

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Naldemedin (Opioid-induzierte Obstipation)

Berlin, den 7. September 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Naldemedin (Opioid-induzierte Obstipation) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 958,

Auftrag: A20-45, Version 1.0, Stand: 13.08.2020:

https://www.iqwig.de/download/A20-45_Naldemedin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0_final.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-05-15-D-512:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/549/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	3
Arzneimittel	3
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ..	4
Bewertung der AkdÄ	4
Vorgelegte Evidenz.....	5
Fragestellung 1	5
Fragestellung 2.....	5
Studie COMPOSE-3	5
Studie KODIAC-08	6
Bewertung des IQWiG.....	6
Bewertung der AkdÄ	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	8
Literaturverzeichnis.....	8

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Naldemedin (Rizmoic®) ist zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation (OIC, opioid-induced constipation) bei Erwachsenen zugelassen, die zuvor bereits mit einem Abführmittel behandelt wurden. Naldemedin ist ein Naltrexon-Derivat, das chemisch so verändert wurde, dass es die Blut-Hirn-Schranke nicht überqueren kann. Zudem ist Naldemedin ein Substrat des P-Glykoprotein(P-gp)-Effluxtransporters, der möglicherweise ebenfalls dazu beiträgt, dass Naldemedin nicht in das ZNS eindringt. Naldemedin antagonisiert die Opioidbindung an den μ -, δ - und κ -Opioidrezeptoren im Gastrointestinaltrakt und vermindert dadurch die obstipierenden Wirkungen von Opioiden ohne die ZNS-vermittelten Opioideffekte aufzuheben (1). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) gab bei der Zulassung an, dass Naldemedin aufgrund seiner langsamen Assoziations- und Dissoziationskinetik am μ -Opioidrezeptor vermutlich als nicht kompetitiver Antagonist wirkt, sodass die antagonistische Wirkung auch bei höheren Opioidkonzentrationen aufrechterhalten bleibt. Diese Annahme basierte auf Ergebnissen präklinischer Studien. Im Gegensatz dazu beschrieb der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA im European Public Assessment Report Naldemedin aber durchaus als kompetitiven Antagonisten. Ein sogenannter Ceiling-Effekt der Wirkung kann daher nicht ausgeschlossen werden (2).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellungen sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 7–8; Dossier pU, Modul 4A, S. 27–29]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Naldemedin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation, die zuvor mit einem Laxans behandelt wurden ^b	ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel (gemäß AM-RL Anlage I Nr. 1) oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation (gemäß AM-RL Abschnitt J und Anlage V)
2	erwachsene Patienten mit Opioid-induzierter 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 infrage kommen	Methylnaltrexon, Prucaloprid oder Naloxegol

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).
b. Aus der Festlegung der ZVT ergibt sich, dass für diese Patienten ein weiteres nicht verschreibungspflichtiges Abführmittel oder ein verordnungsfähiges Medizinprodukt zur Behandlung der Obstipation infrage kommen.
AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie

Abweichend von der Festlegung des G-BA zur ZVT unterteilt der pU die Population nicht in Patienten, für die ein weiteres Laxans infrage kommt und in Patienten, für die ein weiteres Laxans nicht mehr infrage kommt. Der pU geht davon aus, dass Naloxegol oder Methylnaltrexon für die gesamte Population als ZVT geeignet sind. Begründet wird dies damit, dass herkömmliche Laxanzien lediglich als Erstlinientherapie indiziert seien und Naloxegol sowie Methylnaltrexon als Vertreter der peripher wirksamen μ -Opioidrezeptor-Antagonisten (PAMORA) somit für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Naldemedin eine angemessene Vergleichstherapie seien.

Aus Sicht des IQWiG kann aus den aktuellen Leitlinien nicht abgeleitet werden, dass sich eine Abweichung von der Festlegung des G-BA hinreichend begründen lässt. So empfiehlt beispielsweise die aktuelle AWMF-Leitlinie zur Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung den Einsatz der PAMORA im Rahmen eines Stufenschemas erst in der Drittlinie, nachdem bereits verschiedene Laxanzien eingesetzt worden sind (3).

Bewertung der AkdÄ

Der vom G-BA festgelegten ZVT und den daraus abgeleiteten beiden Fragestellungen stimmt die AkdÄ zu.

Fragestellung 1 ergibt sich aus der Zulassung von Naldemedin zur Behandlung von Opioid-induzierter Obstipation bei Erwachsenen, die zuvor bereits mit einem Abführmittel

behandelt wurden. Eine Verordnung wäre damit zulassungskonform, sobald zu einem nicht definierten früheren Zeitpunkt und mit einer nicht definierten Wirksamkeit/Unwirksamkeit irgendein Abführmittel verordnet worden war. In Konsequenz muss in einem solchen Fall die Wirksamkeit von Naldemedin mit der von Abführmitteln verglichen werden, um eine Aussage zum Zusatznutzen in der Breite der Zulassung treffen zu können; osmotisch wirksame Salze und Magnesiumhydroxid sollten jedoch bei Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung und einer Obstipation nicht eingesetzt werden.

Die Fragestellung 2 reflektiert den aktuellen Behandlungsstandard, wie er z. B. in der AWMF-Leitlinie zur Palliativmedizin beschrieben ist: PAMORA, zu denen Naloxegol, Methylnaltrexon und Naldemedin gehören, und Prucaloprid sollen dann eingesetzt werden, wenn die Behandlung mit üblichen kombinierten Abführmitteln nicht ausreichend ist. Zur Bewertung eines Zusatznutzens in dieser Fragestellung ist Naldemedin mit den bzw. einem der anderen drei Wirkstoffe zu vergleichen.

Der pU bestreitet die Zweckmäßigkeit der ersten Fragestellung und der darin genannten ZVT, da dies keine regelhafte und zweckmäßige Behandlungsoption mehr sei und begründet dies mit den aktuellen Leitlinien. Vielmehr sieht er die gesamte Population von Patienten, auf die der Zulassungstext von Naldemedin zutrifft, als geeignete Zielgruppe an und akzeptiert nur den Vergleich mit anderen PAMORA. Diese Argumentation enthält verschiedene nicht statthafte Verkürzungen, von denen hier nur drei benannt seien:

- Laxanzien werden nach den Leitlinien in Kombination eingesetzt.
- Die empfohlenen Behandlungsalgorithmen sind 3- bis 4-stufig (und nicht wie der pU ausführt 2-stufig).
- PAMORA sollen ab Stufe 3 eingesetzt werden, wenn der kombinierte Einsatz von Abführmitteln (Stufe 1 und 2) nicht ausreicht.

Zusammenfassend kann die AkdÄ der Argumentation des pU für die Patientenpopulation und für die ZVT nicht folgen

Vorgelegte Evidenz

Fragestellung 1

Der pU legt keine Daten zum Vergleich mit der ZVT in der Fragestellung 1 vor. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 8–13]

Fragestellung 2

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich von Naldemedin gegenüber Naloxegol über den Brückenkomparator Standardtherapie vor. Dafür zieht er die Studie COMPOSE-3 (4) heran, in der Naldemedin mit Placebo verglichen wurde, und die Studie KODIAC-08 (5), in der Naloxegol mit einer Standardtherapie verglichen wurde. [Dossier pU, Modul 4A, S. 188–201]

Studie COMPOSE-3

COMPOSE-3 war eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Naldemedin mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Opioid-

induzierten Obstipation infolge einer Opioidtherapie nicht tumorbedingter chronischer Schmerzen.

Die 1246 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Naldemedin (N = 623) oder Placebo (N = 623) zugeteilt, nach einer zwei- bis vier-wöchigen Screeningperiode 52 Wochen behandelt und zwei Wochen lang nachbeobachtet. Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings ein stabiles Behandlungsschema mit Laxanzien anwendeten (50,6 % im Naldemedin-Arm; 54,2 % im Placebo-Arm), war es erlaubt, dieses über die gesamte Studiendauer unverändert weiter anzuwenden. Primärer Endpunkt der Studie waren unerwünschte Ereignisse (UE). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. die Veränderung der Häufigkeit der Stuhlgänge pro Woche in der Woche 12, 24, 36 und 52 im Vergleich zum Ausgangswert evaluiert. Zudem wurde die Lebensqualität (anhand des Patient Assessment of Constipation Quality of Life, PAC-QOL) und die Symptomatik anhand des Patient Assessment of Constipation-Symptoms(PAC-SYM)-Score erhoben.

Studie KODIAC-08

Die Studie KODIAC-08 war eine offene, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Naloxegol mit einer Standardtherapie. Eingeschlossen wurden Patienten mit Opioid-induzierter Obstipation infolge einer Opioidtherapie nicht tumorbedingter Schmerzen. Eine Vorbehandlung der Patienten mit Laxanzien war zulässig, aber keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie.

Insgesamt wurden 844 Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Naloxegol (N = 563) oder einer Behandlung mit einer Standardtherapie (N = 281) zugeteilt. Während der zweiwöchigen Screeningphase mussten die Patienten zur Bestätigung der Diagnose der Opioid-induzierten Obstipation alle eingenommenen Laxanzien absetzen. Anschließend erhielten sie im Naloxegol-Arm täglich 25 mg Naloxegol, die Begleitbehandlung mit Laxanzien war nicht erlaubt. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten eine vom Prüfarzt ausgewählte Standardtherapie mit Laxanzien. Primärer Endpunkt der Studie war die Sicherheit und Verträglichkeit von Naloxegol.

Bewertung des IQWiG

Das IQWiG weist darauf hin, dass mit der Wahl von Naloxegol als ZVT die vom pU eingereichten Daten ausschließlich für die Bewertung von Fragestellung 2 potenziell relevant sind und daher für Fragestellung 1 keine Daten zur Bewertung vorliegen.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist jedoch auch für Fragestellung 2 nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Naldemedin gegenüber ZVT treffen zu können. Dafür führt das IQWiG folgende Gründe an:

- Die Studie COMPOSE-3 liefert Ergebnisse für eine Opioidtherapie nicht tumorbedingter Schmerzen, die Fragestellungen der Dossierbewertung umfassen jedoch auch tumorbedingte Schmerzen.
- Aus der KODIAC-08-Studie entspricht nur eine Teilpopulation unbekannter Größe dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Naldemedin und somit den Fragestellungen der vorliegenden Dossierbewertung, weil nur etwa zwei Drittel der Patienten mit Laxanzien vorbehandelt waren.

- Obwohl die eingereichten Daten ausschließlich für die Bewertung von Fragestellung 2 infrage kommen, macht der pU keine Angabe dazu, wie viele Patienten dieser Studien (COMPOSE-3 und KODIAC-08) als Teilpopulation jeweils für die Beantwortung der Fragestellung 2 infrage kommen.
- Aufgrund der unterschiedlichen Laxanzientherapien in den Vergleichsarmen beider Studien besteht keine hinreichende Ähnlichkeit des Brückenkomparators. Die Voraussetzungen für einen adjustierten indirekten Vergleich sind nicht erfüllt.
- In der Studie KODIAC-08 wurde die Langzeitsicherheit von Naloxegol evaluiert, es wurden nur Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erhoben. Der pU hat den indirekten Vergleich dementsprechend ausschließlich auf der Basis von UE-Endpunkten durchgeführt. Die Symptome der Opioid-induzierten Obstipation (insbesondere die intendierte Verbesserung der Symptomatik) wurden nicht erhoben, so dass eine Abwägung von Nutzen und Schaden nicht möglich ist.

Bewertung der AkdÄ

Aus Sicht der AkdÄ ist der Dossierbewertung des IQWiG zuzustimmen, dass aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der beiden Studien, eine Aussage zu einem Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT in der Fragestellung 2 derzeit nicht möglich ist.

In beiden Studien gibt es einen relevanten (ca. 30 %) Anteil der Teilnehmer, die nicht mit einem Laxans vorbehandelt waren, die also für den vom pU angestrebten Vergleich nicht qualifiziert sind. Auch bleibt unklar, in welchem Ausmaß bei den anderen Studienpatienten eine vorbestehende Laxanzientherapie unzureichend war, die also der Fragestellung 2 der ZVT entsprachen.

Im Gegensatz zur Studie COMPOSE-3 war in der KODIAC-08-Studie in der Verumgruppe keine regelmäßige laxierende Begleitmedikation erlaubt.

Die Vergleichbarkeit im Sinne eines Brückenkomparators wäre gegeben, wenn Stufe 2 der leitlinienkonformen Stufentherapie gemeinsames Einschlusskriterium und Bestandteil der Therapie in der Vergleichsgruppe wäre. Dieses möglicherweise vorhandene Teilkollektiv aus den beiden Studien wurde vom pU nicht dargestellt.

Die Studie KODIAC-08 wählte UE als primären Endpunkt, nicht die Wirksamkeit. Eine Schaden-Nutzen-Bewertung ist daher nicht möglich.

Eine Extrapolation von Behandlung bei nicht karzinombedingten Schmerzen auf karzinombedingte Schmerzen wäre aus Sicht der AkdÄ allerdings statthaft.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für Fragestellung 1 liegen keine Daten zum Vergleich mit der ZVT vor. Für Fragestellung 2 ist aufgrund der unzureichenden Vergleichbarkeit der beiden vorgelegten Studien eine Aussage zum Zusatznutzen von Naldemedin im Vergleich zur ZVT derzeit nicht möglich.

Es gibt derzeit keine Daten, die es erlauben, den Stellenwert und damit den Zusatznutzen von Naldemedin im Vergleich zu anderen PAMORA und optimierter Therapie mit

konventionellen Laxanzien (und ihren Kombinationen) zu bewerten. Dafür sind direkt vergleichende Studien erforderlich. Dies ist besonders wichtig, weil die PAMORA für Patienten mit chronischer Opiattherapie eine klinisch relevante Erweiterung der Behandlung der für die Einschränkung der Lebensqualität relevanten Obstipation in der dritten Stufe der leitliniengemäßen Therapie darstellen, wenn die Therapiemöglichkeiten der Stufe 1 und Stufe 2 ausgeschöpft sind [IQWiG-Dossierbewertung, S. 14; Dossier pU, Modul 4A, S. 249]

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist der **Zusatznutzen** von Naldemedin **in keiner der beiden Fragestellungen belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Hexal AG: Fachinformation "Rizmoic® 200 Mikrogramm Filmtabletten". Stand: Januar 2020.
2. European Medicines Agency (EMA): Rizmoic® - Naldemedin: Assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rizmoic-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 24. August 2020). London, 13. Dezember 2018.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLI_S3_Palliativmedizin_2020-02.pdf (letzter Zugriff: 24. August 2020). AWMF-Registernummer: 128/001-OL. Langversion 2.1, Stand: Januar 2020.
4. Webster LR, Nalamachu S, Morlion B 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: 987-994.
5. Webster L, Chey WD, Tack J et al.: Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 771-779.