



IQWiG-Berichte – Nr. 981

**Naldemedin
(opioidinduzierte Obstipation) –
Addendum zum Auftrag A20-45**

Addendum

Auftrag: G20-23
Version: 1.0
Stand: 16.10.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Naldemedin (opioidinduzierte Obstipation) – Addendum zum Auftrag A20-45

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.10.2020

Interne Auftragsnummer

G20-23

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Corinna ten Thoren
- Sonja Schiller
- Anja Schwalm

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1 Hintergrund.....	1
2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	2
3 Literatur	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
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
PAMORA	Peripherally-acting μ -opioid Receptor Antagonists (peripher wirksamer μ -Opioidrezeptor-Antagonist)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.10.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-45 (Naldemedin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Die Zielpopulation von Naldemedin besteht laut Fachinformation aus Erwachsenen mit opioidinduzierter Obstipation, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden [2]. Darüber hinaus präzisiert der G-BA das Anwendungsgebiet dahin gehend, 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 [3]) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V [4]) 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, wie auch in der Nutzenbewertung zu Naldemedin dargestellt [1], keine Angaben in Modul 3 A des Dossiers [5].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Naldemedin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 01.09.2020 [6] ergänzende Ausführungen zur nicht vorgenommenen Aufteilung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, eine Aufteilung der Zielpopulation gemäß den oben genannten Vorgaben des G-BA in Fragestellung 1 und 2 wurde in der Stellungnahme nicht vorgenommen.

Der G-BA hat das IQWiG damit beauftragt das Dossier [5] im Hinblick auf die Angaben des pU in Modul 3 sowie die entsprechenden Angaben in Modul 5 des Dossiers zu prüfen, ob eine Aufteilung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entsprechend der beiden Fragestellungen 1 und 2 des G-BA vorgenommen werden kann.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Zielpopulation besteht laut Fachinformation aus Erwachsenen mit opioidinduzierter Obstipation, die früher bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden [2]. 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.

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 [7]. 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 kurz dargestellt. Eine ausführlichere Beschreibung des Vorgehens des pU ist der zugehörigen Dossierbewertung [1] zu entnehmen.

Schritt 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer Opioidverordnung 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 geschätzten Therapiereichweite bis in das Jahr 2018 erhalten haben. Dabei wurde ein Reichweitenansatz auf Basis der Angaben zur definierten Tagesdosis (DDD) für den jeweiligen Wirkstoff sowie der jeweils verordneten Packungsgröße gewählt.

Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 3 560 504 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV mit einer Opioideinnahme 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 von tumorbedingtem Schmerz erhalten haben. Als Ergebnis gibt er 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.

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 mindestens eine Verordnung für ein konventionelles Laxans, einen peripher wirksamen μ -Opioidrezeptor-Antagonisten (PAMORA [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 erwachsenen 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 nach Aussage des pU in Modul 3 A des Dossiers diejenigen ausgeschlossen worden, 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.

In Modul 5 des Dossiers [7] wird weiterhin beschrieben, dass die Zielpopulation damit auch Patientinnen und Patienten umfasst, die entweder 2 oder mehr Laxanzien im Jahr 2018 erhalten haben oder mindestens ein PAMORA bzw. Prucaloprid.

Patientinnen und Patienten, die ein PAMORA oder Prucaloprid vor dem Jahr 2018 erhalten haben und im Jahr 2018 eine Therapie mit einem konventionellen Laxans erhielten, wurden ebenfalls eingeschlossen [7].

Es finden sich keine Angaben zur Anzahl dieser Patientinnen und Patienten in Modul 3 A bzw. Modul 5 des Dossiers.

Bewertung zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten gemäß den Fragestellungen 1 und 2

Patientinnen und Patienten mit einer opioidinduzierten Obstipation im Jahr 2018 wurden vom pU darüber im Datensatz identifiziert, ob eine Verordnung eines Opioids und mindestens eine Verordnung für ein konventionelles Laxans, Naloxegol bzw. Methylnaltrexon (beides PAMORA) oder Prucaloprid innerhalb der berechneten Opioid-Therapiedauer oder eine Verordnung für Oxycodon/Naloxon bzw. Tilidin/Naloxon codiert wurde (vergleiche Schritt 3). Es kann hierbei näherungsweise angenommen werden, dass Patientinnen und Patienten mit einer weiteren konventionellen Laxans-Verordnung auch für eine solche Verordnung infrage gekommen sind (Fragestellung 1). Patientinnen und Patienten mit einer Verordnung eines PAMORA oder Prucaloprid sind wahrscheinlich nicht für eine weitere Verordnung eines Laxans infrage gekommen und könnten entsprechend Fragestellung 2 zugeordnet werden. Allerdings finden sich zur Anzahl dieser Patientinnen und Patienten keine Angaben in Modul 3 A bzw. Modul 5 des Dossiers. Hierbei ist anzumerken, dass bei diesem Vorgehen insbesondere die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die Fragestellung 1 zugeordnet würden, eine potenzielle Unterschätzung darstellt, da über die codierten Verordnungen in dieser Routinedatenanalyse keine Laxanzien erfasst werden, die ohne Rezept, z. B. im Rahmen der Selbstmedikation erworben wurden. Es ist weiterhin darauf hinzuweisen, dass inzwischen eine Aktualisierung der Behandlungsempfehlungen in der deutschen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) erfolgte [8].

Insgesamt kann eine Differenzierung der GKV-Zielpopulation gemäß den Vorgaben des G-BA in Patientinnen und Patienten, für die ein nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation infrage kommt (Fragestellung 1) oder nicht mehr infrage kommt (Fragestellung 2) auf Grundlage der Angaben in Modul 3 und Modul 5 des Dossiers nicht vorgenommen werden.

Die weiteren bereits in der Dossierbewertung von Naldemedin [1] dargestellten Kritikpunkte bleiben darüber hinaus weiter bestehen. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Naldemedin (opioidinduzierte Obstipation): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-47 [online]. 13.08.2020 [Zugriff: 18.08.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 958). URL: https://www.iqwig.de/download/A20-45_Naldemedin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0_final.pdf.
2. Hexal AG. Fachinformation Rizmoic® 200 Mikrogramm Filmtabletten. 2020.
3. Gemeinsamer B. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie - Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen. 2018. (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). Stand (letzte Änderung in Kraft getreten am): 9. November 2018). URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-507/AM-RL-I-OTC-2018-11-09.pdf>.
4. Gemeinsamer B. Anlage V zum Abschnitt J der Arzneimittel-Richtlinie. 2020. (Übersicht der verordnungsfähigen Medizinprodukte. Stand: 05.03.2020). URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-585/AM-RL-V_2020-03-05.pdf.
5. Hexal AG. Naldemedin (Rizmoic): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 07.04.2020. [online] 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3736/2020-04-07_Modul3A_Naldemedin.pdf.
6. Hexal AG. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 958: Naldemedin (opioidinduzierte Obstipation); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-45. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/NNN/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“]. 2020.
7. Iqvia™. Analyse zur Bestimmung der Zielpopulation von Naldemedin bei opioid-induzierter Obstipation. IMS® LRx Analyzer Datenbank.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen F. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. 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.