit selektierten Laxantien (usual care)
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine 52-wöchige, randomisierte, multizentrische, open-label Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign bei Patienten mit nichttumorbedingtem Schmerz und OIC. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 (Naloxegol vs. Standardtherapie)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien**: • Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren • Entweder Einschluss von Patienten ohne vorherige Behandlung mit Naloxegol als neue Patienten oder Einschluss von früheren Teilnehmern an der 12-wöchigen Studie KODIAC-05 (NCT01323790) oder an der 3-monatigen Sicherheitserweiterungsstudie der 12-wöchigen Studie KODIAC-04 (NCT01395524) als Rollover-Patienten • Stabile Opioidtherapie mit 30 – 1000 mg morphin-äquivalenten Einheiten (morphine-equivalent units, MEU) pro Tag für nichttumorbedingtem Schmerz • Bestätigte OIC während der 2-wöchigen OIC-Bestätigungsphase, definiert als durchschnittlich < 3 spontane Darmentleerungen (Spontaneous Bowel Movements, SBM) mit ≥ 1 der folgenden Symptome in ≥ 25% der Darmentleerungen (Bowel Movements, BM):

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Typ 1 oder 2 auf der Bristol Stool Form Scale ○ Moderate, schwere oder sehr schwere Anstrengungsanzeichen ○ Unvollständige BM • Bereitstellung einer schriftlichen Einwilligungserklärung nach der Aufklärung zu allen studienspezifischen Verfahren • Nur für Patienten im Naloxegolarm: Bereitschaft, alle Laxantien und andere Darmbehandlungen einschließlich Pflaumensaft und pflanzliche Produkte während der 2-wöchigen OIC-Bestätigungsphase und der 52-wöchigen Behandlungsphase zu beenden. Bisacodyl (10 – 15 mg für insgesamt drei Dosen im 12-Stunden-Takt) kann als Notfallmedikation eingesetzt werden, wenn keine Darmentleerung innerhalb von 72 Stunden nach der letzten erfassten Darmentleerung aufgetreten ist. **Ausschlusskriterien**: • Keine BM oder eine unregelmäßige Verteilung von SBM (0 SBM in einer Woche mit ≥ 4 SBM in der anderen Woche) während der 2-wöchigen OIC-Bestätigungsphase • Erkrankungen im Zusammenhang mit Diarrhö, Stuhlinkontinenz oder Obstipation, welche nicht im Zusammenhang mit einer Opioideinnahme steht und die Interpretation der Ergebnisse verzerren könnte • Erkrankungen im Zusammenhang mit strukturellen Veränderungen des Gastrointestinaltraktes, einschließlich Operationen am Dickdarm oder im Abdomen innerhalb von 60 Tagen vor dem Screening • Akute Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die ein Risiko für den Patienten darstellen (z.B. akute Koprostase / komplette Obstipation, akutes operatives Abdomen, verdächtige Befunde von abdominalen oder rektalen Untersuchungen) oder inadäquates Ansprechen auf Laxantien als Notfallmedikament während der OIC-Bestätigungsphase • Opioidtherapie aufgrund von tumorbedingtem Schmerz oder Vorgeschichte einer Krebserkrankung innerhalb von 5 Jahren vor dem Screening (mit Ausnahme von Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen • Erkrankungen im Zusammenhang mit einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke (z.B. Multiple Sklerose) • Erhöhtes Risiko für eine ventrikuläre Arrhythmie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Einnahme von gemischten Opioidagonisten / Opioidantagonisten, Opioidantagonisten oder Produkten, die Naloxon oder Naltrexon enthalten • Einnahme von starkem Cytochrom P450 3A4 oder P-Glykoprotein-Inhibitoren • Einnahme von Laxantien für Patienten im Naloxegolarm
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Sponsor der Studie war AstraZeneca. Studiendurchführung: Die Studie wurde in 213 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt: Naloxegol 25 mg oder Standardtherapie. Alle Patienten im Naloxegolarm nahmen über einen Zeitraum von 52 Wochen täglich eine Dosis (eine Tablette) der Prüfsubstanz ein. Die Patienten mussten die Einnahme von allen anderen Laxantien oder Darmbehandlungen beenden. Die Einnahme von Bisacodyl als Notfallmedikament war erlaubt. Alle Patienten im Vergleichsarm erhielten eine vom Prüfarzt selektierte Standardtherapie mit verfügbaren Laxantien zur Behandlung der OIC, inklusive Laxantien, die vom Patienten möglicherweise bereits vor der Studie eingenommen wurden. Die Patienten durften keine anderen Medikamente als die vom Prüfarzt zugelassenen Medikamente gegen die Obstipation einnehmen. Jede Änderung der Laxantien erforderte zunächst die Zustimmung vom Prüfarzt. Andere PAMORA wie Methylnaltrexon oder naloxonhaltige Produkte waren nicht zugelassen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Die Studiendauer betrug bis zu 58 Wochen, bestehend aus einer ersten Screeningphase von bis zu 2 Wochen, einer 2-wöchigen OIC-Bestätigungsphase, in der die Diagnose von OIC und Stabilität der Opioidtherapie bestätigt wurde, einer 52-wöchigen Behandlungsdauer und einer Follow-up-Visite 2 Wochen nach der letzten Dosis der Prüfsubstanz. **Primäre Endpunkte:** • Unerwünschte Ereignisse (UE): o Inzidenz, Art und Schweregrad o Unter der Therapie aufgetretene UE (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) o Schwerwiegende UE (SUE)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ UE, die zum Studienabbruch führen ○ UE von besonderem Interesse beinhalteten: ▪ Schwere kardiale Komplikationen (Major Adverse Cardiac Events, MACE), definiert als kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall und bestätigt durch ein externes Komitee ▪ UE mit einem möglichen Zusammenhang zu Blutdruckveränderungen oder Opioidentzugssymptomen ▪ Schwere gastrointestinale Ereignisse, definiert als Darmperforation und bestätigt durch ein externes Komitee • Änderungen in den Laborparametern (d.h. Chemie, Hämatologie und Urinanalyse) • Änderungen in Vitalparametern, Gewicht und Body Mass Index (BMI) sowie Änderungen in der körperlichen Untersuchung • Änderungen in den Elektrokardiogrammen (EKG) • Änderungen in der mittleren Punktzahl der Numerischen Rating Skala (Numeric Pain Rating Scale, NRS) von der Baseline zu Woche 1 und 2 und Monat 1, 2, 3, 6, 9 und 12 • Änderungen in der mittleren täglichen Opioiddosis von der Randomisierung zu Monat 1, Monat 1 zu 3, 3 zu 6, 6 zu 9 und 9 zu 12 • Beobachtete Werte und Änderungen in der Gesamtpunktzahl der modifizierten Himmelsbach-Skala (modified Himmelsbach Opiate Withdrawal Scale, mHOWS) nach 2 Stunden nach der der ersten Dosis der Prüfsubstanz, zu Woche 1 und Monat 1, 3, 6, 9 und 12 • Auftreten von suizidalem Verhalten/ Suizidgedanken während der Studie bewertet mithilfe der Colombia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) **Sekundäre Endpunkte:** Die sekundären Endpunkte sind die gleichen wie die primären Endpunkte mit den folgenden Ergänzungen: • UE der neuen Patienten nach folgenden Subgruppen: ○ Alter (< 65 vs. ≥ 65; ≤ 50; > 50 bis ≤ 65; > 65 bis ≤ 75; > 75 Jahre) ○ Geschlecht ○ Abstammung (Weiß, Schwarz oder Afroamerikanisch, andere)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ BMI (≤ 30 vs. > 30) ○ Status der Laxantien-inadäquaten Responder ○ Baseline MEU (< 200 MEU/Tag vs. ≥ 200 MEU/Tag • Labor- und Vitalparameter und EKG-Ergebnisse nach Subgruppe Alter (< 65 vs. ≥ 65) • Mittlere Bisacodyldosis pro Woche in der Naloxegol-Gruppe von der Randomisierung zu Monat 1, Monat 1 zu 3, 3 zu 6, 6 zu 9 und 9 zu 12 **Exploratorische Endpunkte:** • Untersuchung von Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid, DNA), die aus optionalen Blutproben extrahiert wurde, auf Zusammenhänge zwischen der genetischen Variabilität und Sicherheit, Verträglichkeit und Ansprechen von Naloxegol sowie OIC • Gesundheitsbezogener Ressourcenverbrauch durch OIC, welcher für gesundheitsökonomische Modellierungen genutzt werden kann UE wurden durch die Befragung des Prüfarztes und Berichte der Patienten erhoben und vom Prüfarzt durch elektronische Prüfbögen (Electronic Case Report Forms, eCRF) in der OIC-Bestätigungsvisite, zu Baseline, Woche 1 und 2 der Behandlung, jeden Monat bis Monat 12 und zur Follow-up-Visite (2 Wochen nach der letzten Visite in Monat 12) erfasst. Vital- und Laborparameter, klinische Untersuchungen und EKGs wurden zum Screening, zu Baseline, Woche 1 und 2 der Behandlung, Monat 1, 3, 6, 9, 12 und zum Follow-up erhoben. Körperliche Untersuchungen wurden zum Screening, zu Baseline und zu den Monaten 6 und 12 durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt. Die Fallzahl basierte auf den regulatorischen Expositionsanforderungen der International Conference on Harmonisation (ICH) E1 (1994), in denen Expositionen von mindestens 300 Patienten für 6 Monate und 100 Patienten für 12 Monate pro Behandlungsarm erwartet werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden anhand eines internen computerbasierten Randomisierungsschemas einer der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beiden Behandlungsgruppen zugeteilt (Naloxegol 25 mg vs. Standardtherapie).
8b	Einzelheiten (z.B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Studienteilnehmer wurden in einem Verhältnis von 2:1 einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt (Naloxegol 25 mg vs. Standardtherapie). Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine weiteren Angaben gemacht werden.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Durch das offene Studiendesign erfolgte keine Verblindung bei den Patienten, Prüfärzten und dem Studienpersonal der Prüfzentren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analyse der Sicherheits-Endpunkte:** Die Baseline-Charakteristika der Patienten, die aus früheren Naloxegol-Studien rekrutiert wurden, wurden zum Zeitpunkt des Eintritts in diese Studien zusammengefasst. Die Safety-Analysen beinhalteten alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfsubstanz oder der Standardtherapie erhalten haben. Für keinen der in der Studie erhobenen Endpunkte waren formale statistische Analysen geplant. Unterschiede zwischen Naloxegol (25 mg) und Standardtherapie wurden hinsichtlich der Langzeitsicherheit und -verträglichkeit anhand von deskriptiver Statistik bewertet: • Häufigkeit und Prozentanteile für kategorische Daten • Ereignisraten (pro 100 Patientenjahre) für ausgewählte UE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patientenzahl, Mittelwert, Standardabweichung (Standard Deviation, SD), Minimum, Median und Maximum für kontinuierliche Daten • 25. und 75. Perzentil für mHOWS, NRS und mittlere tägliche Opioiddosis Die Zusammenfassungen der Bewertungen der Langzeitsicherheit wurden separat nach neuen Patienten und Rollover-Patienten dargestellt. Aufgrund fehlender Studienunterlagen können zu Sensitivitätsanalysen keine Angaben gemacht werden.
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Naloxegol 25 mg: n = 563 Standardtherapie: n = 281 b) Naloxegol 25 mg: n = 559 Standardtherapie: n = 281 c) Naloxegol 25 mg: n = 534 Standardtherapie: n = 270 Insgesamt wurden 36 Teilnehmer (25 neue Patienten in der Naloxegol-Gruppe und 11 Patienten in der Vergleichsgruppe mit Standardtherapie) von den Safety-Analysen ausgeschlossen, da diese entweder vorher oder gleichzeitig an dem Naloxegol-Studienprogramm an einem anderen Prüfzentrum teilnahmen oder in einem Prüfzentrum randomisiert wurden, in dem Datenintegritätsprobleme identifiziert wurden.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Naloxegol (25 mg): Andere: n = 22 (3,9%) Lost-to-follow-up: n = 40 (7,1%) Studienbezogenes Abbruchkriterium: n = 16 (2,8%) Fehlende Wirksamkeit: n = 4 (0,7%) Schwere Protokollverletzung: n = 9 (1,6%) Unerwünschtes Ereignis: n = 56 (10,0%) Tod: n = 1 (0,2%) Einschlusskriterien nicht erfüllt: n = 9 (1,6%)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Abbruch durch Patientenwunsch: n = 72 (12,8%) Keine Prüfsubstanz erhalten: n = 4 (0,7%) <u>Standardtherapie:</u> Andere: n = 9 (3,2%) Lost-to-follow-up: n = 20 (7,1%) Studienbezogenes Abbruchskriterium: n = 7 (2,5%) Schwere Protokollverletzung: n = 2 (0,7%) Unerwünschtes Ereignis: n = 6 (2,1%) Tod: n = 1 (0,4%) Einschlusskriterien nicht erfüllt: n = 6 (2,1%) Abbruch durch Patientenwunsch: n = 38 (13,5%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum des Studienbeginns: 18-Apr-2011 Datum des Studienabschlusses: 03-Dez-2012 Die Behandlungszeit der Patienten betrug 52 Wochen. Für alle Studienteilnehmer, die die Studie abgeschlossen, abgebrochen oder frühzeitig beendet haben, war im Anschluss an die Studie eine Nachbeobachtungsvisite (Follow-Up) zwei Wochen nach Einnahme der letzten Dosis der Prüfmedikation vorgesehen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.
Quelle: ClinicalTrials.gov 2014; Webster 2014

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

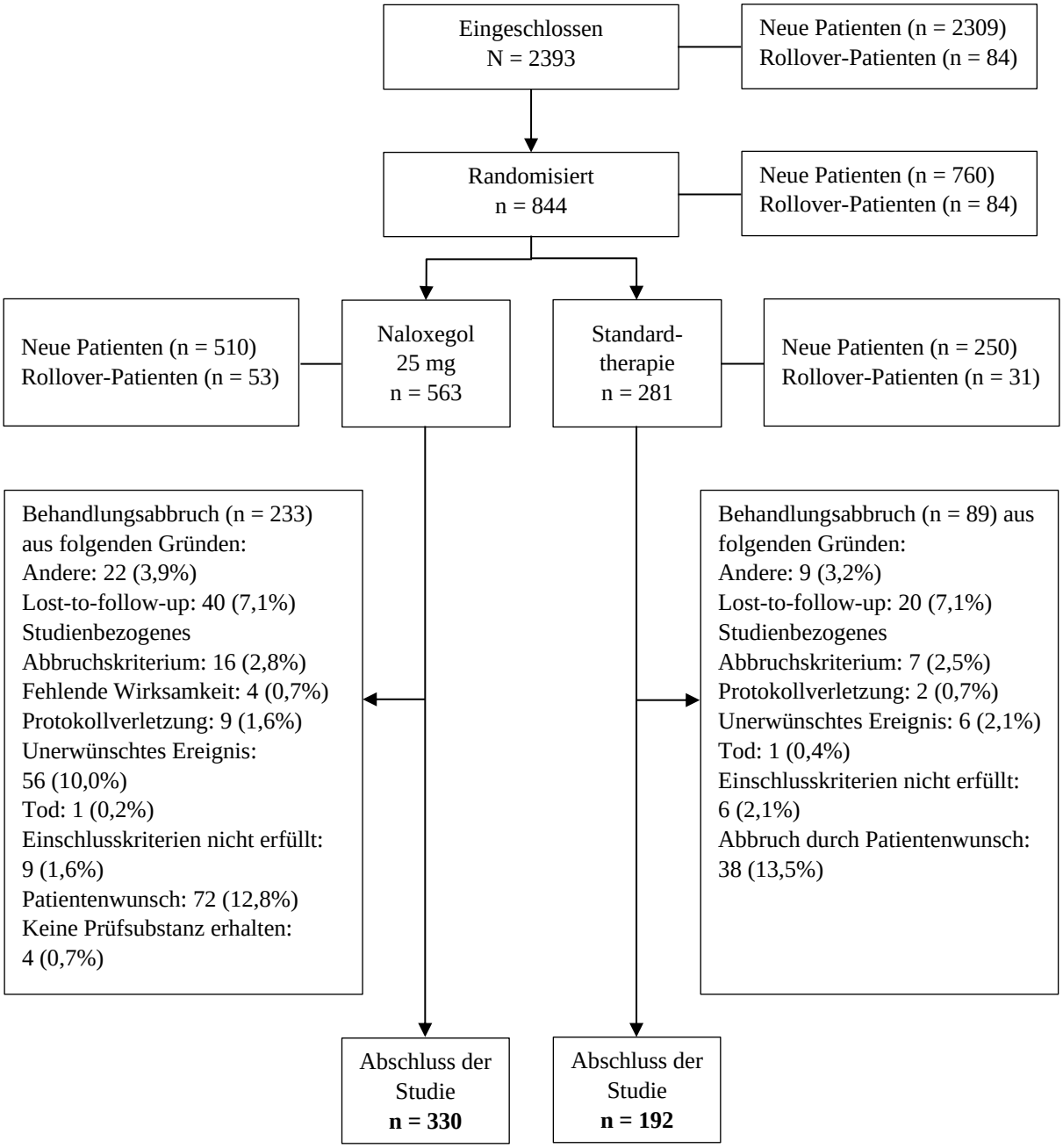


Abbildung 4-19: Flussdiagramm zur Studie KODIAC-08

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 1326V9235 (COMPOSE 3)

Studie: 1326V9235 (COMPOSE 3)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht Studie 1326V9235 (COMPOSE 3) - A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter, Phase 3 Study to Evaluate the Long-term Safety of Naldemedine for the Treatment of Opioid-induced Constipation in Subjects with Non-malignant Chronic Pain Receiving Opioid Therapy	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie ist eine 52-wöchige randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign bei Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation (Opioid-induced Constipation, OIC) als Folge einer Opioidtherapie von nichttumorbedingtem chronischem Schmerz.
Alle Patienten wurden randomisiert und einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet (A).

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden nach einem 1:1 Randomisierungsschema zufällig einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (A).

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral anhand eines *Interactive Web or Voice Response System* (IxRS), so dass jedem Patienten ein spezifischer Behandlungscode zugewiesen wurde. Das Studienteam hatte keinen Zugang zu Behandlungscodes und Medikationsnummern (A).

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung von Patienten war gewährleistet, da Prüf- und Placebo-Medikation in Aussehen und Verpackung identisch waren. Beide Substanzen wurden in identisch aussehenden Flaschen mit jeweils 36 Tabletten geliefert (A).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung behandelnder bzw. weiterbehandelnder Personen wurde gewährleistet, da die zugewiesene Behandlung vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Schließung der Datenbank unzugänglich gemacht wurde. Beide Studienmedikationen wurden in identisch aussehenden Flaschen mit jeweils 36 Tabletten geliefert (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen können (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5 berücksichtigend, gibt es keine Anhaltspunkte dafür, dass systematische Verzerrungen die Ergebnisse der Studie verändert haben könnten. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft (A).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Darmentleerung (BM)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Dokumentation von BM erfolgte durch den Patienten selbst anhand eines elektronischen Tagebuches (Electronic Diary, eDiary). Da die Patienten im Rahmen der Studie verblindet waren, liegt eine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des BM vor (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert wurden, erfolgte die Analyse gemäß des ITT-Prinzips. Lediglich zwei Patienten in der Naldemedin-Gruppe sowie drei Patienten in der Placebo-Gruppe wurden aus der ITT-Population ausgeschlossen. Die Studienabbruchraten waren - die lange Studiendauer berücksichtigend - gering, die Gründe für den Studienabbruch waren zwischen den Behandlungsarmen gut balanciert. Durch die Verwendung eines MMRM für die Analysen wurden fehlende Werte adäquat berücksichtigt und in der Responder Analyse wurden fehlende Werte mithilfe der Non-Responder Methodik ersetzt (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für den Endpunkt BM vor (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt BM wird unter Berücksichtigung aller Aspekte als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (A).

Endpunkt: Patient Assessment of Constipation – Quality of Life (PAC-QOL)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die subjektive Erhebung des PAC-QOL Fragebogens erfolgte durch den Patienten selbst. Da die Patienten im Rahmen der Studie verblindet waren, liegt eine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des PAC-QOL Fragebogens vor (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert wurden, erfolgte die Analyse gemäß des ITT-Prinzips. Die Studienabbruchraten waren - die lange Studiendauer berücksichtigend - gering, die Gründe für den Studienabbruch waren zwischen den Behandlungsarmen gut balanciert. Durch die Verwendung eines MMRM für die Analysen

wurden fehlende Werte adäquat berücksichtigt und in der Responder Analyse wurden fehlende Werte mithilfe der Non-Responder Methodik ersetzt (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für den Endpunkt PAC-QOL vor (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PAC-QOL wird unter Berücksichtigung aller Aspekte als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (A).

Endpunkt: Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die subjektive Erhebung des PAC-SYM Fragebogens erfolgte durch den Patienten selbst. Da die Patienten im Rahmen der Studie verblindet waren, liegt eine verblindete Endpunkterhebung bezüglich des PAC-SYM Fragebogens vor (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da alle randomisierten Patienten gemäß ihrer Zuteilung analysiert wurden, erfolgte die Analyse gemäß des ITT-Prinzips. Die Studienabbruchraten waren - die lange Studiendauer berücksichtigend - gering, die Gründe für den Studienabbruch waren zwischen den Behandlungsarmen gut balanciert. Durch die Verwendung eines MMRM für die Analysen wurden fehlende Werte adäquat berücksichtigt und in der Responder Analyse wurden fehlende Werte mithilfe der Non-Responder Methodik ersetzt (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für den Endpunkt PAC-SYM vor (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PAC-SYM wird unter Berücksichtigung aller Aspekte als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (A).

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Erhebung von unerwünschten Ereignissen erfolgte verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Hier wurden alle Patienten eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Lediglich drei Patienten in der Naldemedin-Gruppe sowie drei Patienten in der Placebo-Gruppe wurden aus der Safety-Population ausgeschlossen. Ein Patient in der Placebo-Gruppe erhielt durch einen Fehler eine oder mehrere Dosen Naldemedin. Dieser Patient zählte in allen Safety-Analysen zur Naldemedin-Gruppe (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit vor (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit wird unter Berücksichtigung aller Aspekte als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (A).

Endpunkt: Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der COWS erfolgte durch den Patienten selbst. Da die Patienten im Rahmen der Studie verblindet waren, liegt eine verblindete Endpunkterhebung bezüglich der COWS vor (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der COWS erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Hier wurden alle Patienten eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Lediglich drei Patienten in der Naldemedin-Gruppe sowie drei Patienten in der Placebo-Gruppe wurden aus der Safety-Population ausgeschlossen. Ein Patient in der Placebo-Gruppe erhielt durch einen Fehler eine oder mehrere Dosen Naldemedin. Dieser Patient zählte in allen Safety-Analysen zur Naldemedin-Gruppe. Die Studienabbruchraten waren - die lange Studiendauer berücksichtigend - gering, die Gründe für den Studienabbruch waren zwischen den Behandlungsarmen gut balanciert. Durch die Verwendung eines MMRM für die Analysen wurden fehlende Werte adäquat berücksichtigt (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für den Endpunkt COWS vor (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt COWS wird unter Berücksichtigung der einzelnen Aspekte als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (A).

Endpunkt: Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der SOWS erfolgte durch den Patienten selbst. Da die Patienten im Rahmen der Studie verblindet waren, liegt eine verblindete Endpunkterhebung bezüglich der SOWS vor (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der SOWS erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Hier wurden alle Patienten eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Lediglich drei Patienten in der Naldemedin-Gruppe sowie drei Patienten in der Placebo-Gruppe wurden aus der Safety-Population ausgeschlossen. Ein Patient in der Placebo-Gruppe erhielt durch einen Fehler eine oder mehrere Dosen Naldemedin. Dieser Patient zählte in allen Safety-Analysen zur Naldemedin-Gruppe. Die Studienabbruchraten waren - die lange Studiendauer berücksichtigend - gering, die Gründe für den Studienabbruch waren zwischen den Behandlungsarmen gut balanciert. Durch die Verwendung eines MMRM für die Analysen wurden fehlende Werte adäquat berücksichtigt (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für den Endpunkt SOWS vor (A).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SOWS wird unter Berücksichtigung aller Aspekte als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (A).

Endpunkt: Numerische Rating Skala (NRS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der NRS erfolgte durch den Patienten selbst. Da die Patienten im Rahmen der Studie verblindet waren, liegt eine verblindete Endpunkterhebung bezüglich der NRS vor (A).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der NRS erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Hier wurden alle Patienten eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Lediglich drei Patienten in der Naldemedin-Gruppe sowie drei Patienten in der Placebo-Gruppe wurden aus der Safety-Population ausgeschlossen. Ein Patient in der Placebo-Gruppe erhielt durch einen Fehler eine oder mehrere Dosen Naldemedin. Dieser Patient zählte in allen Safety-Analysen zur Naldemedin-Gruppe. Durch die Verwendung eines MMRM für die Analysen wurden fehlende Werte adäquat berücksichtigt. Die Studienabbruchraten waren - die lange Studiendauer berücksichtigend - gering, die Gründe für den Studienabbruch waren zwischen den Behandlungsarmen gut balanciert. (A).

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für den Endpunkt NRS vor (A).

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise für sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt NRS wird unter Berücksichtigung aller Aspekte als niedrig eingestuft. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (A).

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NCT01336205 (KODIAC-08)

Studie: NCT01336205 (KODIAC-08)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Synopse des Studienberichts von KODIAC-08 AstraZeneca 2013. *An Open-Label 52-week Study to Assess the Long-Term Safety of NKTR-118 in Opioid-Induced Constipation (OIC) in Patients with Non-Cancer-Related Pain: Clinical Study Report Synopsis.* Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2711476-1-0-6C1A48-20150318162259.pdf, abgerufen am: 16.03.2020.	A
Webster L., Chey W. D., Tack J., Lappalainen J. und Diva U. 2014. *Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation.* Aliment Pharmacol Ther 40, S. 771-779.	B
ClinicalTrials.gov 2014. *Assessment of Long-term Safety in Patients With Non-cancer-related Pain and Opioid-induced Constipation.* Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336205?term=NCT01336205&rank=1, abgerufen am: 16.03.2020	C
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: 13.12.2019.	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie ist eine 52-wöchige randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign bei Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation (Opioid-induced Constipation, OIC) als Folge einer Opioidtherapie von nichttumorbedingtem chronischem Schmerz im Vergleich zu einer vom Prüfarzt selektierten Laxantien-Standardtherapie.
Alle Patienten wurden randomisiert und einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet (A, B, C).

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden nach einem 2:1 Randomisierungsschema zufällig einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Erzeugung der Zuteilungssequenz erfolgte über ein internes computergeneriertes Randomisierungsschema (A, B).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund fehlender Studienunterlagen können hierzu keine Angaben gemacht werden.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign erfolgte keine Verblindung bei den Patienten (A, B).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign erfolgte keine Verblindung bei den Prüfärzten und dem Studienpersonal der Prüfzentren (A, B).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zwar liegen zur Bewertung dieses Aspekts keine Studienunterlagen vor (wie z.B. Studienprotokoll oder Studienbericht), dennoch kann aus der erfolgten Publikation der Studie KODIAC-08 in einem peer-reviewed Journal (B) und der Konsistenz der Ergebnisse zu den bewerteten Endpunkten über weitere unterschiedliche Quellen hinweg (A,C, D) geschlossen werden, dass keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung erfolgte.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den vorhandenen Quellen zur Studie finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NCT01336205 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat über ein internes computergeneriertes Randomisierungsschema erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung kann ohne Vorliegen des Studienprotokolls und des statistischen Analyseplans nicht geprüft werden. Es gibt keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, so dass das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig eingestuft wird (A, B, C, D).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Durch das offene Studiendesign erfolgte keine Verblindung bei den Prüfärzten und dem Studienpersonal der Prüfzentren (A, B).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der Safety-Population. Hier wurden alle Patienten eingeschlossen, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. 25 Patienten in der Naloxegol-Gruppe sowie 11 Patienten in der Vergleichsgruppe wurden aus der Safety-Population ausgeschlossen, da diese entweder vorher oder gleichzeitig an dem Naloxegol-Studienprogramm an einem anderen Prüfzentrum teilnahmen oder in einem Prüfzentrum randomisiert wurden, in dem Datenintegritätsprobleme identifiziert wurden (B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zwar liegen zur Bewertung dieses Aspekts keine Studienunterlagen vor (wie z.B. Studienprotokoll oder Studienbericht), dennoch kann aus der erfolgten Publikation der Studie KODIAC-08 in einem peer-reviewed Journal (B) und der Konsistenz der Ergebnisse zu diesem Endpunkt über weitere unterschiedliche Quellen hinweg (A,C, D) geschlossen werden, dass keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung erfolgte.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den vorhandenen Quellen zur Studie finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der standardisierten Erfassung und Klassifizierung von UE im Rahmen klinischer Studien wird trotz der fehlenden Verblindung nicht davon ausgegangen, dass der Therapievergleich durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit maßgeblich verzerrt ist. Die Analyse basierte auf den randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Etwa 4,5% der Patienten in der Naloxegol-Gruppe und 3,9% in der Standardtherapie-Gruppe wurden begründet aus der Analyse ausgeschlossen. In den genannten Quellen zu KODIAC-08 finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingestuft, da mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass eine relevante Verzerrung der Ergebnisse auf Endpunktebene vorliegt (A, B, C, D).

Anhang 4-G: Zusätzliche Subgruppenanalysen

Table 1: Responder Analysis for COMPOSE 3 - Male

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	238	157	65.97	ITT	1.22	1.64	0.12	0.0130
Placebo	218	118	54.13	ITT	[1.05;1.42]	[1.13;2.40]	[0.03;0.21]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	238	185	77.73	ITT	1.36	2.60	0.20	<0.0001
Placebo	218	125	57.34	ITT	[1.19;1.55]	[1.73;3.90]	[0.12;0.29]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	238	127	53.36	ITT	1.35	1.76	0.14	0.0040
Placebo	218	86	39.45	ITT	[1.10;1.66]	[1.21;2.55]	[0.05;0.23]	

Table 2: Responder Analysis for COMPOSE 3 - Female

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	383	263	68.67	ITT	1.16	1.53	0.10	0.0059
Placebo	402	237	58.96	ITT	[1.05;1.29]	[1.14;2.05]	[0.03;0.16]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	383	278	72.58	ITT	1.11	1.41	0.07	0.0306
Placebo	402	262	65.17	ITT	[1.01;1.22]	[1.04;1.92]	[0.01;0.14]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	383	216	56.40	ITT	1.25	1.58	0.11	0.0018
Placebo	402	181	45.02	ITT	[1.09;1.44]	[1.19;2.09]	[0.04;0.18]	

Table 3: Responder Analysis for COMPOSE 3 - North America

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	534	364	68.16	ITT	1.16	1.52	0.10	0.0013
Placebo	540	316	58.52	ITT	[1.06;1.28]	[1.18;1.95]	[0.04;0.15]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	534	398	74.53	ITT	1.18	1.72	0.12	<0.0001
Placebo	540	340	62.96	ITT	[1.09;1.28]	[1.33;2.24]	[0.06;0.17]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	534	298	55.81	ITT	1.28	1.63	0.12	<0.0001
Placebo	540	236	43.70	ITT	[1.13;1.44]	[1.28;2.07]	[0.06;0.18]	

Table 4: Responder Analysis for COMPOSE 3 - Rest of the world

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	87	56	64.37	ITT	1.32	1.90	0.16	0.0602
Placebo	80	39	48.75	ITT	[1.00;1.74]	[1.02;3.53]	[0.01;0.30]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	87	65	74.71	ITT	1.27	2.07	0.16	0.0426
Placebo	80	47	58.75	ITT	[1.02;1.59]	[1.08;4.00]	[0.02;0.30]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	87	45	51.72	ITT	1.33	1.69	0.13	0.1269
Placebo	80	31	38.75	ITT	[0.95;1.88]	[0.91;3.13]	[-0.02;0.28]	

Table 5: Responder Analysis for COMPOSE 3 - Age <40

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	75	52	69.33	ITT	1.05	1.16	0.03	0.8225
Placebo	68	45	66.18	ITT	[0.83;1.31]	[0.57;2.33]	[-0.12;0.18]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	75	60	80.00	ITT	1.24	2.18	0.15	0.0625
Placebo	68	44	64.71	ITT	[1.00;1.52]	[1.03;4.63]	[0.01;0.30]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	75	43	57.33	ITT	1.39	1.92	0.16	0.0780
Placebo	68	28	41.18	ITT	[0.99;1.97]	[0.99;3.73]	[-0.00;0.32]	

Table 6: Responder Analysis for COMPOSE 3 - Age >=40 to <65

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	444	300	67.57	ITT	1.17	1.51	0.10	0.0033
Placebo	476	276	57.98	ITT	[1.05;1.29]	[1.15;1.98]	[0.03;0.16]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	444	329	74.10	ITT	1.15	1.59	0.10	0.0017
Placebo	476	306	64.29	ITT	[1.06;1.26]	[1.20;2.11]	[0.04;0.16]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	444	240	54.05	ITT	1.24	1.53	0.11	0.0017
Placebo	476	207	43.49	ITT	[1.09;1.42]	[1.18;1.98]	[0.04;0.17]	

Table 7: Responder Analysis for COMPOSE 3 - Age >=65 to <75

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	80	54	67.50	ITT	1.54	2.65	0.24	0.0071
Placebo	66	29	43.94	ITT	[1.12;2.10]	[1.35;5.20]	[0.08;0.39]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	80	61	76.25	ITT	1.68	3.85	0.31	0.0003
Placebo	66	30	45.45	ITT	[1.25;2.24]	[1.90;7.81]	[0.16;0.46]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	80	46	57.50	ITT	1.36	1.84	0.15	0.0995
Placebo	66	28	42.42	ITT	[0.97;1.90]	[0.95;3.55]	[-0.01;0.31]	

Table 8: Responder Analysis for COMPOSE 3 - Age >= 75

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	22	14	63.64	ITT	1.27	1.75	0.14	0.6993
Placebo	10	5	50.00	ITT	[0.63;2.55]	[0.39;7.95]	[-0.23;0.51]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	22	13	59.09	ITT	0.84	0.62	-0.11	0.7026
Placebo	10	7	70.00	ITT	[0.49;1.44]	[0.13;3.06]	[-0.46;0.24]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	22	14	63.64	ITT	1.59	2.62	0.24	0.2665
Placebo	10	4	40.00	ITT	[0.70;3.62]	[0.57;12.18]	[-0.13;0.60]	

Table 9: Responder Analysis for COMPOSE 3 - PAC-SYM Absent

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	19	0	0.00	ITT	NaN	NaN	0.00	1.0000
Placebo	18	0	0.00	ITT	[NaN;NaN]	[NaN;NaN]	[0.00;0.00]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	19	5	26.32	ITT	1.58	1.79	0.10	0.6928
Placebo	18	3	16.67	ITT	[0.44;5.67]	[0.36;8.90]	[-0.17;0.36]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	19	13	68.42	ITT	1.12	1.38	0.07	0.9037
Placebo	18	11	61.11	ITT	[0.69;1.81]	[0.36;5.34]	[-0.23;0.38]	

Table 10: Responder Analysis for COMPOSE 3 - PAC-SYM Mild

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	122	72	59.02	ITT	1.47	2.15	0.19	0.0044
Placebo	127	51	40.16	ITT	[1.13;1.90]	[1.29;3.56]	[0.07;0.31]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	122	77	63.11	ITT	1.36	1.97	0.17	0.0120
Placebo	127	59	46.46	ITT	[1.08;1.71]	[1.19;3.27]	[0.04;0.29]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	122	74	60.66	ITT	1.45	2.15	0.19	0.0042
Placebo	127	53	41.73	ITT	[1.13;1.87]	[1.30;3.57]	[0.07;0.31]	

Table 11: Responder Analysis for COMPOSE 3 - PAC-SYM Moderate

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	280	204	72.86	ITT	1.19	1.69	0.11	0.0053
Placebo	280	172	61.43	ITT	[1.05;1.33]	[1.18;2.41]	[0.04;0.19]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	280	221	78.93	ITT	1.13	1.63	0.09	0.0156
Placebo	280	195	69.64	ITT	[1.03;1.25]	[1.11;2.40]	[0.02;0.16]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	280	152	54.29	ITT	1.15	1.33	0.07	0.1083
Placebo	280	132	47.14	ITT	[0.98;1.36]	[0.96;1.86]	[-0.01;0.15]	

Table 12: Responder Analysis for COMPOSE 3 - PAC-SYM Severe

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	181	148	81.77	ITT	1.13	1.73	0.10	0.0479
Placebo	158	114	72.15	ITT	[1.01;1.28]	[1.04;2.89]	[0.01;0.19]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	181	148	81.77	ITT	1.19	2.02	0.13	0.0089
Placebo	158	109	68.99	ITT	[1.05;1.34]	[1.22;3.34]	[0.04;0.22]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	181	94	51.93	ITT	1.64	2.33	0.20	0.0003
Placebo	158	50	31.65	ITT	[1.25;2.15]	[1.50;3.64]	[0.10;0.31]	

Table 13: Responder Analysis for COMPOSE 3 - PAC-SYM Very Severe

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	15	12	80.00	ITT	1.05	1.27	0.04	1.0000
Placebo	29	22	75.86	ITT	[0.76;1.46]	[0.28;5.85]	[-0.21;0.30]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	15	12	80.00	ITT	1.10	1.52	0.08	0.7222
Placebo	29	21	72.41	ITT	[0.79;1.55]	[0.34;6.86]	[-0.18;0.34]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	15	8	53.33	ITT	0.97	0.93	-0.02	1.0000
Placebo	29	16	55.17	ITT	[0.54;1.72]	[0.27;3.24]	[-0.33;0.29]	

Table 14: Responder Analysis for COMPOSE 3 - Stable laxative

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	312	207	66.35	ITT	1.25	1.74	0.13	0.0008
Placebo	335	178	53.13	ITT	[1.10;1.42]	[1.27;2.39]	[0.06;0.21]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	312	230	73.72	ITT	1.21	1.80	0.13	0.0007
Placebo	335	204	60.90	ITT	[1.09;1.35]	[1.29;2.52]	[0.06;0.20]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	312	167	53.53	ITT	1.42	1.91	0.16	<0.0001
Placebo	335	126	37.61	ITT	[1.20;1.69]	[1.40;2.61]	[0.08;0.23]	

Table 15: Responder Analysis for COMPOSE 3 - Non-stable laxative

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.6 points on the 0-4 scale PAC-SYM overall score								
Naldemedine	309	213	68.93	ITT	1.11	1.35	0.07	0.0961
Placebo	285	177	62.11	ITT	[0.99;1.25]	[0.96;1.90]	[-0.01;0.14]	
Proportion of patients who achieve at least an improvement of -0.5 points on the 0-4 scale PAC-QOL overall score								
Naldemedine	309	233	75.40	ITT	1.17	1.71	0.11	0.0039
Placebo	285	183	64.21	ITT	[1.05;1.31]	[1.20;2.44]	[0.04;0.19]	
Proportion of patients who achieve an increase of bowel movements from baseline of at least 1 additional bowel movement per week								
Naldemedine	309	176	56.96	ITT	1.15	1.35	0.07	0.0811
Placebo	285	141	49.47	ITT	[0.99;1.34]	[0.98;1.87]	[-0.01;0.15]	

Table 1: Safety Analysis for COMPOSE 3 - Male

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	238	152	63.87	SAS	0.94	0.82	-0.04	0.3810
Placebo	217	148	68.20	SAS	[0.82;1.07]	[0.56;1.22]	[-0.13;0.04]	
Serious TEAE								
Naldemedine	238	19	7.98	SAS	0.60	0.56	-0.05	0.0866
Placebo	217	29	13.36	SAS	[0.35;1.03]	[0.31;1.04]	[-0.11;0.00]	
Severe TEAE								
Naldemedine	238	23	9.66	SAS	0.75	0.72	-0.03	0.3446
Placebo	217	28	12.90	SAS	[0.45;1.26]	[0.40;1.30]	[-0.09;0.03]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	238	11	4.62	SAS	0.72	0.70	-0.02	0.5160
Placebo	217	14	6.45	SAS	[0.33;1.54]	[0.31;1.58]	[-0.06;0.02]	
TEAE leading death								
Naldemedine	238	0	0.00	SAS	0.00	0.00	-0.00	0.4769
Placebo	217	1	0.46	SAS	[0.00;NaN]	[0.00;NaN]	[-0.01;0.00]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	238	2	0.84	SAS	0.91	0.91	-0.00	1.0000
Placebo	217	2	0.92	SAS	[0.13;6.42]	[0.13;6.52]	[-0.02;0.02]	

Table 2: Safety Analysis for COMPOSE 3 - Female

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	383	273	71.28	SAS	0.96	0.87	-0.03	0.4144
Placebo	402	298	74.13	SAS	[0.88;1.05]	[0.63;1.19]	[-0.09;0.03]	
Serious TEAE								
Naldemedine	383	41	10.70	SAS	0.98	0.98	-0.00	1.0000
Placebo	402	44	10.95	SAS	[0.65;1.46]	[0.62;1.53]	[-0.05;0.04]	
Severe TEAE								
Naldemedine	383	51	13.32	SAS	1.37	1.43	0.04	0.1397
Placebo	402	39	9.70	SAS	[0.93;2.03]	[0.92;2.23]	[-0.01;0.08]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	383	28	7.31	SAS	1.34	1.36	0.02	0.3639
Placebo	402	22	5.47	SAS	[0.78;2.29]	[0.77;2.43]	[-0.02;0.05]	
TEAE leading death								
Naldemedine	383	1	0.26	SAS	0.52	0.52	-0.00	1.0000
Placebo	402	2	0.50	SAS	[0.05;5.76]	[0.05;5.80]	[-0.01;0.01]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	383	2	0.52	SAS	0.70	0.70	-0.00	1.0000
Placebo	402	3	0.75	SAS	[0.12;4.16]	[0.12;4.20]	[-0.01;0.01]	

Table 3: Safety Analysis for COMPOSE 3 - North America

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	534	357	66.85	SAS	0.96	0.87	-0.03	0.3386
Placebo	539	376	69.76	SAS	[0.88;1.04]	[0.68;1.13]	[-0.08;0.03]	
Serious TEAE								
Naldemedine	534	51	9.55	SAS	0.80	0.78	-0.02	0.2579
Placebo	539	64	11.87	SAS	[0.57;1.14]	[0.53;1.16]	[-0.06;0.01]	
Severe TEAE								
Naldemedine	534	69	12.92	SAS	1.20	1.23	0.02	0.3168
Placebo	539	58	10.76	SAS	[0.87;1.67]	[0.85;1.78]	[-0.02;0.06]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	534	36	6.74	SAS	1.21	1.23	0.01	0.5001
Placebo	539	30	5.57	SAS	[0.76;1.94]	[0.74;2.02]	[-0.02;0.04]	
TEAE leading death								
Naldemedine	534	1	0.19	SAS	0.34	0.34	-0.00	0.6243
Placebo	539	3	0.56	SAS	[0.04;3.22]	[0.03;3.23]	[-0.01;0.00]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	534	4	0.75	SAS	0.81	0.81	-0.00	1.0000
Placebo	539	5	0.93	SAS	[0.22;2.99]	[0.22;3.02]	[-0.01;0.01]	

Table 4: Safety Analysis for COMPOSE 3 - Rest of the world

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	87	68	78.16	SAS	0.89	0.51	-0.09	0.1654
Placebo	80	70	87.50	SAS	[0.78;1.03]	[0.22;1.18]	[-0.21;0.02]	
Serious TEAE								
Naldemedine	87	9	10.34	SAS	0.92	0.91	-0.01	1.0000
Placebo	80	9	11.25	SAS	[0.38;2.20]	[0.34;2.42]	[-0.10;0.09]	
Severe TEAE								
Naldemedine	87	5	5.75	SAS	0.51	0.48	-0.06	0.2661
Placebo	80	9	11.25	SAS	[0.18;1.46]	[0.15;1.50]	[-0.14;0.03]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	87	3	3.45	SAS	0.46	0.44	-0.04	0.3137
Placebo	80	6	7.50	SAS	[0.12;1.78]	[0.11;1.82]	[-0.11;0.03]	
TEAE leading death								
Naldemedine	87	0	0.00	SAS	NaN	NaN	0.00	1.0000
Placebo	80	0	0.00	SAS	[NaN;NaN]	[NaN;NaN]	[0.00;0.00]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	87	0	0.00	SAS	NaN	NaN	0.00	1.0000
Placebo	80	0	0.00	SAS	[NaN;NaN]	[NaN;NaN]	[0.00;0.00]	

Table 5: Safety Analysis for COMPOSE 3 - PAC-SYM Absent

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	19	10	52.63	SAS	0.79	0.56	-0.14	0.5932
Placebo	18	12	66.67	SAS	[0.46;1.35]	[0.15;2.10]	[-0.45;0.17]	
Serious TEAE								
Naldemedine	19	3	15.79	SAS	0.95	0.94	-0.01	1.0000
Placebo	18	3	16.67	SAS	[0.22;4.10]	[0.16;5.39]	[-0.25;0.23]	
Severe TEAE								
Naldemedine	19	4	21.05	SAS	1.26	1.33	0.04	1.0000
Placebo	18	3	16.67	SAS	[0.33;4.88]	[0.25;7.01]	[-0.21;0.30]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	19	1	5.26	SAS	0.95	0.94	-0.00	1.0000
Placebo	18	1	5.56	SAS	[0.06;14.04]	[0.05;16.33]	[-0.15;0.14]	
TEAE leading death								
Naldemedine	19	0	0.00	SAS	NaN	NaN	0.00	1.0000
Placebo	18	0	0.00	SAS	[NaN;NaN]	[NaN;NaN]	[0.00;0.00]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	19	0	0.00	SAS	NaN	NaN	0.00	1.0000
Placebo	18	0	0.00	SAS	[NaN;NaN]	[NaN;NaN]	[0.00;0.00]	

Table 6: Safety Analysis for COMPOSE 3 - PAC-SYM Mild

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	122	81	66.39	SAS	0.93	0.78	-0.05	0.4469
Placebo	127	91	71.65	SAS	[0.78;1.10]	[0.46;1.34]	[-0.17;0.06]	
Serious TEAE								
Naldemedine	122	8	6.56	SAS	0.49	0.45	-0.07	0.1138
Placebo	127	17	13.39	SAS	[0.22;1.09]	[0.19;1.09]	[-0.14;0.01]	
Severe TEAE								
Naldemedine	122	9	7.38	SAS	0.78	0.76	-0.02	0.7188
Placebo	127	12	9.45	SAS	[0.34;1.79]	[0.31;1.88]	[-0.09;0.05]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	122	4	3.28	SAS	0.69	0.68	-0.01	0.7493
Placebo	127	6	4.72	SAS	[0.20;2.40]	[0.19;2.48]	[-0.06;0.03]	
TEAE leading death								
Naldemedine	122	0	0.00	SAS	NaN	NaN	0.00	1.0000
Placebo	127	0	0.00	SAS	[NaN;NaN]	[NaN;NaN]	[0.00;0.00]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	122	0	0.00	SAS	0.00	0.00	-0.01	1.0000
Placebo	127	1	0.79	SAS	[0.00;NaN]	[0.00;NaN]	[-0.02;0.01]	

Table 7: Safety Analysis for COMPOSE 3 - PAC-SYM Moderate

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	280	181	64.64	SAS	0.94	0.83	-0.04	0.3383
Placebo	279	192	68.82	SAS	[0.84;1.06]	[0.58;1.18]	[-0.12;0.04]	
Serious TEAE								
Naldemedine	280	24	8.57	SAS	0.77	0.75	-0.03	0.3865
Placebo	279	31	11.11	SAS	[0.46;1.28]	[0.43;1.31]	[-0.07;0.02]	
Severe TEAE								
Naldemedine	280	31	11.07	SAS	1.03	1.03	0.00	1.0000
Placebo	279	30	10.75	SAS	[0.64;1.65]	[0.61;1.76]	[-0.05;0.05]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	280	19	6.79	SAS	1.26	1.28	0.01	0.6030
Placebo	279	15	5.38	SAS	[0.65;2.43]	[0.64;2.58]	[-0.03;0.05]	
TEAE leading death								
Naldemedine	280	0	0.00	SAS	0.00	0.00	-0.00	0.4991
Placebo	279	1	0.36	SAS	[0.00;NaN]	[0.00;NaN]	[-0.01;0.00]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	280	3	1.07	SAS	1.49	1.50	0.00	1.0000
Placebo	279	2	0.72	SAS	[0.25;8.88]	[0.25;9.05]	[-0.01;0.02]	

Table 8: Safety Analysis for COMPOSE 3 - PAC-SYM Severe

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	181	144	79.56	SAS	1.07	1.36	0.06	0.2835
Placebo	158	117	74.05	SAS	[0.95;1.21]	[0.82;2.26]	[-0.04;0.15]	
Serious TEAE								
Naldemedine	181	23	12.71	SAS	1.18	1.21	0.02	0.6997
Placebo	158	17	10.76	SAS	[0.66;2.13]	[0.62;2.35]	[-0.05;0.09]	
Severe TEAE								
Naldemedine	181	30	16.57	SAS	1.45	1.55	0.05	0.2266
Placebo	158	18	11.39	SAS	[0.84;2.51]	[0.82;2.90]	[-0.02;0.13]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	181	13	7.18	SAS	0.95	0.94	-0.00	1.0000
Placebo	158	12	7.59	SAS	[0.44;2.01]	[0.42;2.13]	[-0.06;0.05]	
TEAE leading death								
Naldemedine	181	1	0.55	SAS	0.44	0.43	-0.01	0.6001
Placebo	158	2	1.27	SAS	[0.04;4.77]	[0.04;4.82]	[-0.03;0.01]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	181	1	0.55	SAS	0.44	0.43	-0.01	0.6001
Placebo	158	2	1.27	SAS	[0.04;4.77]	[0.04;4.82]	[-0.03;0.01]	

Table 9: Safety Analysis for COMPOSE 3 - PAC-SYM Very Severe

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	15	6	40.00	SAS	0.41	0.02	-0.57	<0.0001
Placebo	29	28	96.55	SAS	[0.22;0.77]	[0.00;0.23]	[-0.82;-0.31]	
Serious TEAE								
Naldemedine	15	2	13.33	SAS	1.29	1.33	0.03	1.0000
Placebo	29	3	10.34	SAS	[0.24;6.90]	[0.20;9.00]	[-0.17;0.23]	
Severe TEAE								
Naldemedine	15	0	0.00	SAS	0.00	0.00	-0.07	0.5402
Placebo	29	2	6.90	SAS	[0.00;NaN]	[0.00;NaN]	[-0.16;0.02]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	15	1	6.67	SAS	0.97	0.96	-0.00	1.0000
Placebo	29	2	6.90	SAS	[0.10;9.82]	[0.08;11.58]	[-0.16;0.15]	
TEAE leading death								
Naldemedine	15	0	0.00	SAS	NaN	NaN	0.00	1.0000
Placebo	29	0	0.00	SAS	[NaN;NaN]	[NaN;NaN]	[0.00;0.00]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	15	0	0.00	SAS	NaN	NaN	0.00	1.0000
Placebo	29	0	0.00	SAS	[NaN;NaN]	[NaN;NaN]	[0.00;0.00]	

Table 10: Safety Analysis for COMPOSE 3 - Age <40

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	75	51	68.00	SAS	0.87	0.60	-0.10	0.2522
Placebo	68	53	77.94	SAS	[0.71;1.07]	[0.28;1.27]	[-0.24;0.05]	
Serious TEAE								
Naldemedine	75	4	5.33	SAS	0.73	0.71	-0.02	0.7363
Placebo	68	5	7.35	SAS	[0.20;2.59]	[0.18;2.76]	[-0.10;0.06]	
Severe TEAE								
Naldemedine	75	10	13.33	SAS	1.51	1.59	0.05	0.5560
Placebo	68	6	8.82	SAS	[0.58;3.94]	[0.55;4.64]	[-0.06;0.15]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	75	4	5.33	SAS	3.63	3.77	0.04	0.3692
Placebo	68	1	1.47	SAS	[0.42;31.66]	[0.41;34.64]	[-0.02;0.10]	
TEAE leading death								
Naldemedine	75	0	0.00	SAS	NaN	NaN	0.00	1.0000
Placebo	68	0	0.00	SAS	[NaN;NaN]	[NaN;NaN]	[0.00;0.00]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	75	0	0.00	SAS	NaN	NaN	0.00	1.0000
Placebo	68	0	0.00	SAS	[NaN;NaN]	[NaN;NaN]	[0.00;0.00]	

Table 11: Safety Analysis for COMPOSE 3 - Age >=40 to <65

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	445	305	68.54	SAS	0.97	0.92	-0.02	0.6080
Placebo	475	334	70.32	SAS	[0.89;1.06]	[0.69;1.22]	[-0.08;0.04]	
Serious TEAE								
Naldemedine	445	47	10.56	SAS	0.88	0.87	-0.01	0.5590
Placebo	475	57	12.00	SAS	[0.61;1.27]	[0.57;1.30]	[-0.06;0.03]	
Severe TEAE								
Naldemedine	445	51	11.46	SAS	1.03	1.03	0.00	0.9675
Placebo	475	53	11.16	SAS	[0.72;1.48]	[0.69;1.55]	[-0.04;0.04]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	445	27	6.07	SAS	0.99	0.99	-0.00	1.0000
Placebo	475	29	6.11	SAS	[0.60;1.65]	[0.58;1.71]	[-0.03;0.03]	
TEAE leading death								
Naldemedine	445	1	0.22	SAS	0.53	0.53	-0.00	1.0000
Placebo	475	2	0.42	SAS	[0.05;5.87]	[0.05;5.90]	[-0.01;0.01]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	445	4	0.90	SAS	1.07	1.07	0.00	1.0000
Placebo	475	4	0.84	SAS	[0.27;4.24]	[0.27;4.30]	[-0.01;0.01]	

Table 12: Safety Analysis for COMPOSE 3 - Age >=65 to <75

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	79	52	65.82	SAS	0.85	0.57	-0.11	0.1836
Placebo	66	51	77.27	SAS	[0.69;1.05]	[0.27;1.19]	[-0.26;0.03]	
Serious TEAE								
Naldemedine	79	8	10.13	SAS	0.84	0.82	-0.02	0.9079
Placebo	66	8	12.12	SAS	[0.33;2.10]	[0.29;2.31]	[-0.12;0.08]	
Severe TEAE								
Naldemedine	79	10	12.66	SAS	1.67	1.77	0.05	0.4151
Placebo	66	5	7.58	SAS	[0.60;4.65]	[0.57;5.46]	[-0.05;0.15]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	79	6	7.59	SAS	1.25	1.27	0.02	0.7557
Placebo	66	4	6.06	SAS	[0.37;4.25]	[0.34;4.72]	[-0.07;0.10]	
TEAE leading death								
Naldemedine	79	0	0.00	SAS	NaN	NaN	0.00	1.0000
Placebo	66	0	0.00	SAS	[NaN;NaN]	[NaN;NaN]	[0.00;0.00]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	79	0	0.00	SAS	NaN	NaN	0.00	1.0000
Placebo	66	0	0.00	SAS	[NaN;NaN]	[NaN;NaN]	[0.00;0.00]	

Table 13: Safety Analysis for COMPOSE 3 - Age >= 75

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	22	17	77.27	SAS	0.97	0.85	-0.03	1.0000
Placebo	10	8	80.00	SAS	[0.66;1.42]	[0.13;5.37]	[-0.33;0.28]	
Serious TEAE								
Naldemedine	22	1	4.55	SAS	0.15	0.11	-0.25	0.0793
Placebo	10	3	30.00	SAS	[0.02;1.28]	[0.01;1.25]	[-0.55;0.04]	
Severe TEAE								
Naldemedine	22	3	13.64	SAS	0.45	0.37	-0.16	0.3461
Placebo	10	3	30.00	SAS	[0.11;1.87]	[0.06;2.27]	[-0.48;0.15]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	22	2	9.09	SAS	0.45	0.40	-0.11	0.5717
Placebo	10	2	20.00	SAS	[0.07;2.78]	[0.05;3.35]	[-0.38;0.17]	
TEAE leading death								
Naldemedine	22	0	0.00	SAS	0.00	0.00	-0.10	0.3125
Placebo	10	1	10.00	SAS	[0.00;NaN]	[0.00;NaN]	[-0.29;0.09]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	22	0	0.00	SAS	0.00	0.00	-0.10	0.3125
Placebo	10	1	10.00	SAS	[0.00;NaN]	[0.00;NaN]	[-0.29;0.09]	

Table 14: Safety Analysis for COMPOSE 3 - Stable laxative

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	312	216	69.23	SAS	0.92	0.75	-0.06	0.1267
Placebo	335	251	74.93	SAS	[0.84;1.02]	[0.53;1.06]	[-0.13;0.01]	
Serious TEAE								
Naldemedine	312	36	11.54	SAS	0.86	0.84	-0.02	0.5427
Placebo	335	45	13.43	SAS	[0.57;1.29]	[0.53;1.34]	[-0.07;0.03]	
Severe TEAE								
Naldemedine	312	39	12.50	SAS	1.07	1.08	0.01	0.8304
Placebo	335	39	11.64	SAS	[0.71;1.63]	[0.68;1.74]	[-0.04;0.06]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	312	24	7.69	SAS	1.23	1.25	0.01	0.5778
Placebo	335	21	6.27	SAS	[0.70;2.16]	[0.68;2.29]	[-0.03;0.05]	
TEAE leading death								
Naldemedine	312	1	0.32	SAS	0.36	0.36	-0.01	0.6248
Placebo	335	3	0.90	SAS	[0.04;3.42]	[0.04;3.44]	[-0.02;0.01]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	312	3	0.96	SAS	0.81	0.80	-0.00	1.0000
Placebo	335	4	1.19	SAS	[0.18;3.57]	[0.18;3.62]	[-0.02;0.01]	

Table 15: Safety Analysis for COMPOSE 3 - Non-stable laxative

Parameter	N	N with response	% with response	Analysis Set	RR [95%-CI]	OR [95%-CI]	RD [95%-CI]	p-value vs Placebo
Any Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)								
Naldemedine	185	119	64.32	SAS	0.92	0.77	-0.06	0.2999
Placebo	183	128	69.95	SAS	[0.80;1.06]	[0.50;1.20]	[-0.15;0.04]	
Serious TEAE								
Naldemedine	185	13	7.03	SAS	0.58	0.55	-0.05	0.1456
Placebo	183	22	12.02	SAS	[0.30;1.12]	[0.27;1.13]	[-0.11;0.01]	
Severe TEAE								
Naldemedine	185	22	11.89	SAS	0.95	0.94	-0.01	0.9690
Placebo	183	23	12.57	SAS	[0.55;1.64]	[0.50;1.75]	[-0.07;0.06]	
TEAE leading to discontinuation of treatment								
Naldemedine	185	13	7.03	SAS	1.07	1.08	0.00	1.0000
Placebo	183	12	6.56	SAS	[0.50;2.29]	[0.48;2.43]	[-0.05;0.06]	
TEAE leading death								
Naldemedine	185	0	0.00	SAS	NaN	NaN	0.00	1.0000
Placebo	183	0	0.00	SAS	[NaN;NaN]	[NaN;NaN]	[0.00;0.00]	
Major Adverse Cardiac Events								
Naldemedine	185	1	0.54	SAS	0.99	0.99	-0.00	1.0000
Placebo	183	1	0.55	SAS	[0.06;15.70]	[0.06;15.93]	[-0.02;0.01]	