



IQWiG-Berichte – Nr. 958

**Naldemedin
(opioidinduzierte
Obstipation) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-45
Version: 1.0
Stand: 13.08.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Naldemedin (opioidinduzierte Obstipation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.05.2020

Interne Auftragsnummer

A20-45

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Matthias Breidert, Stadtspital Waid, Zürich

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Erika Penner
- Nadia Abu Rajab
- Lars Beckmann
- Charlotte Guddat
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Daniela Preukschat
- Sonja Schiller

Schlagwörter: Naldemedin, Opioid-induzierte Obstipation, Nutzenbewertung, NCT01965652, NCT01336205

Keywords: Naldemedine, Opioid-Induced Constipation, Benefit Assessment, NCT01965652, NCT01336205

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	15
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	15
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	15
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	16
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	20
3.2.1 Behandlungsdauer	21
3.2.2 Verbrauch	21
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	22
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6 Versorgungsanteile	22
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	23
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	24
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	24
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	25
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
5	Literatur	34
	Anhang A – Studiencharakteristika	37
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	42

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Naldemedin	3
Tabelle 3: Naldemedin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Naldemedin	7
Tabelle 5: Naldemedin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	14
Tabelle 6: Naldemedin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	24
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	25
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	26
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Naldemedin vs. Naloxegol.....	38
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Naldemedin vs. Naloxegol.....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGA	American Gastroenterology Association
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAMORA	Peripherally-acting μ -opioid Receptor Antagonists (peripher wirksamer μ -Opioidrezeptor-Antagonist)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Naldemedin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.05.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Naldemedin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.05.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Naldemedin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden ^b	ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1 [2]) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V [3])
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden und für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt	Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich, dass für diese Patientinnen und Patienten ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation infrage kommt.
AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Für die Fragestellungen werden zur vereinfachten Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die ein weiteres Laxans infrage kommt

- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die ein weiteres Laxans nicht mehr infrage kommt

Abweichend von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt der pU die Population nicht in Patientinnen und Patienten, für die ein weiteres Laxans infrage kommt und Patientinnen und Patienten, für die ein weiteres Laxans nicht mehr infrage kommt. Stattdessen sieht der pU in Modul 3 A des Dossiers für die gesamte Population Naloxegol oder Methylnaltrexon als Vergleichstherapie. Er begründet dies damit, dass herkömmliche Laxanzien lediglich als Erstlinientherapie indiziert seien und Naloxegol sowie Methylnaltrexon als Vertreter der peripher wirksamen μ -Opioidrezeptor-Antagonisten (PAMORAs) somit für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine angemessene Vergleichstherapie seien.

Die vorliegende Bewertung erfolgt abweichend vom pU gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und der damit verbundenen Aufteilung der Patientengruppen. Verschiedene aktuelle nationale und internationale Leitlinien stützen in wesentlichen Punkten die Festlegung des G-BA. Die aktuelle Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) zur Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung empfiehlt beispielsweise den Einsatz der PAMORAs im Rahmen eines Stufenschemas in der Drittlinie, nachdem bereits verschiedene Laxanzien eingesetzt worden sind. Insgesamt kann aus den Leitlinien nicht abgeleitet werden, dass sich eine Abweichung von der Festlegung des G-BA hinreichend begründen ließe.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Naldemedin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, sucht der pU zusätzlich nach Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich von Naldemedin gegenüber Naloxegol über den Brückenkompator Standardtherapie. Er identifiziert hierfür sowohl auf der Naldemedin- als auch auf der Naloxegol-Seite jeweils 1 Studie: die Studie COMPOSE 3 auf der Naldemedin-Seite und die Studie KODIAC-08 auf der Naloxegol-Seite. Mit der Wahl von Naloxegol als Vergleichstherapie sind die vom pU eingereichten Daten somit ausschließlich für die Bewertung von Fragestellung 2 potenziell relevant. Für Fragestellung 1 legt der pU keine Daten zur Bewertung vor.

Die Studie COMPOSE 3 ist eine RCT zum Vergleich von Naldemedin mit Placebo. In die Studie wurden 1246 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Patientenpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet von Naldemedin mit der Einschränkung, dass nur Patientinnen und Patienten mit nicht tumorbedingten Schmerzen eingeschlossen wurden. Die Behandlung mit Naldemedin erfolgte gemäß Fachinformation. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn routine- oder regelmäßig Laxanzien einnahmen, sollten diese stabile Laxanzientherapie sowohl im Naldemedin- als auch im Vergleichsarm möglichst während der gesamten Studiendauer fortführen. Für Patientinnen und Patienten, die keine stabile Laxanzientherapie erhielten, war bei Bedarf die Einnahme einer Notfallmedikation erlaubt. Diese Notfallmedikation war in beiden Studienarmen zusätzlich zu einer stabilen Laxanzientherapie bzw. einer Behandlung mit Naldemedin erlaubt. Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde trotz der Einnahme einer Notfallmedikation weitergeführt. Primärer Endpunkt der Studie waren unerwünschte Ereignisse.

Bei der Studie KODIAC-08 handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Naloxegol mit einer Standardtherapie. In die Studie wurden 844 erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer opioidinduzierten Obstipation infolge einer Opioidtherapie von nicht tumorbedingten Schmerzen eingeschlossen. Eine Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Laxanzien war möglich, aber keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. Während einer 2-wöchigen Bestätigungsphase vor der Randomisierung mussten die Patientinnen und Patienten alle eingenommenen Laxanzien absetzen. Die Behandlung mit Naloxegol erfolgte gemäß Fachinformation. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt ausgewählte Standardtherapie mit selektierten Laxanzien. Primäre Endpunkte der Studie waren verschiedene unerwünschte Ereignisse.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung

Für Fragestellung 2 ist ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 aus den folgenden Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Naldemedin zu treffen:

- Die Patientenpopulation der Studie KODIAC-08 entspricht nur teilweise dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin, da eine Vorbehandlung mit Laxanzien für den Studieneinschluss nicht notwendig war.
- Sowohl in der Studie COMPOSE 3 als auch in der Studie KODIAC-08 ist der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die ein weiteres Laxans nicht mehr infrage kommt (Fragestellung 2), unbekannt. Allenfalls sind somit jeweils Teilpopulationen der Studien für Fragestellung 2 relevant.
- Der Brückenkomparator ist in den beiden Studien nicht ausreichend ähnlich, da in der Studie COMPOSE 3 im Gegensatz zur Studie KODIAC-08 zu Studienbeginn keine neu definierte Laxanzientherapie als Standardtherapie eingesetzt worden ist.

- Eine Abwägung von Nutzen und Schaden ist für den indirekten Vergleich nicht möglich, da es sich bei der Studie KODIAC-08 um eine Studie zur Langzeitsicherheit handelt und nur Ergebnisse zu UE-Endpunkten vorliegen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Naldemedin.

Tabelle 3: Naldemedin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden ^b	ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1 [2]) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V [3])	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden und für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt	Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich, dass für diese Patientinnen und Patienten ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation infrage kommt.
 AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Naldemedin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden ^b	ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1 [2]) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V [3])
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden und für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt	Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich, dass für diese Patientinnen und Patienten ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation infrage kommt.
AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Für die Fragestellungen werden zur vereinfachten Darstellung und besseren Lesbarkeit im Fließtext in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die ein weiteres Laxans infrage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die ein weiteres Laxans nicht mehr infrage kommt

Abweichend von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt der pU die Population nicht in Patientinnen und Patienten, für die ein weiteres Laxans infrage kommt und Patientinnen und Patienten, für die ein weiteres Laxans nicht mehr infrage kommt. Stattdessen sieht der pU in Modul 3 A des Dossiers für die gesamte Population Naloxegol oder Methylnaltrexon als Vergleichstherapie. Er begründet dies damit, dass herkömmliche Laxanzien lediglich als Erstlinientherapie indiziert seien und Naloxegol sowie Methylnaltrexon als Vertreter der peripher wirksamen μ -Opioidrezeptor-Antagonisten (PAMORAs) somit für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine angemessene Vergleichstherapie seien.

Die vorliegende Bewertung erfolgt abweichend vom pU gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und der damit verbundenen Aufteilung der Patientengruppen. Verschiedene aktuelle nationale und internationale Leitlinien stützen in wesentlichen Punkten die Festlegung des G-BA [4-9]. Die aktuelle AWMF-Leitlinie zur Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung empfiehlt beispielsweise den Einsatz der PAMORAs im Rahmen eines Stufenschemas in der Drittlinie, nachdem bereits verschiedene Laxanzien eingesetzt worden sind [5]. Insgesamt kann aus den Leitlinien nicht abgeleitet werden, dass sich eine Abweichung von der Festlegung des G-BA hinreichend begründen ließe.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Naldemedin (Stand zum 16.03.2020)
- bibliografische Recherche zu Naldemedin (letzte Suche am 16.03.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Naldemedin (letzte Suche am 16.03.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Naldemedin (letzte Suche am 16.03.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.03.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.03.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.03.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Naldemedin (letzte Suche am 18.05.2020)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Naldemedin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU hat bei den Einschlusskriterien eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen herangezogen. Diese Studiendauer ist für Studien zu opioidinduzierter Obstipation infolge einer Opioidtherapie von nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen sachgerecht. Darüber hinaus

wurden bei der Prüfung der Vollständigkeit des Studienpools auch keine kürzeren direkt vergleichenden Studien für Patientinnen und Patienten identifiziert, die keine chronischen Schmerzen haben, die aber ebenfalls zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin gehören (z. B. opioidinduzierte Obstipation infolge einer Opioidtherapie von tumorbedingten Schmerzen).

Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, sucht der pU zusätzlich nach Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich von Naldemedin gegenüber Naloxegol über den Brückenkomparator Standardtherapie. Er identifiziert hierfür sowohl auf der Naldemedin- als auch auf der Naloxegol-Seite jeweils 1 Studie. Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU identifiziert für seinen adjustierten indirekten Vergleich die Studie COMPOSE 3 [10-15], in der Naldemedin mit Placebo verglichen wird, und die Studie KODIAC-08 [16-19], in der Naloxegol mit einer Standardtherapie verglichen wird. Mit der Wahl von Naloxegol als Vergleichstherapie sind die vom pU eingereichten Daten somit ausschließlich für die Bewertung von Fragestellung 2 potenziell relevant (vgl. Abschnitt 2.2). Für Fragestellung 1 legt der pU keine Daten zur Bewertung vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist für Fragestellung 2 auf Basis dieser beiden Studien jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Naldemedin zu treffen:

- Die Patientenpopulation der Studie KODIAC-08 entspricht nur teilweise dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin, da eine Vorbehandlung mit Laxanzien für den Studieneinschluss nicht notwendig war.
- Sowohl in der Studie COMPOSE 3 als auch in der Studie KODIAC-08 ist der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die ein weiteres Laxans nicht mehr infrage kommt (Fragestellung 2), unbekannt. Allenfalls sind somit jeweils Teilpopulationen der Studien für Fragestellung 2 relevant.
- Der Brückenkomparator ist in den beiden Studien nicht ausreichend ähnlich, da in der Studie COMPOSE 3 im Gegensatz zur Studie KODIAC-08 zu Studienbeginn keine neu definierte Laxanzientherapie als Standardtherapie eingesetzt worden ist.
- Eine Abwägung von Nutzen und Schaden ist für den indirekten Vergleich nicht möglich, da es sich bei der Studie KODIAC-08 um eine Studie zur Langzeitsicherheit handelt und nur Ergebnisse zu UE-Endpunkten vorliegen.

Die Studien und die fehlende Eignung des indirekten Vergleichs für die Nutzenbewertung werden nachfolgend ausführlicher beschrieben. Weitere Informationen zu Studien- und Interventionscharakteristika der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 sind tabellarisch in Anhang A dargestellt.

Studie COMPOSE 3 zu Naldemedin

Bei der Studie COMPOSE 3 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Naldemedin mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer opioidinduzierten Obstipation infolge einer Opioidtherapie von nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten zuvor mit mindestens 1 Laxans behandelt worden sein.

Insgesamt wurden weltweit 1246 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Naldemedin (N = 623) oder einer Behandlung mit Placebo (N = 623) zugeteilt. Die Patientinnen und Patienten erhielten täglich 1 Tablette mit 200 µg Naldemedin oder einem Placebo, die sie zu einer beliebigen Tageszeit einnehmen konnten. Die Studienbehandlung entspricht damit den Vorgaben der Fachinformation zu Naldemedin [20]. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn routine- oder regelmäßig Laxanzien einnahmen, sollten diese stabile Laxanzientherapie sowohl im Naldemedin- als auch im Vergleichsarm möglichst während der gesamten Studiendauer fortführen. Dosisanpassungen (Erhöhung oder Verringerung) während der Behandlungsphase waren erlaubt. Für Patientinnen und Patienten, die keine stabile Laxanzientherapie erhielten, war bei Bedarf die Einnahme einer Notfallmedikation erlaubt. Diese Notfallmedikation war in beiden Studienarmen zusätzlich zu einer stabilen Laxanzientherapie bzw. einer Behandlung mit Naldemedin erlaubt. Die Einnahme musste dokumentiert werden und die Behandlung mit der Studienmedikation wurde trotz der Einnahme einer Notfallmedikation weitergeführt.

Die Patientinnen und Patienten wurden nach einer 2- bis 4-wöchigen Screeningperiode 52 Wochen behandelt und 2 Wochen lang nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie waren unerwünschte Ereignisse. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorien Nebenwirkungen und Endpunkte der Kategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik.

Studie KODIAC-08 zu Naloxegol

Bei der Studie KODIAC-08 handelt es sich um eine offene, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Naloxegol mit einer Standardtherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer opioidinduzierten Obstipation infolge einer Opioidtherapie von nicht tumorbedingten Schmerzen eingeschlossen. Eine Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit Laxanzien war möglich, aber keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie.

Insgesamt wurden 844 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Naloxegol (N = 563) oder einer Behandlung mit einer Standardtherapie (N = 281) zugeteilt. Zuvor mussten die Patientinnen und Patienten während einer 2-wöchigen Phase zur Bestätigung der Diagnose der opioidinduzierten Obstipation (Bestätigungsphase) alle eingenommenen Laxanzien absetzen. Die Patientinnen und Patienten erhielten anschließend im Naloxegolarm täglich 25 mg Naloxegol. Eine Begleitbehandlung mit Laxanzien war im

Naloxegolarm untersagt. Die Studienbehandlung entspricht damit den Vorgaben der Fachinformation zu Naloxegol [21]. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten eine vom Prüfarzt bzw. von der Prüfarztin ausgewählte Standardtherapie mit selektierten Laxanzien. Dabei konnten sowohl neue als auch bereits vor der Studie eingenommene Laxanzien eingesetzt werden.

Die Patientinnen und Patienten wurden nach einer 2-wöchigen Screeningperiode 52 Wochen behandelt und 2 Wochen lang nachbeobachtet.

Primäre Endpunkte der Studie waren verschiedene unerwünschte Ereignisse. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen.

Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung

Patientenpopulation der Studie KODIAC-08 entspricht nur teilweise den Fragestellungen der Nutzenbewertung

In der Studie COMPOSE 3 entspricht die untersuchte Population einer Teilpopulation in dem Anwendungsgebiet von Naldemedin und somit den Fragestellungen der vorliegenden Dossierbewertung. Die Studie schließt erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation infolge einer Opioidtherapie ein, die mit mindestens 1 Laxans vorbehandelt wurden. Die Studie COMPOSE 3 liefert dazu Ergebnisse für eine Opioidtherapie von nicht tumorbedingten Schmerzen, die Fragestellungen der Dossierbewertung umfassen jedoch auch tumorbedingte Schmerzen. Die Studie KODIAC-08 schließt erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation infolge einer Opioidtherapie von nicht tumorbedingten Schmerzen ein. In der Studie KODIAC-08 war eine Vorbehandlung mit Laxanzien möglich, im Gegensatz zur Studie COMPOSE 3 jedoch nicht notwendig. Aus den vorgelegten Daten geht hervor, dass in der KODIAC-08-Studie nur etwa 2 Drittel der Patientinnen und Patienten mit Laxanzien vorbehandelt wurden. Diese Angabe bezieht sich allerdings nur auf die 2 Wochen vor dem Screening. Daher entspricht aus der KODIAC-08-Studie nur eine Teilpopulation unbekannter Größe dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin und somit den Fragestellungen der vorliegenden Dossierbewertung.

Unbekannter Anteil an Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 relevant

Naloxegol stellt ausschließlich für Patientinnen und Patienten, für die ein weiteres Laxans nicht mehr infrage kommt (Fragestellung 2), eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Da der pU jedoch abweichend von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Unterteilung in die 2 Fragestellungen vorgenommen hat, hat er keine Angaben dazu gemacht, ob und wie viele Patientinnen und Patienten beider Studien (COMPOSE 3 und KODIAC-08) jeweils für die Beantwortung von Fragestellung 2 infrage kommen. Dies lässt sich auch nicht den in Modul 4 vorliegenden Angaben zu den Studien entnehmen.

So ließen sich beispielsweise laxanzienrefraktäre Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 zuordnen. Hierbei handelt es sich etwa nach Definition der Guidelines der European Medicines Agency (EMA) und der American Gastroenterological Association (AGA) um Patientinnen und Patienten die auf mindestens 2 verschiedene Laxanzien unzureichend angesprochen haben [6,7].

Gemäß Einschlusskriterien der Studie COMPOSE 3 sind alle Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Laxans vorbehandelt. Der pU gibt in seinem Dossier zudem an, dass etwa die Hälfte aller Patientinnen und Patienten innerhalb der 28 Tage vor dem Screening bis zur letzten Dosis der Studienmedikation in der Studie COMPOSE 3 eine stabile Laxanzientherapie erhalten haben. Diese Angaben erlauben aber keine Rückschlüsse darüber, ob für diese Patientinnen und Patienten eine weitere Laxanzientherapie noch infrage kommt. Dies betrifft gleichermaßen die Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine stabile Laxanzientherapie erhalten haben. Weitere Angaben zur Studie COMPOSE 3 sowie Angaben zur Studie KODIAC-08, die eine Abschätzung dazu ermöglichen ob und wie viele Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 zugeordnet werden können, fehlen.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte wären in den Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 somit allenfalls jeweils nur Teilpopulationen von unbekannter Größe für Fragestellung 2 relevant.

Die vom pU vorgelegten Daten der gesamten Studienpopulationen der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 sind somit nicht für die Nutzenbewertung von Naldemedin im Kontext von Fragestellung 2 geeignet. Sofern sich aus den beiden Studien geeignete Teilpopulationen operationalisieren ließen, wäre ein adjustierter indirekter Vergleich jedoch schon aus den beiden im Folgenden genannten Argumenten nicht sachgerecht.

Brückenkompator der beiden Studien nicht ausreichend ähnlich

Die Studie COMPOSE 3 ist als placebokontrollierte Studie konzipiert. Eine Standardbehandlung mit Laxanzien war in beiden Studienarmen lediglich in Form einer Begleitbehandlung möglich, die in der Fortführung einer bereits zu Studienbeginn bestehenden unzureichenden Laxanzientherapie bestand. Es erfolgte zu Studienbeginn keine Überprüfung und Optimierung der Behandlung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt. Etwa die Hälfte aller Patientinnen und Patienten erhielten über die gesamte Behandlungsdauer eine derartige Begleitbehandlung.

Die Studie KODIAC-08 ist dagegen so konzipiert, dass Naloxegol gegen eine Standardtherapie verglichen wird. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn Laxanzien einnahmen, sollten diese während der Bestätigungsphase absetzen. Nach der Randomisierung erhielten etwa 80 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt ausgewählte Laxanzientherapie, die grundsätzlich auch für die Patientinnen und Patienten neue Laxanzien enthalten konnte. Im Gegensatz zur Studie COMPOSE 3 erhielten

die Patientinnen und Patienten in der Studie KODIAC-08 somit eine zu Studienbeginn vom Prüfarzt bzw. von der Prüfarztin neu definierte Standardtherapie.

Aufgrund der unterschiedlichen eingesetzten Laxanzientherapien in den beiden Vergleichsarmen der Studien besteht keine hinreichende Ähnlichkeit des Brückenkomparators. Auch aus diesem Grund sind die Voraussetzungen für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht erfüllt.

Keine Abwägung von Nutzen und Schaden möglich

Bei der Studie KODIAC-08 handelt es sich um eine Studie zur Bewertung der Langzeitsicherheit von Naloxegol. Es wurden daher vorwiegend Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erhoben. Der pU hat den indirekten Vergleich dementsprechend ausschließlich auf der Basis von UE-Endpunkten durchgeführt. Die Symptome der opioidinduzierten Obstipation (insbesondere die intendierte Verbesserung der Symptomatik) wurden nicht erhoben und können über die UE-Endpunkte auch nicht hilfsweise erfasst werden. Für den indirekten Vergleich lägen daher allenfalls Daten zu UE-Endpunkten vor, sodass eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich wäre.

Insgesamt ist abweichend von der Einschätzung des pU der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Naldemedin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Naldemedin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden ^b	ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1 [2]) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V [3])	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden und für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt	Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich, dass für diese Patientinnen und Patienten ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation infrage kommt. AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis des indirekten Vergleichs der Studien COMPOSE 3 und KODIAC-08 für die gesamte Population einen Anhaltspunkt für einen mindestens geringen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der opioidinduzierten Obstipation stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht laut Fachinformation aus Erwachsenen mit opioidinduzierter Obstipation, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden [20]. Darüber hinaus präzisiert der G-BA das Anwendungsgebiet dadurch, dass in der Zielpopulation Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden sollen, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden.

Nach den Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation außerdem in Patientinnen und Patienten,

- für die ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß Arzneimittel-Richtlinie [AM-RL] Anlage I Nr. 1 [2]) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V [3]) infrage kommt (Fragestellung 1) oder
- für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr infrage kommt (Fragestellung 2).

Zur Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Fragestellungen gemäß den oben genannten Vorgaben des G-BA finden sich keine Angaben in Modul 3 A des Dossiers.

Der pU differenziert die Zielpopulation nach Patientinnen und Patienten, die chronische nicht tumorbedingte Schmerzen oder tumorbedingte Schmerzen aufweisen. Diese Differenzierung ist der Fachinformation nicht explizit zu entnehmen. Diese vom pU vorgenommene Operationalisierung wird in Abschnitt 3.1.3 dargestellt (siehe Schritt 2) und bewertet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an spezifischen, ursächlich wirksamen Behandlungsalternativen bei der Behandlung einer opioidinduzierten Obstipation. Bei der Behandlung mit Naldemedin muss zudem kein unzureichendes Ansprechen auf Laxanzien vorliegen und es ist oral anwendbar.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Grundlage bildet eine Auswertung von GKV-Verordnungsdaten aus der IMS-LRx-Analyzer-Datenbank des Unternehmens IQVIA [22]. Die IMS-LRx-Analyzer-Datenbank beinhaltet longitudinale Verordnungsdaten des ambulanten GKV-Markts, die anhand von anonymisierten Rezeptdaten (Pharmazentralnummer) aus Apothekenabrechnungszentren erfasst werden. Diagnosen nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) werden hierbei allerdings nicht berücksichtigt. Laut pU war das Ziel der Auswertung, die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die früher bereits ein Laxans erhalten haben, im Sinne einer 1-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2018 zu ermitteln. Die Ergebnisse der Auswertung wurden nach jedem einzelnen Schritt unter Verwendung eines Faktors von 1,3285 (Kehrwert des in der LRx-Datenbank abgedeckten Opioidmarkts von 75,3 %) auf die gesamte GKV-Zielpopulation hochgerechnet. Die einzelnen Schritte werden im Folgenden dargestellt.

Schritt 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Opioidaufnahme im Jahr 2018

Laut pU wurden die Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die mindestens 1 Verordnung eines Opioids im Zeitraum 01/2018 bis 12/2018 bzw. mindestens 1 Opioidverordnung im Jahr 2017 mit einer Therapiereichweite bis in das Jahr 2018 erhalten haben. Dabei wurde ein Reichweitenansatz auf Basis der Packungsgröße gewählt.

Es wurden laut pU folgende Opiode berücksichtigt:

- Buprenorphin (transdermal)
- Fentanyl (transdermal)
- Hydromorphon (Tabletten / Kapseln retardiert)
- Morphin (Tabletten / Kapseln retardiert)
- Oxycodon/Naloxon (Tabletten, retardiert)
- Tilidin/Naloxon (Tabletten, retardiert)
- Oxycodon (Tabletten, retardiert)
- Tapentadol (Tabletten, retardiert)
- Tramadol (Tabletten / Kapseln retardiert)

Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 3 560 504 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV mit einer Opioidaufnahme im Jahr 2018 an.

Schritt 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit chronischem nicht tumorbedingtem Schmerz und mit tumorbedingtem Schmerz unter Opioidtherapie im Jahr 2018

Der pU differenziert alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 in diejenigen, die entweder eine Opioidbehandlung aufgrund von chronischem nicht tumorbedingtem Schmerz oder aufgrund tumorbedingtem Schmerz erhalten haben. Dies begründet er damit, dass das Auftreten einer opioidinduzierten Obstipation in der Literatur und in den Leitlinien üblicherweise mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen sowie tumorbedingten Schmerzen in Zusammenhang gebracht wird. Um Patientinnen und Patienten mit tumorbedingtem Schmerz identifizieren bzw. zuordnen zu können, wurden laut pU Verordnungen der Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Klassen¹ L01 (antineoplastische Mittel) und L02 (endokrine Therapien), sowie die Pharmazentralnummer 9999092 (Zytostatika-Zubereitungen) herangezogen.

Um die Patientinnen und Patienten mit chronischen nicht tumorbedingten Schmerzen sowie tumorbedingten Schmerzen aus Schritt 1 ermitteln zu können, wurde eine Mindesttherapiedauer von 4 Wochen zugrunde gelegt, die anhand der Reichweite der Packungsgröße ermittelt wurde. Angaben hierzu gewinnt der pU aus 1 systematischen Review zu chronischen Nichttumorschmerzen aus dem Jahr 2013, bei denen als Einschlusskriterium für das systematische Review von RCTs eine Mindesttherapiedauer von 4 Wochen herangezogen wurde [24]. Da es laut pU keine Angaben in der Literatur zur Mindesttherapiedauer einer Opioidbehandlung für Patientinnen und Patienten mit Tumorschmerz gibt, zieht er ebenfalls die Mindesttherapiedauer von 4 Wochen heran.

Der pU beschreibt auf Basis von Literaturangaben, dass Patientinnen und Patienten unter Opioidtherapie aufgrund von Nebenwirkungen die Einnahme unterbrochen bzw. Einnahmen ausgelassen oder die Dosierung herabgesetzt haben können [25,26]. In seiner Auswertung geht der pU daher auch bei Opioid-Therapiepausen von bis zu 20 Tagen bzw. bis zu 20 % der individuellen Opioid-Behandlungsdauer einer Patientin bzw. eines Patienten von einer kontinuierlichen Therapie aus.

Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 2 474 806 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV mit chronischem nicht tumorbedingtem Schmerz und mit tumorbedingtem Schmerz unter Opioidtherapie an.

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020 [23]. [Anmerkung der Redaktion: Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und wesentliche Funktionseinheiten des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.]

Schritt 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 mit opioidinduzierter Obstipation im Jahr 2018

Der pU beschreibt, dass bisher kein Diagnosecode der ICD-10 zur Bestimmung der opioidinduzierten Obstipation existiert. Um bei der Herleitung der Zielpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die an einer opioidinduzierten Obstipation leiden, wurden laut pU die Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation identifiziert, die

- eine Verordnung eines Opioids und eine Verordnung für ein konventionelles Laxans, Naloxegol, Methylnaltrexon oder Prucaloprid innerhalb der berechneten Opioid-Therapiedauer erhalten haben oder
- eine Verordnung für Oxycodon/Naloxon bzw. Tilidin/Naloxon erhalten haben.

Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 342 127 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV mit opioidinduzierter Obstipation an.

Schritt 4: Erwachsene Patientinnen und Patienten aus Schritt 3, die früher bereits mit einem Laxans behandelt wurden

Um die Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation zu ermitteln, die früher bereits mit einem Laxans behandelt wurden, wurde laut pU ein Vorbetrachtungszeitraum von 01/2015 bis 12/2017 zugrunde gelegt. Laut pU musste hierfür als Einschlusskriterium in der Auswertung gelten, dass die Patientinnen und Patienten ein Laxans aufgrund einer opioidinduzierten Obstipation und nicht aufgrund einer funktionalen Obstipation erhalten haben. Daher wurden die Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die

- im Vorbetrachtungszeitraum eine Opioidverordnung und eine Laxansverordnung innerhalb der Opioidreichweite erhalten haben und
- bei ihrer Erstverordnung eines Opioids weder auf dem gleichen Rezept, noch am gleichen Tag ein Laxans verschrieben bekommen haben.

Um nur Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, bei denen aufgrund der anhaltenden Beschwerden eine Veränderung der Therapie vorgenommen wurde, sind diejenigen ausgeschlossen, die im gesamten Studienzeitraum nur 1 Laxanssubstanz erhalten haben. Als Ergebnis ermittelt der pU eine Anzahl von 64 992 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation für das Jahr 2018, die früher bereits mit einem Laxans behandelt wurden, für die GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 A des Dossiers dar.

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Das methodische Vorgehen zur Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenz ist aufgrund unsicherer Annahmen sowie unklarer Argumentationen des pU nur teilweise nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere relevante Aspekte werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1:

In Modul 3 A des Dossiers befinden sich keine Angaben darüber, inwieweit Ausschlusskriterien bei der Auswahl der GKV-Verordnungsdaten berücksichtigt sind. Der pU begründet in diesem Zusammenhang beispielsweise nicht die Wahl der eingeschlossenen Opioide. Im Abgleich mit dem 3-Stufen-Schema der Weltgesundheitsorganisation zur Tumorschmerzbehandlung [5] finden sich noch weitere vom pU nicht berücksichtigte Opioide.

Des Weiteren liefert die vom pU herangezogene Datenbank ausschließlich Verordnungsdaten aus dem ambulanten Bereich, sodass nicht auszuschließen ist, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in Schritt 1 aufgrund der Nichtberücksichtigung stationärer Daten unterschätzt sein könnte.

Zu Schritt 2:

Die Differenzierung der Zielpopulation durch den pU auf Patientinnen und Patienten mit chronischem nicht tumorbedingtem Schmerz und mit tumorbedingtem Schmerz unter Opioidtherapie ist der Fachinformation nicht zu entnehmen [20].

Zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit einer Opioidtherapie legt der pU eine Mindesttherapiedauer von 4 Wochen zugrunde und verweist dabei auf 1 systematisches Review aus dem Jahr 2013 [24]. In diesem systematischen Review wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenschmerzen unter einer Opioidtherapie berücksichtigt, sodass letztlich unklar bleibt, ob die Mindesttherapiedauer unabhängig vom Krankheitsbild auf 4 Wochen generalisiert werden kann. Aus dem Anwendungsgebiet der Fachinformation lässt sich keine Mindesttherapiedauer entnehmen. Insgesamt bleiben Patientinnen und Patienten mit einer kürzeren Therapiedauer hierdurch unberücksichtigt. Darüber hinaus hat der pU nicht begründet, weshalb er eine Quantifizierung der Therapiepausen von bis zu 20 Tagen bzw. 20 % der Opioid-Behandlungsdauer vornimmt.

Zu Schritt 3:

Der pU adressiert korrekt, dass Patientinnen und Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt werden, die zwar therapiebedürftig sind, aber nicht mit ihrer Ärztin oder ihrem Arzt über auftretende Obstipationsbeschwerden sprechen und dadurch keine Therapie erhalten haben. Ebenfalls nicht berücksichtigt sind Patientinnen und Patienten, die zum Beispiel Laxanzien ohne Rezept in der Apotheke erworben haben. Dies hat zur Folge, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten in diesem Auswertungsschritt unterschätzt ist.

Darüber hinaus liegt der in der Auswertung hergeleitete Anteil der Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation deutlich niedriger als in der Literatur berichtet (9,6 % im Vergleich zu 15 % bis 87 %) [8], wie auch bereits vom pU thematisiert.

Schließlich basiert die vom pU für die GKV-Zielpopulation angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten auf Daten bis zum Jahr 2018. Der pU rechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht auf das Betrachtungsjahr 2020 hoch.

Zur Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Fragestellungen gemäß den oben genannten Vorgaben des G-BA finden sich keine Angaben in Modul 3 A des Dossiers.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz bzw. Prävalenz der opioidinduzierten Obstipation aufgrund einer Zunahme von Opioidverordnungen, sowie einer Zunahme der diagnostizierten opioidinduzierten Obstipation innerhalb der nächsten 5 Jahre zunehmen wird.

Mithilfe von Krankenkassendaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse Hessen / Krankenversicherung Hessen aus dem Jahr 2013 [27], sowie Krankenkassendaten der BARMER GEK aus dem Jahr 2011 [28], prognostiziert der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation innerhalb der nächsten 5 Jahre. Ausgehend von diesen 2 Quellen – in denen ein leichter Anstieg der Verordnungen mit mindestens 1 Opioid über die Jahre 2000 bis 2010 zu erkennen ist –, berechnet der pU anhand einer relativen jährlichen Steigerungsrate von 1,16 % bis 3,19 % eine Anzahl von 70 438 bis 80 956 Patientinnen und Patienten im Jahr 2025.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für die Behandlung der opioidinduzierten Obstipation bei Erwachsenen, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1 [2]) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V [3])

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

Der pU gibt die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten ausschließlich für Methylnaltrexon, Prucaloprid und Naloxegol an, sodass die entsprechenden Angaben für weitere nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1 [2]) oder verordnungsfähige Medizinprodukte zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V [3]) fehlen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU weist darauf hin, dass die Dauer der begleitenden Behandlung der opioidinduzierten Obstipation von der Dauer der zugrunde liegenden Opioidtherapie abhängt.

Für Naldemedin, Naloxegol und Prucaloprid geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [20,21,29] und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Für Methylnaltrexon legt der pU für Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen als auch für Patientinnen und Patienten bei fortgeschrittener Erkrankung in Palliativbehandlung eine kontinuierliche Behandlung zugrunde. Dies entspricht nur eingeschränkt der Empfehlung der Fachinformation zur Behandlungsdauer bei opioidinduzierter Obstipation. Aus der Fachinformation lässt sich folgende Empfehlung zur Behandlungsdauer entnehmen: „Die Behandlung mit Methylnaltrexonbromid wurde an erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung in klinischen Prüfungen nicht für länger als 4 Monate untersucht und sollte daher nur für einen begrenzten Zeitraum angewendet werden“ [30]. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation ergibt sich für Methylnaltrexon unter der Annahme eines Körpergewichts von 77 kg für einen durchschnittlichen Erwachsenen gemäß Mikrozensus [31] eine Behandlungsdauer von insgesamt 61 (entsprechend einer 4-monatigen Gabe jeden 2. Tag für die Palliativbehandlung) bis 365 Tagen (für die Behandlung von chronischen Schmerzen).

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Naldemedin, Naloxegol und Prucaloprid entsprechen den Fachinformationen [20,21,29].

Der Verbrauch von Methylnaltrexon richtet sich bei fortgeschrittener Erkrankung nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77 kg gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [31] zugrunde und setzt die empfohlene Dosis gemäß Fachinformation von 12 mg / 0,6 ml pro Behandlungstag an [30]. Er vernachlässigt jedoch die Angaben zur Behandlungsdauer bei fortgeschrittener Erkrankung und setzt daher für die Bestimmung der Jahrestherapiekosten

einen insgesamt zu hohen Verbrauch der Untergrenze an. Die Angaben des pU zur Obergrenze entsprechen der Fachinformation [30].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Naldemedin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2020, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Naloxegol, Prucaloprid und Methylnaltrexon geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2020 wieder.

Da laut Fachinformation Methylnaltrexon bei fortgeschrittener Erkrankung zusätzlich zu einer Therapie mit Standardlaxanzien angewendet wird [30], ergeben sich zusätzliche Kosten. Diese Kosten beziffert der pU mit 9,89 € bis 496,47 €

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [20,21,29,30] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Naldemedin Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 1547,31 €. Dies ist plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Naldemedin und den zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Naloxegol und Prucaloprid sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Methylnaltrexon sind für die Obergrenze plausibel, jedoch für die Untergrenze aufgrund einer zu häufig angesetzten Behandlungsdauer deutlich überschätzt. Zudem fallen für Methylnaltrexon bei fortgeschrittener Erkrankung zusätzlich die Kosten einer Basistherapie mit Standardlaxanzien an.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Naldemedin. Er geht jedoch davon aus, dass der Anteil an Verschreibungen mit PAMORAs – zu denen Naldemedin zählt – bei Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation in den nächsten Jahren steigen wird. Zudem macht er Angaben zu Kontraindikationen, Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen. Er führt in diesem Zusammenhang aus, dass Naldemedin bei Patientinnen und Patienten mit bekannter oder vermuteter gastrointestinaler Obstruktion oder Perforation nicht indiziert ist [20] und weist darauf hin, dass hierzu keine Daten vorliegen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar. Die maßgeblichen Gründe für die Unterschätzung sind neben den aufgeführten Unsicherheiten

- der Ausschluss aller Patientinnen und Patienten, die eine kürzere Opioidtherapie als 4 Wochen erhalten sowie
- die Nichtberücksichtigung derjenigen, die die Obstipation im Rahmen einer Selbstmedikation ohne Rezept behandelt haben.

Zur Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Fragestellungen gemäß den oben genannten Vorgaben des G-BA finden sich keine Angaben in Modul 3 A des Dossiers.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Naldemedin als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Naloxegol und Prucaloprid plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient sind für Methylnaltrexon für die Obergrenze plausibel, jedoch für die Untergrenze aufgrund einer zu häufig angesetzten Behandlungsdauer deutlich überschätzt. Zudem fallen für Methylnaltrexon bei fortgeschrittener Erkrankung zusätzlich die Kosten einer Basistherapie mit Standardlaxanzien an.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Naldemedin wird angewendet zur Behandlung von opioidinduzierter Obstipation bei Erwachsenen, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Naldemedin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden ^b	ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1 [2]) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V [3])	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden und für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr in Frage kommt	Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich, dass für diese Patientinnen und Patienten ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation infrage kommt. AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Naldemedin	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Behandlung von opioidinduzierter Obstipation, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden. Davon:	64 992	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar. Die maßgeblichen Gründe für die Unterschätzung sind neben den aufgeführten Unsicherheiten <ul style="list-style-type: none"> ▪ der Ausschluss aller Patientinnen und Patienten, die eine kürzere Opioidtherapie als 4 Wochen erhalten sowie ▪ die Nichtberücksichtigung derjenigen, die die Obstipation im Rahmen einer Selbstmedikation ohne Rezept behandelt haben. Zur Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Fragestellungen finden sich keine Angaben in Modul 3 A des Dossiers.
	Patientinnen und Patienten für die ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1 [2]) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V [3]) infrage kommt (Fragestellung 1)	keine Angabe	
	Patientinnen und Patienten für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr infrage kommt (Fragestellung 2)	keine Angabe	
a. Angabe des pU AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Naldemedin	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Behandlung von opioidinduzierter Obstipation, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden	1547,31	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
zweckmäßige Vergleichstherapie			
ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1 [2]) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V [3])	erwachsene Patientinnen und Patienten mit opioidinduzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden	keine Angabe	Hierzu fehlen Angaben in Modul 3 A des Dossiers.
Naloxegol	erwachsene Patientinnen und Patienten zur Behandlung von opioidinduzierter Obstipation, die zuvor bereits mit einem Laxans behandelt wurden und für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation nicht mehr infrage kommt	1424,45	Die Jahrestherapiekosten für Naloxegol und Prucaloprid sind plausibel.
Prucaloprid		1029,13	
Methylnaltrexon (+ Kosten der Basistherapie mit Standardlaxanzien ^b)		8146,11–16 247,71 (+ 9,89–496,47)	
<p>a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. b. Die Kosten der Basistherapie sind gemäß Fachinformation [30] ausschließlich bei fortgeschrittener Erkrankung in Palliativbehandlung anzusetzen. AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Dauer der Anwendung

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

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

Art der Anwendung

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

Opioidhaltige Schmerzmittel

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

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gastrointestinale Perforation

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

Syndrom, maligne Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Morbus Crohn). Bei jedem Patienten sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Naldemedin insgesamt berücksichtigt werden. Die Patienten müssen bezüglich der Entwicklung von schwerem, persistierendem oder sich verschlimmerndem Abdominalschmerz überwacht werden. Bei Verdacht auf eine Obstruktion oder Perforation muss Naldemedin abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Gastrointestinale Nebenwirkungen

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

Opioidentzugssyndrom

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

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

Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen

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

Eine an gesunden freiwilligen Probanden mit Naldemedin durchgeführte QTc-Studie ergab keine Hinweise auf eine Verlängerung des QT-Intervalls. Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen waren von dem klinischen Studienprogramm zu Naldemedin nicht ausgeschlossen. Die am häufigsten angegebenen Risikofaktoren waren ein BMI ≥ 30 kg/m² sowie eine Vorgeschichte mit Hypertonie und/oder Dyslipidämie.

Schwer eingeschränkte Leberfunktion

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

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren

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

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

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Naldemedin

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

Wechselwirkungen mit CYP3A-Inhibitoren

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

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

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

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

Wechselwirkungen mit starken und moderaten CYP3A-Induktoren

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

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

Wechselwirkungen mit starken P-gp-Inhibitoren

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Naldemedin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

Gesunde freiwillige Probanden

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

Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation

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

Behandlung

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittelrichtlinie: Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen [online]. 09.11.2018 [Zugriff: 19.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-507/AM-RL-I-OTC-2018-11-09.pdf>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage V zum Abschnitt J der Arzneimittel-Richtlinie: Übersicht der verordnungsfähigen Medizinprodukte [online]. 09.06.2020 [Zugriff: 19.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-597/AM-RL-V_2020-06-09_iKt_2020-06-09_BE_2020-06-09.pdf.
4. Deutsche Schmerzgesellschaft. Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS), 2. Aktualisierung [online]. 04.2020 [Zugriff: 19.06.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-0031_S3_LONTS_2020-04.pdf.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung [online]. 2020 (Langversion 2.1 Januar 2020, AWMF-Registernummer: 128/001-OL). URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OL1_S3_Palliativmedizin_2020-02.pdf.
6. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing [online]. 2015 (Band EMA/CHMP/336243/2013). URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/09/WC500193391.pdf.
7. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, Falck-Ytter Y, Hanson BJ, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology* 2019; 156(1): 218-226.
8. Deutsche Gesellschaft für Schmerzmedizin. DGS PraxisLeitlinien Schmerzmedizin: Opioidinduzierte Obstipation V2.0 [online]. 2019 (Hilfsmittel für die tägliche Praxis; Version: 2.0 für Fachkreise; Erscheinungsjahr: 2019). URL: https://www.dgs-praxisleitlinien.de/application/files/6415/5083/3602/PLL_OIC.pdf.

9. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F et al. 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* 2018; 29(Suppl 4): iv111-iv125.
10. Shionogi. Long term safety of naldemedine: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.04.2018 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01965652>.
11. Shionogi. 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: clinical trial results [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 09.04.2020 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002949-11/results>.
12. Shionogi. 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 [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 08.06.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002949-11.
13. Shionogi. Long term safety of naldemedine: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 18.04.2018 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965652>.
14. Webster LR, Nalamachu S, Morlion B, Reddy J, Baba Y, Yamada T et al. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Pain* 2018; 159(5): 987-994.
15. European Medicines Agency. Rizmoic: European public assessment report [online]. 13.12.2018 [Zugriff: 06.07.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/rizmoic-epar-public-assessment-report_en.pdf.
16. AstraZeneca. Assessment of long-term safety in patients with non-cancer-related pain and opioid-induced constipation: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 20.10.2014 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01336205>.
17. AstraZeneca. Assessment of long-term safety in patients with non-cancer-related pain and opioid-induced constipation: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 20.10.2014 [Zugriff: 08.06.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336205>.
18. Webster L, Chey WD, Tack J, Lappalainen J, Diva U, Sostek M. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(7): 771-779.

19. European Medicines Agency. Moventig: European public assessment report [online]. 25.09.2014 [Zugriff: 06.07.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/moventig-epar-public-assessment-report_en.pdf.
20. Hexal AG. Fachinformation Rizmoic® 200 Mikrogramm Filmtabletten. 2020.
21. Kyowa Kirin. Moventig 12,5 mg/25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 19.06.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Iqvia™. Analyse zur Bestimmung der Zielpopulation von Naldemedin bei opioid-induzierter Obstipation. IMS® LRx Analyzer Datenbank.
23. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 10.06.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.
24. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. The Cochrane database of systematic reviews 2013; 0(8): CD004959.
25. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). Pain Med 2009; 10(1): 35-42.
26. Cook SF, Lanza L, Zhou X, Sweeney CT, Goss D, Hollis K et al. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27(12): 1224-1232.
27. Schubert I, Ihle P, Sabatowski R. Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010—a study based on insurance data. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(4): 45-51.
28. Marschall U, L'hoest H. Opioidtherapie in der Versorgungsrealität. Ein Beitrag zur Diskussion um ein weitverbreitetes Arzneimittel. Wuppertal: Barmer GEK; 2011. URL: <http://www.worldcat.org/oclc/756316770>.
29. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation Resolor 1 mg / 2 mg Filmtabletten [online]. 2019 (Stand: Februar 2019). URL: <https://www.fachinfo.de/>.
30. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Fachinformation Relistor 12 mg/0,6 ml Injektionslösung [online]. 2017 (Stand: Januar 2017). URL: <https://www.fachinfo.de/>.
31. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4

Anhang A – Studiencharakteristika

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Naldemedin vs. Naloxegol (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studien mit Intervention						
COMPOSE 3	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit OIC ^b infolge einer Opioidtherapie von nicht tumorbedingten chronischen Schmerzen ≥ 3 Monate	Naldemedin (N = 623) Placebo (N = 623)	Screening: 2–4 Wochen Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 2 Wochen	195 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Estland, Großbritannien, Kanada, Polen, Schweden, Spanien, Südafrika, Ungarn, USA 09/2013–01/2016 Datenschnitte: FDA Zulassung: 24.06.2015 Finaler Datenschnitt EMA: 29.02.2016	primär: UEs sekundär: weitere UE-Endpunkte, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomatik
Studien mit Vergleichstherapie						
KODIAC-08	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit OIC ^c infolge einer Opioidtherapie von nicht tumorbedingten Schmerzen	Naloxegol (N = 563) Standardtherapie ^d (N = 281)	Screening: ≤ 2 Wochen Behandlung: 52 Wochen Beobachtung: 2 Wochen	213 Zentren in den USA 04/2011–12/2012	primär: Nebenwirkungen (UEs, SUEs, Abbruch wegen UEs) sekundär: weitere UE-Endpunkte

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Naldemedin vs. Naloxegol (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b. definiert als ≤ 4 Darmentleerungen während der gesamten 2-wöchigen Qualifizierungsphase sowie zusätzlich ≤ 3 Darmentleerungen innerhalb einer beliebigen Woche während der Qualifizierungsphase</p> <p>c. definiert als durchschnittlich < 3 spontane Darmentleerungen mit ≥ 1 der folgenden Symptome in $\geq 25\%$ der Darmentleerungen: Typ 1 oder Typ 2 auf der Bristol Stool Scale, moderate, schwere oder sehr schwere Anstrengungsanzeichen, unvollständige Darmentleerung</p> <p>d. Von der Prüffärztin bzw. von dem Prüfarzt ausgewählte Laxanzientherapie. Es konnten sowohl neue als auch bereits früher eingenommene Laxanzien verwendet werden. Die Prüffärztin oder der Prüfarzt konnte die Laxanzientherapie jederzeit anpassen.</p> <p>EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; OIC: Opioid-induced Constipation (opioidinduzierte Obstipation); pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Naldemedin vs. Naloxegol (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
Studien mit Intervention		
COMPOSE 3	Naldemedin, 200 µg oral 1-mal täglich zur bevorzugten Tageszeit	Placebo, oral 1-mal täglich zur bevorzugten Tageszeit
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 4 Wochen stabile Morphinäquivalenzdosis von ≥ 30 mg/Tag ▪ ≥ 1 Laxans zur Behandlung von OIC <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktive Tumorbehandlung innerhalb der letzten 2 Jahre vor Studienbeginn, außer erfolgreich resezierte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome oder die Einnahme von Tamoxifen und Raloxifen zur Brustkrebsvorsorge ▪ jegliche Prüfsubstanz innerhalb der letzten 2 Monate vor Studienbeginn, einschließlich Naldemedin ▪ Einnahme verbotener Medikamente (inkl. Opioidantagonisten, Partialagonisten oder gemischten Opioidagonisten / -antagonisten) <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ möglichst konstante Dosis der Opioidtherapie während der Studie ▪ Fortführung einer routine- oder regelmäßigen^a Einnahme von Laxanzien über die gesamte Studiendauer^b, Dosisanpassungen (Erhöhung oder Verringerung) während Behandlungsphase erlaubt ▪ Notfall-Laxans (z. B. Kochsalzeinlauf, Fleets-Einlauf), falls der letzte Stuhlgang ≥ 72 Stunden zurückliegt 		
Studien mit Vergleichstherapie		
KODIAC-08	Naloxegol, 25 mg 1-mal täglich oral	Standardtherapie ^c , oral
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laxanzien bis zu Studienbeginn möglich ▪ Naloxegol^d möglich <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ stabile Opioidtherapie mit 30–1000 mg Morphinäquivalenten/Tag ▪ Notfall-Laxans Bisacodyl im Naloxegolarm, falls der letzte Stuhlgang ≥ 72 Stunden zurückliegt ▪ Notfall-Laxans im Vergleichsarm von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt gewählt <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Laxanzienaufnahme während der gesamten Studiendauer im Naloxegolarm, außer Notfallmedikation ▪ Einnahme von gemischten Opioidagonisten / -antagonisten, Opioidantagonisten oder Medikamente, die Naloxon oder Naltrexon enthalten ▪ Einnahme von starken CYP3A4- oder PGP-Inhibitoren 		

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Naldemedin vs. Naloxegol (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
<p>a. Eine routine- bzw. regelmäßige Einnahme wird definiert als eine mind. 1-mal wöchentliche Anwendung von Laxanzien.</p> <p>b. Während der Screeningperiode sollte die Laxanzientherapie weitergeführt werden, um Änderungen im Schweregrad der Erkrankung während dieser Phase zu vermeiden.</p> <p>c. Von der Prüffärztin bzw. dem Prüffarzt ausgewählte Laxanzientherapie. Es konnten sowohl neue als auch bereits früher eingenommene Laxanzien verwendet werden. Die Prüffärztin oder der Prüffarzt konnte die Laxanzientherapie jederzeit anpassen.</p> <p>d. Dabei handelt es sich um Rollover-Patienten der Studien KODIAC-05 und KODIAC-07. Der Anteil an Rollover-Patienten in der Studie KODIAC-08 beträgt 10 %.</p> <p>CYP3A4: Cytochrom P₄₅₀ 3A4; PGP: P-Glycoprotein; OIC: Opioid-induced Constipation (opioidinduzierte Obstipation); RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Breidert, Matthias	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Udo Ehrmann, Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?