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 Brückenkompator 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.