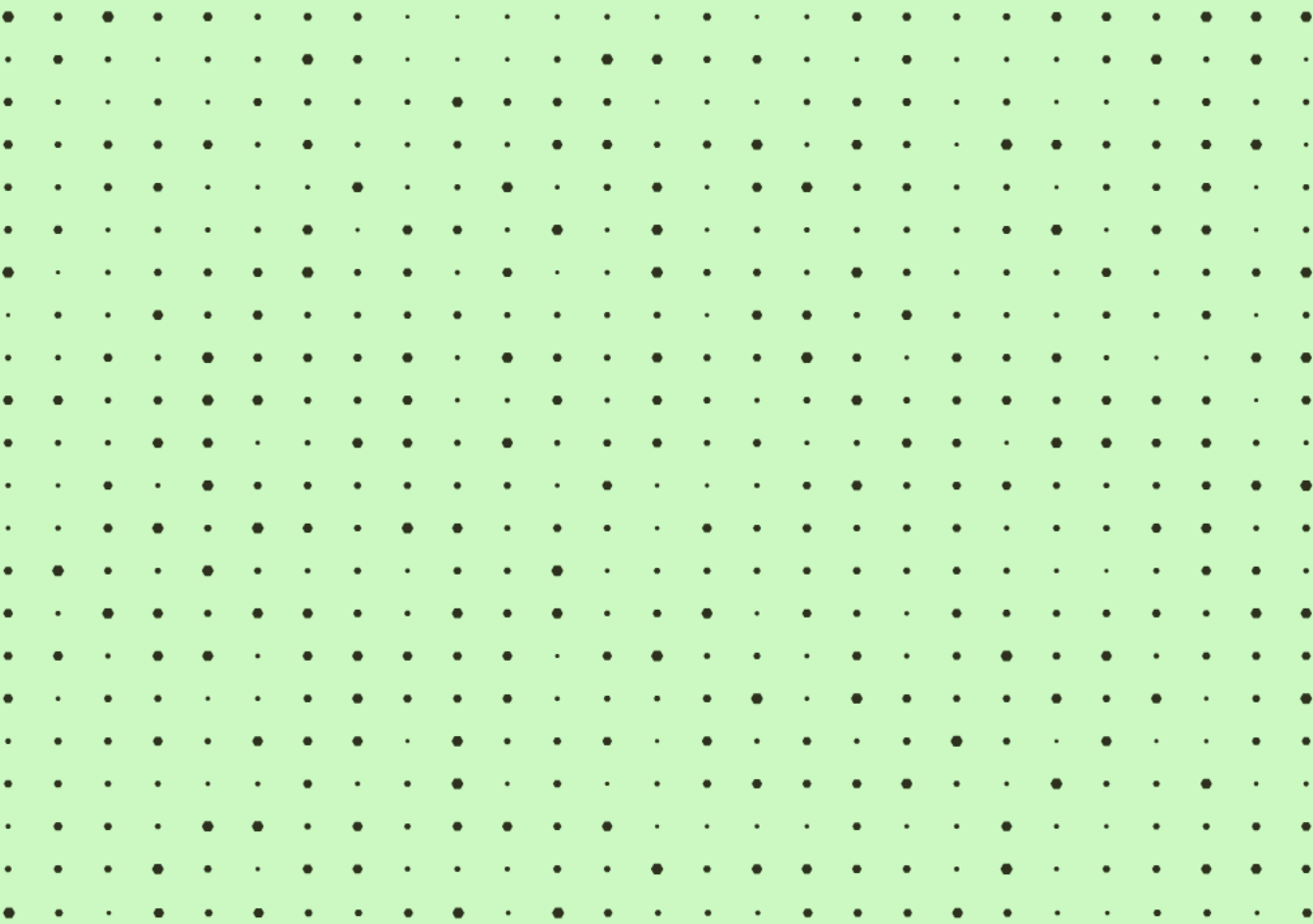


Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert ved forhåndsgodkjent refusjon §2

Naldemedin (Rizmoic)

til behandling av opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter som tidligere har blitt behandlet med et laksativ

15.06.2024



Forord

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) forvalter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. DMP avgjør om et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon).

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal DMP gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. Legemiddelforskriften § 14-5.

Vurdering av om et legemiddel oppfyller kriteriene for refusjon gjøres på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriteriene; nytte, ressursbruk og alvorlighet.

Legemiddelets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskriften. DMP har alminnelig veiledningsplikt jf. Forvaltningsloven § 11.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemiddelets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Metodevurderingene ligger til grunn for DMPs konklusjon knyttet til om vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt. DMP har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen jf. Legemiddelforskriften § 14-7.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres etter at vedtaket er truffet, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Rizmoic (naldemedin). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at naldemedin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Viatris.

Oversikt over metodevurderingen	
Legemiddelfirma	Viatris AS
Preparat	Rizmoic
Virkestoff	Naldemedin
ATC-kode	A06AH05
Aktuell indikasjon	Rizmoic er indisert til behandling av opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter som tidligere har blitt behandlet med et laksativ (1).
Virkningsmekanisme	Naldemedin er en antagonist av opioidbinding til my-, delta- og kappa-opioidreseptorer. Naldemedin fungerer som en perifert virkende my-opioidreseptorantagonist i vev som gastrintestinaltraktus, og reduserer dermed opioiders forstoppende effekt uten å reversere opioideffektene som medieres via sentralnervesystemet (CNS). Naldemedins CNS-penetrasjon forventes å være ubetydelig ved anbefalt dose. Basert på dette forventes naldemedin å utøve sin effekt mot forstoppelse uten å reversere deres CNS-medierte analgetiske effekt (1).
Dosering	Anbefalt dose av naldemedin er 200 mikrogram (én tablett) daglig, og kan brukes med eller uten laksantia. Rizmoic må seponeres dersom behandling med smertestillende opioidlegemiddel seponeres (1).
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: kostnadsminimeringsanalyse Nei ☐

Sykdom

Opioidindusertforstoppelse, andrelinjebehandling	
Om sykdommen	Forstoppelse (obstipasjon) er en betegnelse på sjelden og vanskelig passasje av lite/hard avføring. Forstoppelse forekommer hos 50-60 % av pasienter med langt kommet kreftsykdom, og hos nesten 90 % av dem som bruker opioider. Pasienter som angir avføring (defekasjon) mindre enn tre ganger pr. uke, eller som rapporterer smerte/ubehag i forbindelse med avføring, oppblåsthet eller følelse av ukomplett tømming, bør undersøkes med tanke på forstoppelse (2).
Pasientgrunnlag i Norge	For å estimere pasientgrunnlaget i Norge har DMP innhentet informasjon om antall brukere av Moventig (naloksegol), som er sammenligningsalternativet i metodevurderingen. Tall fra Helsedirektoratet viser at 975 pasienter mottok behandling med Moventig (naloksegol) til behandlingen av opioidindusert forstoppelse på forhåndsgodkjent refusjon § 2 i 2023. Det ventes ikke at innføringen av Rizmoic vil medføre en vesentlig økning i antallet pasienter som behandles med legemidler for opioidindusert forstoppelse.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det finnes i dag ingen nasjonale retningslinjer for behandling av opioidindusert forstoppelse. Behandlingsmålene er imidlertid de samme som ved ordinær forstoppelse; å lindre symptomene (smerter og gass), å unngå komplikasjoner og å gjenopprette et normalt avføringsmønster med hensyn til konsistens og hyppighet. Obstipasjon hos palliative pasienter er som regel multifaktoriell, også hos de som står på opioider. Dette har betydning for valg av behandling og gjør at det anbefales å starte med kombinasjon av bløtgjørende og stimulerende middel i adekvate doser. Hvis ikke dette har tilstrekkelig effekt, bør en vurdere om det er mulig å redusere opioiddosen (for eksempel ved å legge til ikke-opioide ko-analgetika), evt. bytte til et annet opioid. Hvis en heller ikke når til målet med ovennevnte tiltak, kan en forsøke en opioidantagonist, enten metylnaltrekson eller nalokson kombinert med oksykodon. Naloksegol (pegylert derivat av nalokson) kan vurderes ved inadekvat respons på konvensjonelle laksantia i adekvate doser (2). Naldemedin vurderes å ha en sammenlignbar behandlingseffekt med naloksegol, og vil anvendes ved samme behandlingslinje, det vil si for pasienter som ikke har hatt tilstrekkelig effekt på ordinære laksantia.
Langvarighet	DMP vurderer at opioidindusert forstoppelse oppfyller krav om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Dokumentasjonen av effekten av naldemedin er basert på de pivotale studiene COMPOSE 1, 2 og 3. COMPOSE-studiene er dobbeltblindede, randomiserte og placebokontrollerte studier av pasienter med kroniske ikke-kreftrelaterte smerter og opioidindusert forstoppelse. Studiepopulasjonen inkluderte voksne i alderen 18–80 år som ikke brukte avføringsmidler og som ble behandlet med opioider for ikke-kreftrelaterte smerter. COMPOSE 1 og 2 hadde en behandlingsvarighet på 12 uker, mens COMPOSE 3 hadde en behandlingsvarighet på 52 uker.

Naldemedin har vist statistisk signifikant bedre effekt sammenlignet mot placebo i de pivotale COMPOSE-studiene for utfallsmålet andel av pasienter med minst tre spontane tarmbevegelser (SBM) per uke og gjennomsnittlig endring i antall spontane tarmbevegelser per uke fra baseline til de siste 2 ukene. DMP har vurdert nytten ved bruk av naldemedin i forhold til nytten behandling med relevant komparator, naloksegol, gir for gruppen pasienter med utilstrekkelig effekt på tidligere laksantia. Indirekte sammenligning mellom disse gruppen har vist at effekten av naldemedin 0,2 mg og naloksegol 25 mg, når det gjelder endring fra baseline i minst tre SBM per uke, ikke er statistisk signifikant forskjellig. For endepunktet gjennomsnittlig endring i antall spontane tarmbevegelser per uke viste indirekte sammenligninger ikke statistisk signifikant forskjell mellom naldemedin 0,2 mg sammenlignet med naloksegol 25 mg.

De fleste bivirkningene rapportert ved bruk av naldemedin var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. De vanligste rapporterte bivirkningene var magesmerter og diaré. DMP har analysert totale behandlingsrelaterte uønskede hendelser samt alvorlige behandlingsrelaterte uønskede hendelser i totalpopulasjonene i COMPOSE- og KODIAC-studiene (pivotale naloksegol-studier som inkluderte behandlingsnaive pasienter). Resultatene fra den indirekte sammenlikning indikerer at naldemedin 0,2 mg kan antas å ha færre totale bivirkninger sammenlignet med naloksegol 25 mg, men for indirekte sammenlikning i antall alvorlige bivirkninger var det ingen signifikant forskjell mellom naldemedin 0,2 mg og naloksegol 25 mg.

DMPs vurdering av ressursbruk:

På bakgrunn av analyser av relativ effekt og sikkerhet har DMP vurdert at naldemedin kan inngå i en kostnadsminimeringsanalyse sammenlignet med naloksegol. Analysen inkluderer kun kostnaden for legemidler, da de øvrige kostnadene for naldemedin og naloksegol vil være like. Legemiddelkostnaden for behandling for pasienter behandlet med naldemedin per måned i NOK med 30 stk. blisterpakninger er om lag 775,51 NOK, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dette er om lag 42,79 NOK mindre enn legemiddelkostnaden for en måneds behandling med naloksegol. Legemiddelkostnaden for pasienter behandlet med naldemedin per måned i NOK med store pakninger er om lag 708,98 NOK, basert på

maksimal AUP inkludert mva. Dette er om lag 85,34 NOK mindre enn legemiddelkostnaden for en måneds behandling med naloksegol. På bakgrunn av etablert effektivitet (nærmere beskrevet i kapittel 2) er det en forutsetning for å oppfylle prioriteringskriterier at legemiddelkostnader som påløper ved en måneds behandling med naldemedin ikke skal være høyere enn legemiddelkostnadene som påløper ved en måneds behandling med naloksegol når deres anbefalte vedlikeholdsdoser og refusjonspriser legges til grunn.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Opioidindusert forstoppelse oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har ikke beregnet alvorlighetsgraden i denne metodevurderingen, men legger til grunn samme vurdering som i en tidligere metodevurdering for naloksegol (3).

I metodevurderingen av Moventig konkluderte Legemiddelverket etter en helhetsvurdering av innsendt dokumentasjon for pasienter med non-maligne smerter at disse oppfyller inngangskriteriene i blåreseptordningen med hensyn til alvorlighet. Det samme gjelder for opioidindusert obstipasjon hos pasienter med maligne smerter.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

Om lag 975 pasienter mottok behandling med Moventig (naloksegol) til behandling av opioidindusert forstoppelse på forhåndsgodkjent refusjon § 2 i 2023. DMP har ikke utført nye budsjettberegninger, da det antas at en eventuell innføring av naldemedin ikke vil påvirke pasientgrunnlaget. Siden prisen per dose av naldemedin er lavere enn for sammenligningsalternativet naloksegol (basert på maks AUP med mva.), vil en økning i markedsandelen for naldemedin føre til besparelser for folketrygdens legemiddelbudsjett.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Det ble gjennomført indirekte sammenligninger mellom naldemedin og naloksegol, da det ikke foreligger direkte sammenlignende studier mellom de to legemidlene. Potensielle skjevheter, bias og manglende harmonisering av studiepopulasjoner og utfallsmål er tatt hensyn til i egnethetsvurderingen (se kapittel 2.3). Likevel er resultatene forbundet med mer usikkerhet sammenlignet med direkte sammenlignende studier.

Resultatene av den indirekte sammenligningen viser at naldemedin og naloksegol har sammenlignbar effekt og sikkerhet for de undersøkte endepunktene som er inkludert i denne rapporten. Effekt er imidlertid undersøkt i flere pasienter med naldemedin enn naloksegol, noe som kan ha betydning for presisjonen av estimatene. Mindre pasientgrupper kan gi mindre sikre resultater. Videre mangler det dokumentasjon for effekt og sikkerhet i pasienter behandlet naloksegol med opioidindusert forstoppelse

og maligne tilstander, noe som gjør at indirekte sammenlikning av behandlingseffekt for disse pasientene ikke er mulig.

DMPs totalvurdering

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

DMP mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre Rizmoic er under DMPs fullmaktsgrense.

Vedtak

DMP har vedtatt at Rizmoic innvilges forhåndsgodkjent refusjon for behandling av opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter som tidligere har blitt behandlet med et laksativ.

Refusjonsberettiget bruk er som følger:

Refusjonsberettiget bruk: Behandling av opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter når respons på vanlig avførende behandling ikke har vært tilstrekkelig.					
Refusjonskoder:					
ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
-75	Opioidindusert forstoppelse hos pasienter som kun kan oppnå tilstrekkelig effekt av opioidreseptorantagonist	221	-75	Opioidindusert forstoppelse hos pasienter som kun kan oppnå tilstrekkelig effekt av opioidreseptorantagonist	221
-90	Palliativ behandling i livets slutfase	136, 200	-90	Palliativ behandling i livets slutfase	136, 200
Vilkår:					
136	Refusjon ytes selv om legemiddelet skal brukes i mindre enn tre måneder.				
200	Refusjon ytes kun til pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av vanlig avførende behandling med eksempelvis tabletter, stikkpiller eller klyster.				
221	Forstoppelse skal være indusert av et opioid som pasienten får dekket etter refusjonskode -71				

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
SAMMENDRAG	3
Metode	3
Sykdom	4
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	5
INNHOLDSFORTEGNELSE	8
LISTE OVER TABELLER.....	10
LISTE OVER FIGURER	11
LOGG.....	12
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN	15
1.1 Oversikt over oppdraget.....	15
1.1.1 Intervensjon.....	15
1.1.2 Oppdragsramme.....	15
1.2 Opioidindusert forstoppelse	16
1.3 Behandling av opioidindusert forstoppelse i norsk klinisk praksis	17
1.4 Forventet plassering av naldemedin i behandlingsalgoritmen	17
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	18
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	18
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	18
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt.....	22
2.3.1 Sammenligning av inkluderte studier.....	24
2.3.2 Sammenligning av pasientkarakteristika.....	28

2.3.3	Relativ effekt	30
2.3.4	Sikkerhet.....	32
2.3.5	Oppsummering av relativ effekt og sikkerhet	35
3	ØKONOMISK ANALYSE	36
4	BUDSJETTKONSEKVENSER	38
5	KONKLUSJON	39
	REFERANSER	40
	APPENDIKS 1: LITTERATURSØK.....	42
	APPENDIKS 2: EKSKLUDERTE STUDIER.....	49

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder (1).....	15
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	15
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	18
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	21
Tabell 5. Sammenliknbarhet av studiedesign mellom COMPOSE 1, 2 og 3 samt KODIAC 4 og 5.....	24
Tabell 6. Sammenliknbarhet av tilgjengelige pasientkarakteristika ved baseline i COMPOSE 1, 2 og 3 samt KODIAC 4 og 5.	29
Tabell 7. Andelen med minst 3 spontane tarmbevegelser (3 SBM) per uke med en økning fra utgangspunktet på minst en SBM per uke i minst 9 av de 12 ukene i behandlingsperioden, inkludert minst tre av de siste 4 ukene.	30
Tabell 8. Endring fra baseline til de siste 2 ukene av behandlingsperioden i antall spontane tarmbevegelser (SBM) per uke.....	31
Tabell 9. Total andel pasienter som har opplevd enhver behandlingsrelatert uønsket hendelse.	33
Tabell 10. Andel pasienter som har opplevd en alvorlig behandlingsrelatert uønsket hendelse.	34
Tabell 11. Legemiddelutgifter per dag og per måned i NOK for Rizmoic og Moventig inkl. mva. for 30 stk. (blister).	36
Tabell 12. Legemiddelutgifter per dag og per måned i NOK for Rizmoic og Moventig inkl. mva. for store pakninger.	37
Tabell 13. Oversikt over litteratursøk foretatt av Viatris.	42
Tabell 14. søketermer april 2024 foretatt av Viatris.....	42
Tabell 15. Inklusjon- og eksklusjonskriterier (PICO) (Kilde Viatris).	43
Tabell 16. Innhentet informasjon fra hver inkludert studie.....	46
Tabell 17. Inkluderte peer-reviewed publikasjoner av indirekte sammenligninger naloksegol og naldemedin (kilde Viatris).	47

Liste over figurer

Figur 1. Intention-to-treat populasjonen for COMPOSE 1, 2 og 3 (16).....	21
Figur 2. PRISMA flytskjema (kilde Viatris).	45

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for Rizmoic	18-02-2019
Dokumentasjon mottatt hos DMP	22-11-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	18-01-2024
Rapport ferdigstilt	24-05-2024
Total tid hos DMP ¹	184 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	65 dager
Saksbehandlingstid hos DMP ²	119 dager
Herunder ³ :	
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	57 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Camilla Høj	Saksutreder	Rådgiver
Martin Arvin Aamodt	Saksveileder	Rådgiver
Randi Krontveit	Saksveileder	Seniorrådgiver
Rita Hvalbye	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspis
CFB	Endring fra studiestart
CNS	Sentralnervesystemet
CSBM	Fullstendige spontane tarmbevegelser
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
ITC	Indirekte sammenligninger
ITT	Intention to treat
MVA	Merverdiavgift
NMA	Nettverksmetaanalyse
OIC	Opioidindusert forstoppelse
SBM	Spontane tarmbevegelser
SE	Standardfeil

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at naldemedin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Viatris.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder (1).

Naldemedin (Rizmoic)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Rizmoic er indisert til behandling av opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter som tidligere har blitt behandlet med et laksativ.
Virkningsmekanisme	Naldemedin fungerer som en perifert virkende my-opioidreseptorantagonist i vev som gastrintestinaltraktus, og reduserer dermed opioiders forstoppende effekt uten å reversere opioideffektene som medieres via sentralnervesystemet (CNS) (1).
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose av naldemedin er 200 mikrogram (én tablett) daglig, og kan brukes med eller uten laksantia. Rizmoic må seponeres dersom behandling med smertestillende opioidlegemiddel seponeres (1).

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 18.02.2019 (4). Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Analysetype(r)	Kostnadsminimeringsanalyse, budsjettkonsekvensanalyse
PICO definert av bestillingen	

	Beskrivelse
Populasjon	Voksne pasienter med opioidindusert forstoppelse, som tidligere har blitt behandlet med et laksativ.
Intervensjon	Naldemedin 200 mikrogram en gang daglig
Komparator	Naloksegol 25 mg en gang daglig
Utfallsmål	Primært endepunkt: - Andelen pasienter som hadde minst tre spontane tarmbevegelser (SBM) per uke med en økning fra utgangspunktet på minst en SBM per uke i minst 9 av de 12 ukene i behandlingsperioden, inkludert minst tre av de siste 4 ukene. Sekundære endepunkter: - Gjennomsnittlig endring i antall spontane tarmbevegelser (SBM) per uke fra utgangspunktet til de siste 2 ukene av behandlingsperioden. - Antall behandlingsrelaterte uønskede hendelser. - Antall alvorlige behandlingsrelaterte uønskede hendelser.

Direkte sammenlignende kliniske studier mellom naldemedin og naloksegol foreligger ikke. Det er derfor nødvendig med indirekte sammenligning av naldemedin og naloksegol basert på de pivotale studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsene til de to legemidlene, henholdsvis COMPOSE- og KODIAC-studiene.

1.2 Opioidindusert forstoppelse

Opioider er substanser med smertestillende effekt som binder seg til my-reseptorer forskjellige steder i kroppen. Binding til reseptorer i sentralnervesystemet er avgjørende for opioidenes smertelindrende effekt, mens binding til reseptorer i mage-tarmkanalen kan føre til ubehagelige bivirkninger (5). Opioidindusert forstoppelse (OIC) er den vanligste og mest plagsomme bivirkningen ved opioidbehandling hos pasienter med kroniske smerter (6). Denne tilstanden forårsaker endringer i tarmmotilitet, væskesekresjon og sfinkterfunksjon, noe som resulterer i redusert avføringshyppighet, vanskeligheter ved avføring, ubehag i magen, følelse av ufullstendig tarmtømming og hardere avføring (7).

OIC kan oppstå allerede etter 3-4 doser og vedvarer så lenge opioidbehandlingen pågår. Ubehandlet kan dette føre til magesmerter, ubehag i rektalområdet, generell uvelhet, lekkasjer og hemorroider som i stor grad påvirker dagliglivet til pasientene. Dette medfører ikke bare fysiske plager, men også en betydelig psykisk belastning for pasientene (8-10). Siden konvensjonelle avføringsmidler ikke adresserer den underliggende årsaken til forstoppelsen, men virker kun lokalt i tarmen, opplever mange pasienter dårlig effekt av disse midlene. Derimot opplever pasientene plagsomme bivirkninger. Til tross for bytte mellom

og kombinasjon av ulike typer laksantia klasser, er det en betydelig gruppe pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig lindring av sine plager (11).

1.3 Behandling av opioidindusert forstoppelse i norsk klinisk praksis

Det finnes i dag ingen nasjonale retningslinjer for behandling av OIC, men problematikken er tatt opp i behandlingsveiledninger for smertelindring og palliativ omsorg (6, 12). De behandlingsmålene som er satt, er imidlertid de samme som ved vanlig forstoppelse.

Retningslinjene for behandling av ikke-kreftrelaterte smerter beskriver bruk av daglige fibertilskudd og avføringsmidler som laktulose som første trinn i behandlingen av OIC (2). I tillegg kan peristaltikkstimulerende avføringsmidler som bisakodyl eller sennaglykosid være nødvendig én til to ganger per uke, eller en kombinasjon av mer potent virkende midler som osmotisk laksantia som makrogol og kontaktlaksantia som natriumpikosulfat. Metylnaltrekson og oksykodon/nalokson er nevnt som mulige alternativer i mer utfordrende tilfeller.

Palliasjonsretningslinjene i kreftomsorgen anbefaler en kombinasjon av bløtgjørende og stimulerende laksantia i første linje, etterfulgt av en vurdering av opioidregimet med hensyn til virkestoff, dose og administrasjonsvei. Hvis dette ikke gir ønsket effekt, anbefales det å vurdere bruk av en opioidantagonist (6).

1.4 Forventet plassering av naldemedin i behandlingsalgoritmen

Pasienter som ikke responderer på behandling med konvensjonell laksantia mottar i dag enten en opioidantagonist (oksykodon/nalokson, metylnaltrekson eller naloksegeol), redningsterapi (bisakodyl/natriumdioktylsulfon) eller ingen behandling. Både kliniske og økonomiske hensyn påvirker valget.

Forhåndsgodkjent refusjon for oksykodon/nalokson (Targiniq) og metylnaltrekson (Relistor) omfatter kun pasienter i palliativ fase. Naloksegeol (Moventig) har derimot forhåndsgodkjent refusjon for en bredere populasjon, herunder behandling av opioidindusert forstoppelse hos voksne pasienter når respons på vanlig avførende behandling ikke har vært tilstrekkelig. På bakgrunn av dette og omsøkt pasientpopulasjon for Rizmoic vurderer DMP at Moventig er det mest relevante sammenligningsalternativet.

DMPs konklusjon om komparator

Relevant komparator er naloksegeol (Moventig).

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Viartis har gjennomført et systematisk litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Hensikten med litteratursøket var å identifisere studier som inkluderte indirekte sammenligninger mellom naldemedin og naloksegol. Litteratursøket er vurdert og beskrevet nærmere i Appendiks 1.

Direkte sammenlignende kliniske studier mellom naldemedin og komparatoren naloksegol foreligger ikke, og det er nødvendig med indirekte sammenligning av naldemedin og naloksegol basert på resultater fra de pivotale studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsene til de to legemidlene, henholdsvis COMPOSE 1, 2 og 3 samt KODIAC 4 og 5 (13-15).

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

Litteratursøket var tilstrekkelig dokumentert, og inkluderte eksklusjon- og inklusjonskriterier var relevante.

Se Appendiks 1 for vurdering av litteratursøk

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3 under gir en oversikt over COMPOSE 1, 2, og 3 (13, 15).

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.

COMPOSE 1 og 2	
Studie ID	NCT01965158 (COMPOSE 1), NCT01993940 (COMPOSE 2).
Design	Fase 3, multisenter, randomiserte, dobbel-blindede, parallelgruppe og placebokontrollerte studier.
Studielokasjon	COMPOSE 1 var en global studie utført i USA, Østerrike, Tsjekkia, Tyskland, Polen, Spania, England. COMPOSE 2 var kun utført i USA.
Populasjon	N=547* (COMPOSE 1), N=553* (COMPOSE 2) Voksne 18-80 år med opioidindusert forstoppelse (per definisjon, se Tabell 5)

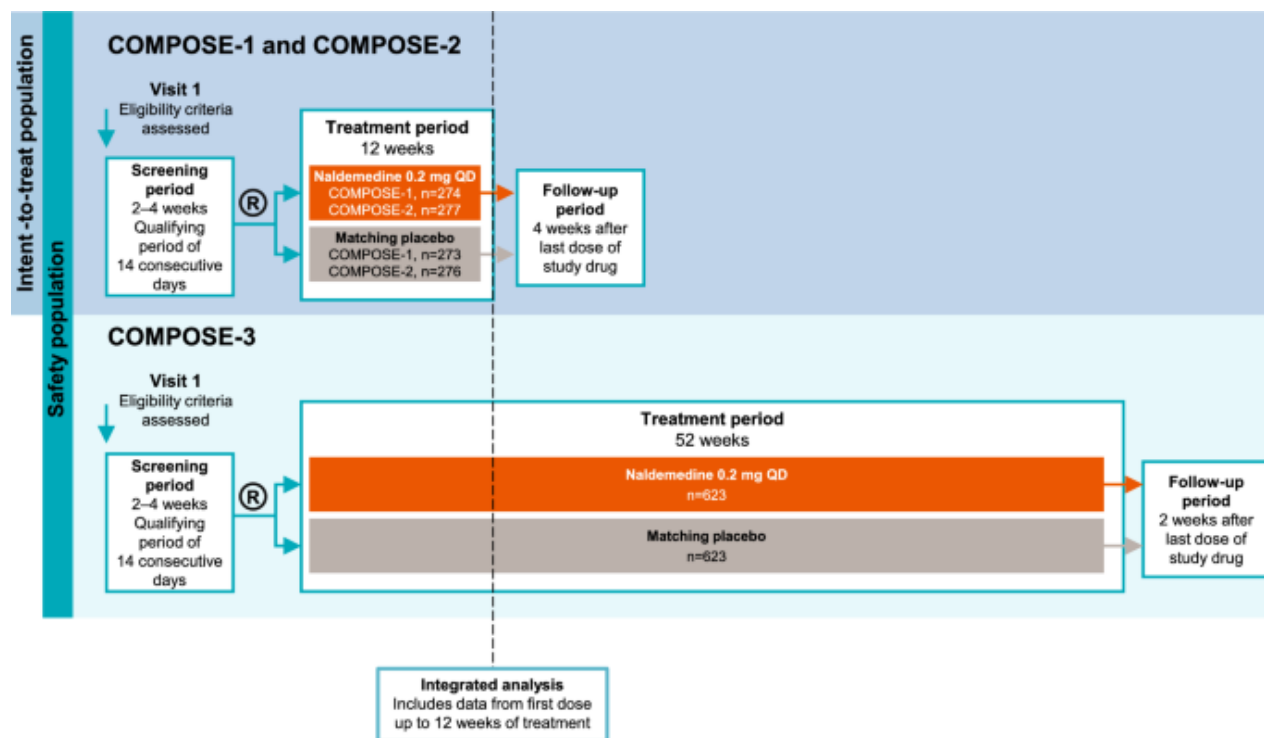
	- Kronisk ikke-kreftrelatert smerte i over tre måneder, og en stabil daglig dose av opioider (> 30 mg orale morfinekvivalenter) i over en måned før screening - Pasienter som aldri hadde tatt avføringsmidler for behandling av opioidindusert forstoppelse ble ekskludert Stratifisert etter gjennomsnittlig total daglig dose av opioider (30–100 mg og >100 mg av orale morfinekvivalenter).
Intervensjon	Naldemedin 0,2 mg peroralt en gang daglig i 12 uker (n=273 i COMPOSE 1, n=276 i COMPOSE 2)
Komparator	Placebo (n=272 COMPOSE 1, n=274 COMPOSE 2)
Primært endepunkt	Andelen respondere, hvor en responder ble definert som en pasient som hadde minst tre spontane tarmbevegelser (SBM) per uke med en økning fra utgangspunktet på minst en SBM per uke i minst 9 av de 12 ukene i behandlingsperioden, inkludert minst tre av de siste 4 ukene.
Viktige sekundære endepunkter	- Gjennomsnittlig endring i antall spontane tarmbevegelser (SBM) per uke fra utgangspunktet til de siste 2 ukene av behandlingsperioden - Endring i antall SBM per uke fra baseline til uke 1 - Endring i antall fullstendige SBM (CSBM), definert som en SBM med følelsen av fullstendig tømming, per uke fra utgangspunktet til de siste 2 ukene av behandlingsperioden - Endring i antall SBM uten anstrengelse per uke fra utgangspunktet til de siste 2 ukene av behandlingsperioden.
Observasjonstid	12 uker behandlingsfase 4 uker oppfølgingsfase
Datakutt	COMPOSE 1 ble avsluttet 22.01.2015 og COMPOSE 2 ble avsluttet 09.06.2015, ifølge informasjon på clinicaltrials.gov
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
COMPOSE 3	
Studie ID	NCT01965652
Design	Fase 3, multisenter, randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert, parallell gruppe

Studielokasjon	Global (USA, Australia, Canada, Tsjekkia, Danmark, Frankrike, Tyskland, Israel, Italia, Polen, Sør Afrika, Spania, Sverige og England).
Populasjon	N=1246* • Voksne 18-80 år med opioidindusert forstoppelse (per definisjon, se Tabell 5) • Kronisk ikke-kreftrelatert smerte i over tre måneder, og en stabil daglig dose av opioider (> 30 mg orale morfinekvivalenter) i over en måned før screening • Pasienter som aldri hadde tatt avføringsmidler for behandling av opioidindusert forstoppelse ble ekskludert Stratifisert etter gjennomsnittlig total daglig dose av opioider (30–100 mg og >100 mg av orale morfinekvivalenter).
Intervensjon	Naldemedin 0,2 mg peroralt en gang daglig i 52 uker (n=623).
Komparator	Placebo (n=623).
Primært endepunkt	Forekomsten av behandlingsrelaterte uønskede hendelser. Dette inkluderer forekomsten av behandlingsrelaterte uønskede hendelser, alvorlige behandlingsrelaterte uønskede hendelser, og behandlingsrelaterte uønskede hendelser som førte til behandlingsavbrudd.
Viktige sekundære endepunkter	Endring fra baseline i hyppigheten av tarmbevegelser ved uke 12, 24, 36 og 52.
Observasjonstid	52 uker behandlingsfase. 2 uker oppfølgingsfase.
Datakutt	COMPOSE 3 ble avsluttet 12.01.2016, ifølge informasjon på clinicaltrials.gov.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

*randomiserte pasienter

COMPOSE 1 og 2 bestod av en screeningfase på 2-4 uker, en dobbelblindet 12 ukers behandlingsperiode og en 4 ukers oppfølgingsperiode. COMPOSE 3 bestod av en screeningfase på 2-4 uker, en dobbelblindet 52 ukers behandlingsperiode og en 2 ukers oppfølgingsperiode.

Figur 1. Intention-to-treat populasjonen for COMPOSE 1, 2 og 3 (16).



Tabell 4 under gir en oversikt over de relevante komparatorstudiene for naloksegol, KODIAC 4 og 5 (14).

Tabell 4. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.

KODIAC 4 og 5	
Studie ID	NCT01309841 (KODIAC 4), NCT01323790 (KODIAC 5)
Design	Fase 3, multisenter, randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert, parallell gruppe
Studielokasjon	Global (USA, Australia, Tyskland, Slovakia, Belgia, Tsjekkia, Ungarn, Spania, Sverige og England)
Populasjon	N=652* (KODIAC 4), N=700* (KODIAC 5) • Voksne ≥ 18 år med opioidindusert forstoppelse (per definisjon, se Tabell 5) i over 2 uker • Kronisk ikke-kreftrelatert smerte • Behandlet med et peroralt opioid for ikke-kreftrelatert smerte ved en stabil daglig dose av 30 til 100 mg morfinekvivalenter, for 4 uker eller mer

Intervensjon	Naloksegol 12,5 mg peroralt en gang daglig i 12 uker (n=213 i KODIAC 4, n=232 i KODIAC 5) Naloksegol 25 mg peroralt en gang daglig i 12 uker (n=214 i KODIAC 4, n=232 i KODIAC 5)
Komparator	Placebo (n=214 i KODIAC 4, n=232 i KODIAC 5)
Primært endepunkt	Andelen respondere, hvor en responder ble definert som en pasient som hadde minst tre spontane tarmbevegelser (SBM) per uke med en økning fra utgangspunktet på minst en SBM per uke i minst 9 av de 12 ukene i behandlingsperioden, inkludert minst tre av de siste 4 ukene.
Viktige sekundære endepunkter	- Gjennomsnittlig antall spontane tarmbevegelser per uke - Responstrate i subgruppen av pasienter med utilstrekkelig respons på tidligere laksativer
Observasjonstid	12 uker behandlingsperiode
Datakutt	KODIAC 4 ble avsluttet 08.2012 og KODIAC 5 ble avsluttet 09.2012, ifølge informasjon på clinicaltrials.gov
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

*randomiserte pasienter

DMPs vurdering

COMPOSE-studiene ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av naldemedin, og er randomiserte fase 3 studier vurdert av EMA. DMP vurderer at data fra COMPOSE-studiene kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en indirekte sammenligning mot relevant komparator naloksegol.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Det var nødvendig å gjøre evidenssyntese da det ikke foreligger direkte sammenliknende studier mot relevant komparator på nåværende tidspunkt. Relevant komparator er naloksegol for subgruppen med utilstrekkelig effekt på tidligere laksantia.

Basert på et systematisk litteratursøk sendte Viatrix inn to publiserte NMAer, Luthra et al. 2019 (17) og Ouyang et al. 2020 (18), av naldemedin, naloksegol og andre opioidantagonister. Luthra et al. 2019 inkluderte 27 antall studier, hvorav fem ble utført av naldemedin og to ble utført av naloksegol. Ouyang et al. 2020 inkluderte 22 antall studier, hvorav seks ble utført av naldemedin og to ble utført av naloksegol. NMAene var foretatt i totalpopulasjonene og for de inkluderte intervensjonene ble resultatene vist

sammenliknet mot placebo. DMP mener at en sammenlikning av effekt og sikkerhet mellom naldemedin og naloksegol er nødvendig for å avgjøre om naldemedin er minst likeså effektiv som naloksegol. Videre, inkluderte studiene av naloksegol både pasienter som tidligere ble behandlet med laksantia og behandlingsnaive pasienter.

Pasientpopulasjonen som er relevant for refusjon med naldemedin er pasienter med utilstrekkelig effekt på tidligere laksantia. Basert på det overstående vurderer DMP at det er nødvendig å gjennomføre støttende indirekte sammenligninger i populasjonen som tidligere ble behandlet med laksantia.

DMP har gjennomført en Bucher indirekte sammenlikning basert på inputdata fra de relevante populasjonene fra COMPOSE 1, 2 og 3, samt KODIAC 4 og 5. Nedenfor presenteres analysens PICO (19), samt en forklaring på hvorfor de øvrige studiene av naldemedin og naloksegol ble ekskludert fra analysen:

- **Populasjon:** Pasienter med opioidindusert forstoppelse som tidligere ble behandlet med laksantia.
- **Intervensjon:** naldemedin 0,2 mg fra COMPOSE 1, 2 og 3 (totalpopulasjonen, da studiene kun inkluderte pasienter som tidligere ble behandlet med laksantia).
- **Komparator:** naloksegol 25 mg fra KODIAC 4 og 5 (subpopulasjonen med utilstrekkelig effekt på tidligere laksantia).
- **Utfallsmål:**
 - Andelen pasienter som hadde minst tre spontane tarmbevegelser (SBM) per uke med en økning fra utgangspunktet på minst en SBM per uke i minst 9 av de 12 ukene i behandlingsperioden, inkludert minst tre av de siste 4 ukene.
 - Gjennomsnittlig endring i antall spontane tarmbevegelser (SBM) per uke fra utgangspunktet til de siste 2 ukene av behandlingsperioden.
 - Behandlingsrelaterte uønskede hendelser.
 - Alvorlige behandlingsrelaterte uønskede hendelser.

Behandlingsarmen med 12,5 mg naloksegol er ekskludert fra analysene, da det kun er 25 mg naloksegol som har forhåndsgodkjent refusjon. I tråd med preparatomtalen (SPC), benyttes 12,5 mg naloksegol kun som startdose for spesielle pasientpopulasjoner, inkludert de med alvorlig nedsatt nyre- og leverfunksjon og pasienter som bruker CYP3A4-hemmere(20). DMPs indirekte sammenligninger inkluderer inputdata for undergruppen som tidligere har blitt behandlet med et laksantia fra KODIAC-studiene for naloksegol. Imidlertid var det kun primærendepunktet i KODIAC-studiene som hadde stratifiserte data i denne undergruppen. For de resterende endepunktene ble data for totalpopulasjonen, som inkluderte behandlingsnaive pasienter, benyttet i sammenlikningen. I COMPOSE-studiene var det ikke nødvendig å ta hensyn til undergrupper, da behandlingsnaive pasienter ble ekskludert ved screening.

Omsøkt pasientpopulasjon omfatter pasienter med non-maligne og maligne smertetilstander i tillegg til OIC. Studiene av naldemedin i pasienter med kreft og OIC inkluderer COMPOSE 4 og 5, Webster et al. 2017 og Katakami et al. 2017. Disse studiene inngår i de innsendte NMAene, men DMP har besluttet å ekskludere disse fra analysen. Bakgrunnen for dette er at studiene kun ble utført i pasienter med asiatisk opprinnelse; noe som er mindre relevant for norsk klinisk praksis, samt at definisjonen av OIC skiller seg

vesentlig fra de andre studiene. Følgelig anses de ikke som egnet til å inngå i en ITC-analyse. Ettersom det ikke er gjennomført randomiserte kontrollerte studier av naloksegol i pasienter med OIC og kreft, men kun observasjonsstudier, er det vanskelig å sammenligne effekten hos denne pasientgruppen (21). EMAs Public Assessment Report for naloksegol sier imidlertid at det ikke antas å være forskjell på effekten mellom kreftpasienter og pasienter med non-maligne tilstander (20). Selv om en sammenlikning i disse pasientene ville vært nyttig, mener DMP basert på vurderingen fra EMA, at det ikke er avgjørende for metodevurderingen..Se i appendiks 2 for en fullstendig oversikt over ekskluderte naldemedin-studier som inngår i de innsendte NMAene.

2.3.1 Sammenlikning av inkluderte studier

Forutsetninger for indirekte sammenlikninger er at antagelsen om exchangeability (similarity, homogeneity, consistency) ansees oppfylt (22). Dette betyr at studiedesign og pasientegenskaper må vurderes å være tilstrekkelig sammenlignbare. DMP har i tabell 5 sammenlignet studiedesignet og vurdert om forskjellene kan ha medført skjevhet som favoriserte det ene legemiddelet fremfor det andre.

Tabell 5. Sammenliknbarhet av studiedesign mellom COMPOSE 1, 2 og 3 samt KODIAC 4 og 5.

	Naldemedin, COMPOSE 1 og 2	Naldemedin, COMPOSE 3	Naloksegol, KODIAC 4 og 5	Betydning for indirekte sammenlikning
Virkningsmekanisme	Naldemedin fungerer som en perifert virkende opioidreseptorantagonist i tarmen, og reduserer dermed opioiders forstoppende effekt uten å reversere opioideffektene som medieres via sentralnervesystemet (CNS).	Naldemedin.	Naloksegol fungerer som en perifert virkende opioidreseptorantagonist i tarmen, og reduserer opioiders forstoppende effekt uten å reversere opioideffektene som medieres via sentralnervesystemet.	Begge virker kun perifert i tarmen og virkningsmekanisme har trolig ingen betydning.
Studiedesign	Fase 3, multisenter, randomisert, dobbelblindet, parallelgruppe.	Fase 3, randomisert, dobbelblindet, parallelgruppe.	Fase 3, multisenter, randomisert, dobbelblindet, parallelgruppe	Trolig ingen designmessige skjevheter av betydning for ITC.
Stratifisering	Stratifisert etter gjennomsnittlig total daglig dose av opioider (30-100 mg og > 100 mg orale morfinekvivalenter).	Stratifisert etter gjennomsnittlig total daglig dose av opioider (30-100 mg og > 100 mg orale morfinekvivalenter).	Pasienter ble stratifisert basert på tidligere respons på laksantia og randomisert til å motta enten: Naloksegol 25 mg	Ulik stratifisering kan gi skjevheter mellom gruppene.

			Naloksegol 12,5 mg Placebo	
Studiefaser	I COMPOSE 1 ble pasienter rekruttert mellom 29. august 2013 og 22. januar 2015. I COMPOSE 2 ble pasienter rekruttert mellom 4. november og 9. juni 2015. Behandlingsperiode på 12 uker. 4 ukers oppfølgingsperiode.	COMPOSE 3 ble utført fra 4. september 2013 til 12. januar 2016. Screeningfase på 2-4 uker. Behandlingsperiode på 52 uker.	I KODIAC 4 ble pasienter rekruttert mellom 14. mars 2011 og 16. august 2012. I KODIAC 5 ble pasienter rekruttert mellom 28. mars 2011 og 20. september 2012. Behandlingsperiode på 12 uker.	Ulik oppfølgingstid og spesielt behandlingstid kan ha betydning for analysene.
Antall randomiserte pasienter, ITT populasjonen	COMPOSE 1 ITT: Naldemedin 0,2 mg, n=273 Placebo, n=272 COMPOSE 2 ITT: Naldemedin 0,2 mg, n=276 Placebo, n=274	COMPOSE 3 ITT: Naldemedin 0,2 mg, n=632 Placebo, n=623	KODIAC 4 ITT: Naloksegol 12,5 mg, n=213 Naloksegol 25 mg, n=214 Placebo, n=214 KODIAC 5 ITT: Naloksegol 12,5 mg, n=232 Naloksegol 25 mg, n=232 Placebo, n=232	Effekt er undersøkt i flere pasienter med naldemedin enn naloksegol. Dette kan ha betydning for presisjon av estimatene. Mindre pasientgrupper kan gi mindre sikre resultater.
Inklusjonskriterier	Voksne 18-80 år med opioidindusert forstoppelse (per definisjon), kronisk ikke-kreftrelatert smerte i over tre måneder, og en stabil daglig dose av opioider (> 30 mg orale morfinekvivalenter) i over en måned før screening,	Voksne 18-80 år med opioidindusert forstoppelse (per definisjon), kronisk ikke-kreftrelatert smerte i over tre måneder, og en stabil daglig dose av opioider (> 30 mg orale morfinekvivalenter) i over en måned før screening,	Voksne ≥ 18 år med opioidindusert forstoppelse (per definisjon) i over 2 uker, kronisk ikke-kreftrelatert smerte, behandlet med et peroralt opioid for ikke-kreftrelatert smerte ved en stabil daglig dose av 30 til 100 mg morfinekvivalenter, for 4 uker eller mer	Sammenliknbare
Eksklusjonskriterier	Medisinsk historikk - pasienter med betydelige strukturelle gastrointestinale abnormiteter og andre	Medisinsk historikk - pasienter med strukturelle unormaliteter eller medisinske	Ukontrollert smerte på tross av smertestillende behandling med opioider,	Sammenliknbare, men studiene av naloksegol inkluderte

	tilstander eller omstendigheter som kan påvirke tarmpassasjen, pasienter med potensielle tilstander som ikke var relatert til opioidbruk som kunne ha forårsaket eller bidratt til forstoppelse, inkludert bekkenforstyrrelser, pasienter som aldri hadde tatt avføringsmidler for behandling av opioidindusert forstoppelse pasienter med komorbiditeter eller andre medisinske tilstander som kunne ha påvirket fullføring av studien, ustabil avføringsmiddel- eller opioidregime, samtidig medisinerer, pasienter som aldri hadde tatt avføringsmidler for behandling av opioidindusert forstoppelse ble ekskludert	tilstander som kan ha bidratt til symptomene på forstoppelse (utover opioidbehandling i seg selv) ble ekskludert, ustabil avføringsmiddel- eller opioidregime, samtidig medisinerer, pasienter som aldri hadde tatt avføringsmidler for behandling av opioidindusert forstoppelse ble ekskludert	kreft innen fem år før inklusjon i studien, bevis på gastrointestinal obstruksjon, og tilstander som gir en økt risiko for tarmperforering	behandlingsnaive pasienter
Definisjon av opioidindusert forstoppelse (OIC)	<i>"The definition for opioid-induced constipation: no more than four spontaneous bowel movements (SBMs) over the 14-day qualifying period with no more than three</i>	<i>"The diagnostic threshold for OIC was ≤ 4 total spontaneous bowel movements (defined as a bowel movement not induced by rescue</i>	<i>"Symptoms of active opioid-induced constipation (<3 spontaneous bowel movements per week with one or more of the</i>	Sammenliknbare

	<i>SBMs in a given week; at least one bowel symptom (presence of straining, lumpy or hard stools, sensation of incomplete evacuation, sensation of anorectal obstruction or blockage) in at least 25% of bowel movements; and at least 78% compliance with daily completion of the diary entries during the 14-day qualifying period"</i>	<i>laxatives) over the 14-consecutive-day qualifying period of the 28-day screening period and ≤ 3 spontaneous bowel movements in any given week of the qualifying period. Patients on a routine laxative regimen (defined as using an over-the-counter [OTC] laxative at least once per week) at screening were allowed to remain on the stable laxative regimen for the duration of the study"</i>	<i>following symptoms: hard or lumpy stools, straining, or a sensation of incomplete evacuation or anorectal obstruction in at least 25% of bowel movements during the 4 weeks before screening)"</i>	
<i>Definisjon primærendepunkt:</i> Tre spontane tarmbevegelser per uke	Andelen respondenter, hvor en responder ble definert som en pasient som hadde minst tre spontane tarmbevegelser (SBM) per uke med en økning fra utgangspunktet på minst en SBM per uke i minst 9 av de 12 ukene i behandlingsperioden, inkludert minst tre av de siste 4 ukene.	Forekomsten av behandlingsrelatert e uønskede hendelser. Dette inkluderer forekomsten av behandlingsrelatert e uønskede hendelser, alvorlige behandlingsrelatert e uønskede hendelser, og behandlingsrelatert e uønskede hendelser som førte til behandlingsavbrudd.	Andelen respondenter, hvor en responder ble definert som en pasient som hadde minst tre spontane tarmbevegelser (SBM) per uke med en økning fra utgangspunktet på minst en SBM per uke i minst 9 av de 12 ukene i behandlingsperioden, inkludert minst tre av de siste 4 ukene.	Samme definisjon på primærendepunkt i COMPOSE 1 og 2, og KODIAC 4 og 5. Primærendepunktet i COMPOSE 3 var annerledes.
<i>Definisjon sekundærendepunkt 1:</i> Endring fra baseline	Endring i antall SBM per uke til de siste to ukene av behandlingsperioden (dvs. uke 11 og 12).	Endring i antall tarmbevegelser per uke til uke 52.	Endring i antall SBM per uke til uke 12.	Ulik definisjon og behandlingsperiode kan ha betydning for analysene.
<i>Definisjon sekundærendepunkt 2:</i>	Antall pasienter som opplever	Antall pasienter som opplever	Antall pasienter som opplever	Sammenliknbare, men ulik

Totale bivirkninger	behandlingsrelaterte uønskede hendelser, inkludert tilfelle som fører til avslutning av behandling.	behandlingsrelaterte uønskede hendelser, inkludert tilfelle som fører til avslutning av behandling.	behandlingsrelaterte uønskede hendelser under studieperioden og follow-up, inkludert tilfelle som fører til avslutning av behandling.	behandlingsperiode kan påvirke antall bivirkninger observert. Lenger behandlingsperiode gir mer tid for bivirkninger å oppstå og bli oppdaget.
<i>Definisjon sekundærendepunkt 3:</i> Alvorlige bivirkninger	Antall pasienter som opplever alvorlig behandlingsrelaterte uønskede hendelser, inkludert tilfelle som fører til avslutning av behandling.	Antall pasienter som opplever alvorlig behandlingsrelaterte uønskede hendelser, inkludert tilfelle som fører til avslutning av behandling.	Antall pasienter som opplever behandlingsrelaterte uønskede hendelser, inkludert tilfelle som fører til avslutning av behandling.	Sammenliknbare

Sentrale elementer i studiedesignet er sammenliknbare, inkludert definisjonen av opioidindusert forstoppelse (OIC), inklusjons- og eksklusjonskriterier, samt primære og sekundære endepunkter, med unntak av endepunktet endring fra baseline i antall SBM per uke. Imidlertid er det noen ulikheter i studiedesign mellom COMPOSE og KODIAC studiene. Dette inkluderer forskjeller i stratifisering, oppfølgingstid, behandlingsvarighet, og antall inkluderte pasienter. Det er flere inkluderte pasienter i COMPOSE-studiene enn i KODIAC-studiene, noe som kan påvirke resultatene av indirekte sammenligningsanalyser (ITC-analyser). Mindre pasientgrupper kan gi mindre sikre resultater. Det sekundære endepunktet, endring i antall tarmbevegelser per uke, har ulik oppfølgingstid mellom studiene. I COMPOSE-3 ble uke 52 brukt til å vurdere effekten, mens en 12-ukers periode ble benyttet i de resterende studiene. Dersom behandlingseffekten av legemidlene øker over tid, kan relativ effekt mellom naldemedin og naloksekol gjennom indirekte sammenlikninger gå i favør naldemedin. I COMPOSE 3 ble imidlertid effektendepunktet målt ved uke 12, 24, 36 og 52. For å sikre sammenliknbarhet med hensyn til måletidspunkt, har DMP valgt å utføre analysen ved uke 12. Videre er det også forskjeller i stratifiseringen av pasienter i COMPOSE og KODIAC studiene. Pasienter i COMPOSE-studiene ble stratifisert etter opioiddosering, mens pasienter i KODIAC-studiene ble delt inn etter tidligere bruk av laksantia og om de var behandlingsnaive.

Studiedesign for COMPOSE- og KODIAC-studiene vurderes som tilstrekkelig sammenliknbare til å inkluderes i indirekte sammenlikninger.

2.3.2 Sammenligning av pasientkarakteristika

De tilgjengelige pasientkarakteristika for COMPOSE 1, 2 og 3 samt KODIAC 4 og 5 er vist i tabell 6 under.

I COMPOSE-studiene ble alle pasientkarakteristikker inkludert i analysene, mens i KODIAC-studiene ble subpopulasjonen med tidligere bruk av laksantia kun inkludert i analysen som omhandler primærendepunktet, da oppdelte data for de andre endepunktene ikke var tilgjengelig for subpopulasjonen.

Tabell 6. Sammenliknbarhet av tilgjengelige pasientkarakteristika ved baseline i COMPOSE 1, 2 og 3 samt KODIAC 4 og 5.

Legemiddel	Naldemedin						Naloksegol			
	COMPOSE 1		COMPOSE 2		COMPOSE 3		KODIAC 4		KODIAC 5	
	Naldemedin 0,2 mg N=273	Placebo N=272	Naldemedin 0,2 mg N=276	Placebo N=274	Naldemedin 0,2 mg N=621	Placebo N=619	Naloksegol 25 mg N=214	Placebo N=214	Naloksegol 25 mg N=232	Placebo N=232
Gjennomsnittsalder i år (SD)	53 (47-60)*	53 (46-60,5)*	54 (47,5-61)*	54 (47-60)*	53,4 (11,7)	52,7 (10,6)	52,2 (10,3)	52,9 (10)	51,9 (12,1)	52,3 (11,6)
Kvinner, n (%)	161 (41 %)	168 (62 %)	165 (60 %)	168 (61 %)	383 (61,7 %)	402 (64,9 %)	118 (55,1 %)	140 (65,4 %)	147 (63,4 %)	145 (62,5 %)
Gjennomsnittlig opioiddose per dag (mg, SD)**	108,1 (104)	128 (162,9)	106,9 (127,2)	113,2 (145,4)	123,0 (146,1)	121,2 (163,4)	143,2 (150,1)	135,6 (145,8)	136,4 (134,3)	119,9 (103,8)
Gjennomsnittlig varighet av opioidbruk (mnd., SD)	61,1 (62)	61,8 (58,3)	61,2 (61,5)	56,7 (55,8)	62,6 (68,7)	57,0 (55,8)	39,5 (39,4)	44,4 (47,3)	40,9 (41,6)	43 (51,4)
Gjennomsnittlig SBM per uke (SD)	1,3 (0,7)	1,3 (0,7)	1,2 (0,8)	1,2 (0,7)	1,59 (0,67)	1,62 (0,62)	1,3 (1,11)	1,4 (0,89)	1,3 (0,85)	1,5 (0,95)
Antall pasienter stratifisert på opioiddose, n (%)										
<30mg	NR	NR	NR	NR	10 (1,6 %)	11 (1,8 %)	NR	NR	NR	NR

30-100 mg	155 (57 %)	153 (56 %)	169 (61 %)	167 (61 %)	378 (60,9 %)	368 (59,5 %)	NR	NR	NR	NR
> 100 mg	118 (43 %)	119 (44 %)	107 (39 %)	107 (39 %)	233 (37,5 %)	240 (38,8 %)	NR	NR	NR	NR
Inadekvat respons på laksantia, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	117 (54,7)	118 (55,1)	124 (53,4)	121 (52,2)

*Median (interkvartilt område) **morfinekvivalenter

NR: Ikke rapportert

Tilgjengelige pasientkarakteristikker inkluderer informasjon om alder, kjønn, gjennomsnittlig daglig opioiddose, gjennomsnittlig varighet av opioidbruk og gjennomsnittlig antall tarmbevegelser (SBM) per uke. Disse pasientkarakteristikkene er balansert mellom COMPOSE- og KODIAC-studiene med unntak av gjennomsnittlig daglig opioiddose og varighet av opioidbruk. Gjennomsnittlig daglig opioiddose var gjennomgående høyere i KODIAC-studiene enn i COMPOSE-studiene.

DMP vurderer at pasientkarakteristikkene er tilstrekkelig sammenlignbare for å kunne gjennomføre en indirekte sammenligning mellom naldemedin og naloksegol. Det kan imidlertid ikke utelukkes at flere skjevheter forekommer på grunn av ulik stratifisering samt forskjeller i gjennomsnittlig opioiddose og varighet av opioidbruk. Samtidig er det usikkert hvilken samlet effekt disse forskjellene har på estimatene for relativ effekt mellom naldemedin og naloksegol.

2.3.3 Relativ effekt

Tre spontane tarmbevegelser per uke (primært endepunkt):

Tabell 7 under oppsummerer studieresultater og resultatene fra indirekte sammenlikning av endring fra baseline i andelen med minst 3 spontane tarmbevegelser per uke.

Tabell 7. Andelen med minst 3 spontane tarmbevegelser (3 SBM) per uke med en økning fra utgangspunktet på minst en SBM per uke i minst 9 av de 12 ukene i behandlingsperioden, inkludert minst tre av de siste 4 ukene.

Studie	COMPOSE 1 ¹		COMPOSE 2 ¹		KODIAC 4 ²		KODIAC 5 ²	
Intervensjon	Naldemedin 0,2 mg	Placebo	Naldemedin 0,2 mg	Placebo	Naloksegol 25 mg	Placebo	Naloksegol 25 mg	Placebo
N	273	272	276	274	117	118	124	121

Tidspunkt	Baseline til uke 12		Baseline til uke 12		Baseline til uke 12		Baseline til uke 12	
Andelen 3 SBM	47,6 %	34,6 %	52,5 %	33,6 %	48,7 %	28,8 %	46,8 %	31,4 %
Differansen i andelen 3 SBM vs. Placebo (95 % KI)	13 % (4,8-21,3)		18,9 % (10,8-27)		19,9 % (7,7-31,2)		15,4 % (3,3-27,4)	
RR 3 SBM	1,38		1,56		1,69		1,49	
RR 3 SBM fra baseline (95 % KI)	Naldemedin 0,2 mg vs. Naloksegeol 25 mg							
	0,928 (0,705, 1,221)							

¹Hale et al. 2017, ²Chey et al. 2014

Naldemedin har vist statistisk signifikant endring i andelen med minst 3 spontane tarmbevegelser (SBM) fra baseline sammenliknet med placebo i totalpopulasjonen. Naloksegeol har vist statistisk signifikant endring fra baseline i andelen med 3 SBM sammenliknet med placebo i både totalpopulasjonen og i subgruppen med tidligere behandlingssvikt på laksantia. Resultatene fra indirekte sammenlikning viser ingen statistisk signifikant forskjell i endring fra baseline i 3 SBM mellom naldemedin 0,2 mg og naloksegeol 25 mg for subpopulasjonen som tidligere har brukt laksantia, numerisk i favør naldemedin. Resultatene samsvarer med de publiserte NMAene Luthra et al. 2019 og Ouyang et al. 2020, men i disse var resultatene enda mer i favør av naldemedin.

Endring fra baseline i antall SBM per uke (sekundært endepunkt):

Tabell 8 under oppsummerer studieresultater og resultatene fra indirekte sammenlikning av endring fra baseline til de siste 2 ukene av behandlingsperioden i antall spontane tarmbevegelser per uke mellom totalpopulasjonen for både COMPOSE- og KODIAC-studiene.

Tabell 8. Endring fra baseline til de siste 2 ukene av behandlingsperioden i antall spontane tarmbevegelser (SBM) per uke.

Studie	COMPOSE 1 ¹		COMPOSE 2 ¹		COMPOSE 3 ²		KODIAC 4 ³		KODIAC 5 ³	
Intervensjon	Naldemedin 0,2 mg	Placebo	Naldemedin 0,2 mg	Placebo	Naldemedin 0,2 mg	Placebo	Naloksegeol 25 mg	Placebo	Naloksegeol 25 mg	Placebo
N	273	272	276	274	621	620	212	211	226	231

Tidspunkt	Baseline til de siste 2 ukene av behandlingsperioden med unntak av COMPOSE 3									
Minste kvadraters gjennomsnitt av SBM	3,42	2,12	3,56	2,16	3,7	2,42	3,02	2,02	3,14	2,10
Differanse (95 % KI)	1,30 (0,77-1,83)		1,40 (0,92-1,88)		1,28 (0,83-1,72)		0,99 (0,57-1,41)		1,04 (0,58-1,51)	
RD* endring i SBM fra fra baseline (95 % KI)	Naldemedin 0,2 mg vs. Naloksegeol 25 mg									
	1,312 (0,883, 1,949)									

¹Hale et al. 2017, ²Webster et al. 2018, ³Chey et al. 2014

*RD: risk difference/risiko forskjell

Naldemedin har vist statistisk signifikant endring i gjennomsnittlig hyppighet av spontane tarmbevegelser per uke fra baseline til de siste 2 ukene av behandlingsperioden sammenlignet med placebo.

Naloksegol har vist statistisk signifikant endring i antallet av spontane tarmbevegelser per uke, som økte i forbindelse med naloksegolbehandling i løpet av 12-ukersperioden. Denne økningen ble demonstrert både i KODIAC 4 og KODIAC 5 og viste en større effekt i naloksegolgruppene sammenlignet med placebogruppene.

Resultatene fra den indirekte sammenlikningen viser ingen statistisk signifikant forskjell i endring i gjennomsnittlig hyppighet av spontane tarmbevegelser mellom naldemedin 0,2 mg og naloksegol 25 mg. Dette endepunkt ble ikke utforsket i de tilsendte NMA-studiene.

2.3.4 Sikkerhet

Effekt- og sikkerhetsdata for naldemedin og naloksegol er hentet fra preparatomtalen for Moventig og Rizmoic samt EPAR for aktuelle legemidler (1, 4, 20, 23). Resultatene fra den indirekte sammenlikningen av sikkerhetsdata for totale og alvorlige bivirkninger er oppsummert i tabell 9 og 10 for totalpopulasjonene i COMPOSE- og KODIAC-studiene.

De vanligste rapporterte bivirkningene med naldemedin hos pasienter uten kreft (som kan påvirke opptil 1 av 10 personer) er magesmerter, diaré, kvalme og oppkast. Hos pasienter med kreft var de vanligste bivirkningene diaré (sett hos mer enn 1 av 10 personer) og magesmerter (sett hos opptil 1 av 10 personer). Flertallet av bivirkningene hos pasienter med eller uten kreft var milde til moderate (1, 4).

De vanligste rapporterte bivirkningene forbundet med naloksegol (som kan forekomme hos mer enn 5 av 100 personer) inkluderer magesmerter (abdominalt ubehag), diaré, kvalme, hodepine og flatulens. De fleste bivirkningene som påvirker mage-tarmkanalen var milde til moderate og oppsto typisk tidlig i behandlingen, men bedret seg etter hvert under fortsatt behandling (20, 23).

Totale bivirkninger:

Tabell 9 oppsummerer studieresultater og resultatene fra indirekte sammenlikning av total andel pasienter som har opplevd enhver behandlingsrelatert uønsket hendelse.

Tabell 9. Total andel pasienter som har opplevd enhver behandlingsrelatert uønsket hendelse.

Studie	COMPOSE 1 ¹		COMPOSE 2 ¹	COMPOSE 3 ²		KODIAC 4 ³		KODIAC 5 ³		
Intervensjon	Nalde medi n 0,2 mg	Placeb o	Naldemedin 0,2 mg	Placeb o	Naldeme din 0,2 mg	Placeb o	Nalokseg ol 25 mg	Placeb o	Naloks egol 25 mg	Placeb o
N	273	272	276	274	621	620	212	211	226	231
Tidspunkt	Baseline til uke 12		Baseline til uke 12		Baseline til uke 52		Baseline til uke 12		Baseline til uke 12	
Andelen med enhver behandlingsrelatert uønsket hendelse	49 %	45 %	50 %	48 %	68,4 %	72,1 %	61,2 %	46,9 %	69 %	58,9 %
RR enhver behandlingsrelatert uønsket hendelse	1,07		1,02		0,95		1,32		1,15	
RR behandlingsrelatert uønsket hendelse fra baseline (95 % KI)	Naldemedin 0,2 mg vs. Naloksegol 25 mg									
	0,795 (0,704, 0,898)									

¹Hale et al. 2014, ²Webster et al. 2018, ³Chey et al. 2014

Resultatene fra den indirekte sammenlikning indikerer at naldemedin 0,2 mg kan antas å ha færre totale bivirkninger sammenlignet med naloksegol 25 mg. Dette endepunktet ble utforsket av Ouyang et al. 2020

(18), og i et forest plott hvor naloksegeol og naldemedin sammenlignes med placebo, finnes ingen signifikant forskjell mellom de to legemidlene.

Alvorlige bivirkninger:

Tabell 10 oppsummerer studieresultater og resultatene fra indirekte sammenlikning av andel pasienter som har opplevd en alvorlig behandlingsrelatert uønsket hendelse.

Tabell 10. Andel pasienter som har opplevd en alvorlig behandlingsrelatert uønsket hendelse.

Studie	COMPOSE 1 ¹		COMPOSE 2 ¹		COMPOSE 3 ²		KODIAC 4 ³		KODIAC 5 ³	
Intervensjon	Naldemedin 0,2 mg	Placebo	Naldemedin 0,2 mg	Placebo	Naldemedin 0,2 mg	Placebo	Naloks egol 25 mg	Placebo	Naloks egol 25 mg	Placebo
N	273	272	276	274	621	620	212	211	226	231
Tidspunkt	Baseline til uke 12									
Andelen med en alvorlig behandlingsrelatert uønsket hendelse	5,17 %	1,84 %	3,32 %	4,74 %	9,7 %	11,8 %	3,3 %	5,2 %	3,4 %	5,2 %
RR alvorlig behandlingsrelatert uønsket hendelse	2,79*		0,69		0,82		0,64		0,65	
RR alvorlig behandlingsrelatert uønsket hendelse fra baseline (95 % KI)	Naldemedin 0,2 mg vs. Naloksegol 25 mg									
	1,36 (0,676, 2,737)									

¹Hale et al. 2014, ²Webster et al. 2018, ³Chey et al. 2014

*I COMPOSE-1 ble det registrert ett tilfelle av alvorlig uønsket kardiovaskulær hendelse, som ble vurdert å ha en mulig sammenheng med naldemedin. Flere bivirkninger, inkludert opioidabstinens og et dødsfall relatert til opioidoverdose, ble rapportert i COMPOSE 1 sammenlignet med COMPOSE 2.

Resultatene fra den indirekte sammenlikning viser ingen statistisk signifikant forskjell i antall alvorlige bivirkninger mellom naldemedin 0,2 mg og naloksegeol 25 mg. Konfidensintervallene er svært brede, som

tyder på usikkerhet rundt estimatet for forskjellen i alvorlige bivirkninger mellom de to legemidler. Antall alvorlige bivirkninger ble ikke utforsket i de tilsendte NMA-studiene.

2.3.5 Oppsummering av relativ effekt og sikkerhet

DMP har vurdert at det var nødvendig å utføre indirekte sammenligninger mellom naldemedin og naloksegol for å vurdere klinisk effekt og sikkerhet av disse to behandlingsalternativene mot OIC. Indirekte sammenligninger av behandlinger er et viktig verktøy når direkte sammenlignende studier mangler. Imidlertid gir denne tilnærmingen noen utfordringer som må adresseres for å sikre påliteligheten til resultatene. Når man utfører en indirekte sammenligning, må man ta hensyn til risikoen for skjevhet i de inkluderte studiene. Forskjeller i studiedesign, studiepopulasjoner og utfallsmål kan føre til skjevhet som kan påvirke resultatene av analysen. Derfor er tilliten til effektestimatene viktig. Dette inkluderer vurdering av kvaliteten på inkluderte studier, konsistensen av resultatene og graden av usikkerhet rundt estimatene. Jo større usikkerhet det er knyttet til resultatene fra den indirekte sammenligning, desto mindre tillit vil det være til effektestimatene. Derfor er de inkluderte studiene, COMPOSE 1, 2 og 3 samt KODIAC 4 og 5, gjennomgått for å sikre at de er tilstrekkelig sammenlignbare med hensyn til studiedesign og pasientkarakteristika.

Resultatene av disse indirekte sammenligningene tyder på at naldemedin og naloksegol har tilsvarende effekt og sikkerhet for de undersøkte endepunktene som er inkludert i denne rapporten, med unntak av at naldemedin 0,2 mg kan antas å ha færre totale bivirkninger sammenlignet med naloksegol 25 mg. Det må imidlertid understrekes at estimatene for forskjeller i effekt og sikkerhet er forbundet med usikkerhet. Effekt er undersøkt i et større antall pasienter med naldemedin enn naloksegol, noe som kan ha betydning for presisjonen av estimatene. Mindre pasientgrupper kan gi mindre sikre resultater. DMP har ikke kunnet utføre sammenligninger mellom effekt og sikkerhet for pasienter behandlet med naloksegol for OIC og maligne tilstander, ettersom der ikke foreligger egnet dokumentasjon på dette området for naloksegol.

Oppsummert viser analysene av relativ effekt og sikkerhet ingen signifikante forskjeller mellom naldemedin og naloksegol, med unntak av at naldemedin 0,2 mg kan antas å ha færre totale bivirkninger sammenlignet med naloksegol 25 mg. Derfor vurderer DMP at naldemedin med rimelighet kan inkluderes i en kostnadsminimeringsanalyse sammenlignet med naloksegol.

3 Økonomisk analyse

Viartis har henvist til publiserte NMAer av Rizmoic og Moventig som kan inngå i en kostnadsminimeringsanalyse og DMP har vurdert at premissene for en slik analyse, med hensyn til sammenlignbar effekt og sikkerhet er oppfylt. Da de øvrige kostnadene for Rizmoic og Moventig vil være like, inkluderes kun legemiddelkostnadene i den økonomiske analysen. Den observerte forskjellen i total forekomst av bivirkninger antas ikke å påvirke kostnadene, da de stort sett er milde eller moderate og forbigående ved fortsatt behandling.

Kostnadene i Tabell 11 og 12 er beregnet basert på maksimal utsalgspris fra apotek (maks AUP), inklusiv merverdiavgiften (mva) (24, 25). I Tabell 11 ses kostnaden for behandling for pasienter behandlet med Rizmoic og Moventig per dag og per måned (definert som 30,40 dager) i NOK med 30 stk. blisterpakning. Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med naldemedin er om lag 775,51 NOK, basert på maksimal AUP inklusiv mva. Dette er om lag 42,79 NOK mindre enn legemiddelkostnaden for en måneds behandling med naloksegol.

Tabell 11. Legemiddelutgifter per dag og per måned i NOK for Rizmoic og Moventig inkl. mva. for 30 stk. (blister).

	Pakningsstørrelse (varenr.)	Kostnad per dag (NOK)	Kostnad per måned (NOK)
Rizmoic	30 stk. blister (402994)	25,51	775,51
Moventig	30 stk. blister (496377)	26,9	818,30
Differanse		-1,39	-42,79

I Tabell 12 ses kostnaden for behandling for pasienter behandlet med Rizmoic og Moventig per dag og per måned i NOK med store pakninger. Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med naldemedin er om lag 708,98 NOK, basert på maksimal AUP inklusiv mva. Dette er om lag 85,34 NOK mindre enn legemiddelkostnaden for en måneds behandling med naloksegol.

Tabell 12. Legemiddelutgifter per dag og per måned i NOK for Rizmoic og Moventig inkl. mva. for store pakninger.

	Pakningsstørrelse (varenr.)	Kostnad per dag (NOK)	Kostnad per måned (NOK)
Rizmoic	100 stk. blister (389560)	23,27	708,98
Moventig	90 stk. blister (391980)	26,10	794,32
Differanse		-2,83	-85,34

I kapittel 2 ble det vurdert at Rizmoic har minst likeså god klinisk effekt som Moventig. På bakgrunn av dette vurderer DMP at prisen på Rizmoic ikke kan være høyere enn Moventig. Dette betyr at for å oppfylle prioriteringskriterier må ikke legemiddelkostnader som påløper ved en måneds behandling med Rizmoic ikke skal være høyere enn legemiddelkostnadene som påløper ved en måneds behandling med Moventig når deres anbefalte vedlikeholdsdoser og refusjonspriser legges til grunn.

4 Budsjettkonsekvenser

DMP har henvendt seg til Helsedirektoratet med en forespørsel om å innhente data på antallet pasienter som har mottatt behandling med Moventig de siste fem årene på forhåndsgodkjent refusjon § 2. Siden 2019 har antallet pasienter som har mottatt behandling med Moventig variert, med tallene svingende rundt eller overstigende 1000 pasienter per år. Tall fra Helsedirektoratet viser at 975 pasienter mottok behandling med Moventig på § 2 i 2023. DMP har ikke utført nye budsjettberegninger, da det antas at en eventuell innføring av Rizmoic ikke vil påvirke pasientgrunnlaget i vesentlig grad, men heller ta markedsandeler fra Moventig. Prisen per dose av Rizmoic er dessuten lavere enn Moventig (basert på maks AUP med mva.). En økning i markedsandelen for Rizmoic vil dermed føre til besparelser for folketrygdens legemiddelbudsjett.

Oppsummert vil budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett ved å innføre Rizmoic være under DMPs fullmaktsgrense.

5 Konklusjon

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

DMP mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre Rizmoic er derfor under DMPs fullmaktsgrense.

Referanser

1. EMA. Preparatomtale Rizmoic Amsterdam; 2019.
2. Norsk legemiddelhåndbok. T21.1.2.2 Obstipasjon: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhåndbok; 2023 [Available from: https://www.legemiddelhandboka.no/T21.1.2.2/Palliativ_behandling].
3. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport. Naloxegol (Moventig) til behandling av opioidindusert forstoppelse. . 2015.
4. EMA. Rizmoic 2023 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rizmoic>].
5. Norsk legemiddelhåndbok. L20.1.2 Opioidanalgetika 2023 [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/L20.1.2/Opioidanalgetika>].
6. Helsedirektoratet. Palliasjon i kreftomsorgen – handlingsprogram: Helsedirektoratet; 2019 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/palliasjon-i-kreftomsorgen-handlingsprogram>].
7. Camilleri M, Drossman D, Becker G, Webster L, Davies A, Mawe G. Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid - induced constipation. Neurogastroenterology & Motility. 2014;26(10):1386-95.
8. 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 medicine. 2009;10(1):35-42.
9. Bell T, Annunziata K, Leslie J. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. J Opioid Manag. 2009;5(3):137-44.
10. Lapane KL, Quilliam BJ, Benson C, Chow W, Kim MS. Gastrointestinal events after opioid treatment in nonmalignant pain: correlates of occurrence and impact on health-related quality of life. Journal of Opioid Management. 2013;9(3):205-16.
11. Brock C, Olesen SS, Olesen AE, Frøkjær JB, Andresen T, Drewes AM. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. Drugs. 2012;72:1847-65.
12. Helsedirektoratet. Nasjonale faglige råd for lindrende behandling i livets slutfase 2018 [Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonale-faglige-rad/lindrende-behandling>].
13. Hale M, Wild J, Reddy J, Yamada T, Ferreira JCA. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2017;2(8):555-64.
14. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. New England Journal of Medicine. 2014;370(25):2387-96.
15. 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):987-94.

16. Wild J, Webster L, Yamada T, Hale M. Safety and efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic non-cancer pain receiving opioid therapy: a subgroup analysis of patients ≥ 65 years of age. *Drugs & Aging*. 2020;37:271-9.
17. Luthra P, Burr NE, Brenner DM, Ford AC. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2019;68(3):434-44.
18. Ouyang R, Li Z, Huang S, Liu J, Huang J. Efficacy and safety of peripherally acting mu-opioid receptor antagonists for the treatment of opioid-induced constipation: a Bayesian network meta-analysis. *Pain Medicine*. 2020;21(11):3224-32.
19. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-91.
20. EMA. Preparatomtale Moventig. Amsterdam; 2014.
21. Davies A, Cinieri S, Dupoirion D, España Fernandez S, Leclerc J, Montesarchio V, et al. A Prospective, Real-World, Multinational Study of Naloxegol for Patients with Cancer Pain Diagnosed with Opioid-Induced Constipation—The NACASY Study. *Cancers*. 2022;14(5):1128.
22. The Norwegian Medicines Agency. Submission Guidelines For Single Technology Assessment of Medicinal Products. Oslo; 2023.
23. EMA. Moventig : EPAR - Product Information. 2014.
24. Legemiddelsok.no. Moventig 2024 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=moventig&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Va;r;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=4>].
25. Legemiddelsok.no. Rizmoic 2024 [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/sider/default.aspx?searchquery=rizmoic&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Ikk;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>].
26. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Drugs for treating opioid-induced constipation: a mixed treatment comparison network meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of pain and symptom management*. 2018;55(2):468-79. e1.
27. Katakami N, Harada T, Murata T, Shinozaki K, Tsutsumi M, Yokota T, et al. Randomized phase III and extension studies of naldemedine in patients with opioid-induced constipation and cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(34):3859-66.
28. Katakami N, Oda K, Tauchi K, Nakata K, Shinozaki K, Yokota T, et al. Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled study of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(17):1921-8.
29. Webster LR, Yamada T, Arjona Ferreira JC. A phase 2b, randomized, double-blind placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Pain Medicine*. 2017;18(12):2350-60.

Appendiks 1: Litteratursøk

Bakgrunn/formål for litteratursøk:

Formålet med litteratursøket var å identifisere eksisterende publikasjoner om indirekte sammenligninger av kliniske utfallsmål i behandlingen av opioidindusert forstoppelse som inkluderer både naldemedin og naloksegol som intervensjoner.

Kilder

Det ble foretatt litteratursøk over fire omganger. Litteratursøket ble sist oppdatert i april 2024. Se tabell 13 nedenfor for en oversikt over litteratursøket og tabell 14 for søketermer utført i april 2024 foretatt av Viatris.

Tabell 13. Oversikt over litteratursøk foretatt av Viatris.

Version (date)	Change log
1.0 (March 2023)	-
1.1 (December 2023)	Extraction of information on ITC methodology and quality assurance
1.2 (March 2024)	Extraction of outcomes measures included in the ITCs
1.3 (April 2024)	Include PRISMA diagram

Tabell 14. søketermer april 2024 foretatt av Viatris.

Concept	PubMed search terms
Disease	("constipation"[MeSH Terms] OR "constipation"[All Fields] OR "constipated"[All Fields] OR "constipating"[All Fields] OR "constipations"[All Fields])
	("intestinal diseases"[MeSH Terms] OR ("intestinal"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "intestinal diseases"[All Fields] OR ("bowel"[All Fields] AND "dysfunction"[All Fields]) OR "bowel dysfunction"[All Fields])
	Any of the above (OR combination)
Interventions	("naldemedine"[Supplementary Concept] OR "naldemedine"[All Fields])
	("naloxegol"[Supplementary Concept] OR "naloxegol"[All Fields])
	Any of the above (OR combination)

Selection	Combination of disease and intervention (AND combination)
	Limit publication type to meta-analyses to PubMed “Meta-analysis” filter

Databasesøk:

- MEDLINE via PubMed
- PROSPERO
- Cochrane Library, inkludert følgende:
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR).
 - The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Søkestreng og -strategi er dokumentert.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier og seleksjon av studier:

Tabell 15 nedenfor viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene anvendt på de publikasjonene som ble identifisert via første gjennomgang av titler og abstracts (nivå 1 screening).

Tabell 15. Inklusjon- og eksklusjonskriterier (PICO) (Kilde Viatris).

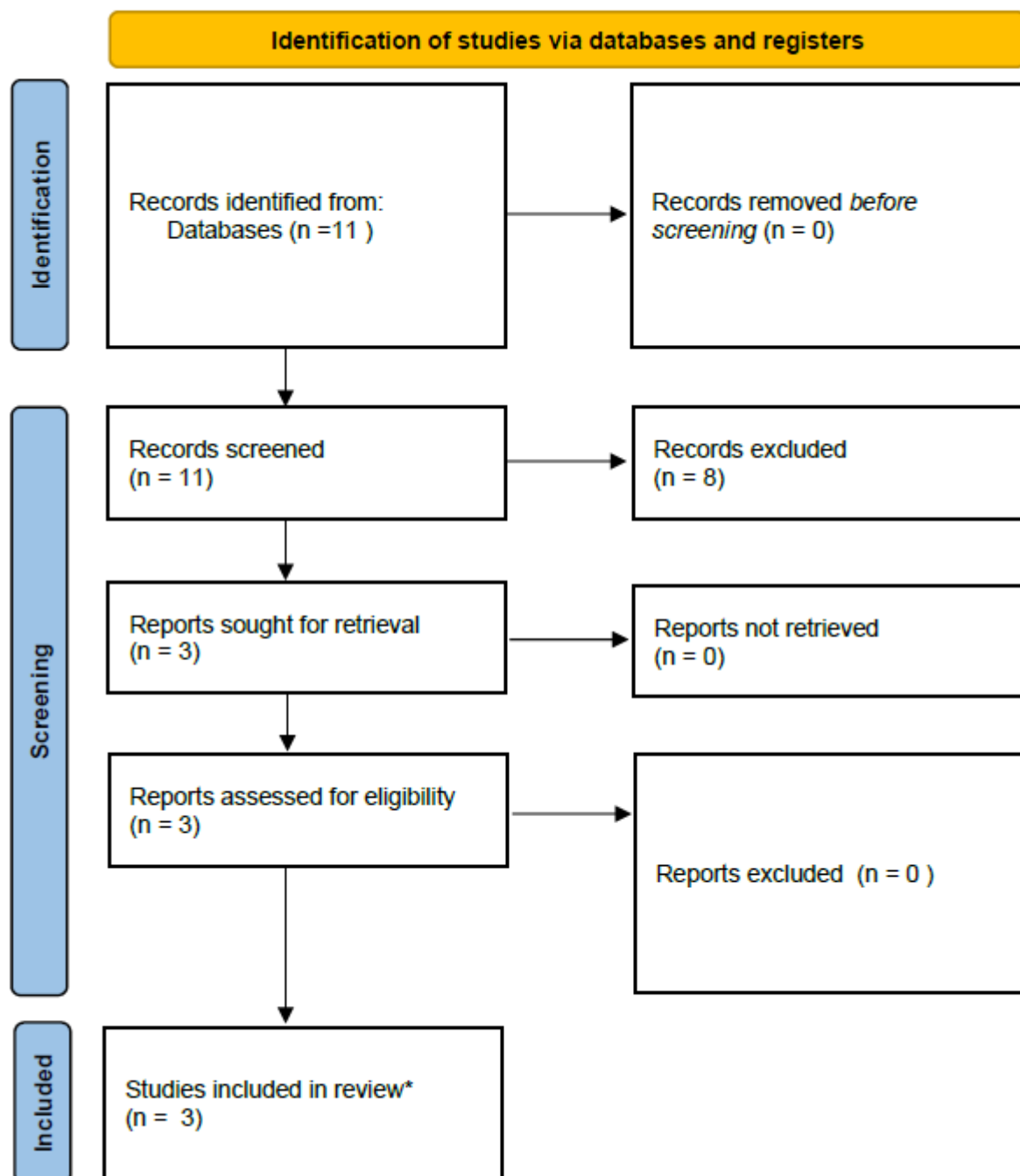
Elements	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Population	Patients with opioid-induced constipation	Patients with constipation of other causes
Interventions	Naldemedine at EU licensed dosing (200 µg OD) Naloxegol at EU licensed dosing (12.5 mg OD and 25mg OD)	ITCs not including both naldemedine and naloxegol in EU licensed dosing as interventions
Comparators	Any	—
Outcomes	Change in mean number of bowel movements Number of responders (any response definition) Incidence of adverse events	No outcomes of interest reported

Elements	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Study Design	Indirect treatment comparison of randomized controlled trials irrespective of ITC methodology	ITC at therapeutic class levels (even if including both target interventions) ITCs or other synthesis of pre-clinical or animal studies (even if including both target interventions)
	Comparison should be quantitative and as a minimum present estimate of relative treatment effect between included interventions (absolute difference, relative risk or odds ratios)	Meta-analysis without ITC (even if including both target interventions) Narrative reviews (even if including both target interventions) Narrative comparisons (even if including both target interventions) Editorials Letters Opinions

Nivå 2 screening og gjennomgang av fulltekstartikler for å identifisere om publikasjoner som oppfyller eksklusjons- og inklusjonskriteriene. Publikasjonene ble gjennomgått av en enkelt forsker. Kvalitetskontroll av søk og utvelgelse ble utført av en annen forsker.

Figur 2 nedenfor viser PRISMA flytskjema over seleksjonsprosessen fra litteratursøket.

Figur 2. PRISMA flytskjema (kilde Viatris).



Datauttrekk

I tabell 16 fremgår det hvilken informasjon om studier indirekte sammenligner som ble samlet inn fra hver inkludert publikasjon.

En person gjennomførte datauttrekket, og dataene ble kvalitetssjekket av en annen person.

Tabell 16. Innhentet informasjon fra hver inkludert studie.

1. Study description	• Purpose • Date of systematic search • Treatments included • Method of indirect comparison • Outcomes of indirect comparison
2. Study outcomes	Estimates of relative treatment effect (including statistical variation as confidence intervals or credibility intervals) Illustrations of relative effects (e.g., forest diagrams or league tables)
3. [December 2023 update] Method details	DMP has requested extraction of supplementary description of ITC methodology and results. • Systematic search • Selection criteria for NMA • Quality assessment and assessment of risk of bias (methods applied and results including authors description of study limitations)
4. [March 2024 update]	DMP as requested extraction of supplementary information on the clinical outcomes of the underlying RCTs included in the ITCs

Resultater

I litterasøket ble det lett etter studier som inkluderte indirekte sammenligninger mellom naldemedin og naloksegol. Søkestrengen omfattet MeSH-termer for forstoppelse, fordøyelsesdysfunksjon og tarmsykdommer, samt de to legemidlene naldemedin og naloksegol. Med dette søket ble det identifisert 11 publikasjoner. Av disse ble 8 studier ekskludert fordi de ikke presenterte noen indirekte sammenligninger, eller fordi studien ikke inkluderte både naldemedin og naloksegol. Av de tre gjenværende studiene som inneholdt indirekte sammenligninger, ble én studie ytterligere ekskludert(26). Denne eksklusjonen skyldtes at den indirekte sammenligningen kun omfattet en fase II-studie av naldemedin, rettet mot å finne dosering for en befolkning som utelukkende bestod av asiatiske kreftpasienter med OIC.

Tabell 17 under presenterer alle tre studier identifisert, som inkluderer indirekte sammenligninger mellom naldemedin og naloksegol. Publikasjonen av Sridharan & Sivaramakrishan (2019) ble ekskludert til slutt.

Tabell 17. Inkluderte peer-reviewed publikasjoner av indirekte sammenligninger naloksegol og naldemedin (kilde Viatris).

Publication	Purpose	Date of systematic search	Treatments include	Method of indirect comparison	Outcomes
Ouyang et al. 2020	Assess the efficacy and safety of peripherally acting mu-opioid receptor antagonists (PAMORAs) for the treatment of OIC	Jul 2019	Methylnaltrexone naloxone alvimopan axelopran bevenopran naldemedine naloxegol	Bayesian network meta-analysis	Response (a responder had to have at least three BMs per week, with or without an increase of at least one BM per week from baseline). Secondary outcomes included other evaluation measures of effectiveness of the clinical improvement of symptoms, rescue laxatives not being needed, and safety assessment (incidence of TEAE).
Luthra et al 2019	Assess relative efficacy of pharmacological treatment for OIC	2012-Dec 2017	methylnaltrexone, naloxone, alvimopan, naldemedine, naloxegol, bevenopran, lubiprostone, prucalopride, naronapride, velusetrag, linaclotide, plecanatide	Frequentist network meta analysis	Failure to achieve average of 3 or more BM/week with increase of 1 or more BM over baseline OR failure to achieve average of 3 or more BM/ week. Secondary outcomes included adverse events occurring as a result of therapy
Sridharan & Sivaramakrishan, 2019	Compare available interventions for the treatment of opioid-induced constipation, using principles of network meta-analysis.	Jun 15 2017	Lubiprostone Naloxegol Alvimopan Prucalopride Oral methyl naltrexone Subcutaneous methyl naltrexone Naldemedine	Mixed treatment comparison	Rescue-free BM, Secondary outcomes were time to rescue-free BM, AEs and use of rescue laxatives

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

Litteratursøket var tilstrekkelig dokumentert, og inkluderte eksklusjon- og inklusjonskriterier var relevante.

Appendiks 2: Ekskluderte studier

COMPOSE 4 og 5 (27).	
Studie ID	JAPIC-CTI-132340 (COMPOSE 4) og JAPIC-CTI-132342 (COMPOSE 5).
Design	Fase 3, dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert studie, parallell gruppe, open label.
Studielokasjon	Japan
Populasjon	Voksne pasienter med OIC og kreft. 193 pasienter ble randomisert i gruppene: - naldemedine 0,2 mg (n=97) - placebo (n=96)
Intervensjon	Naldemedin 0,2 mg peroralt en gang daglig i 2 uker, dobbeltblindet (COMPOSE 4) Etterfølgende naldemedin 0,2 mg peroralt en gang daglig inntil uke 12.
Komparator	Placebo: n= 96 (COMPOSE 4) Placebo: n=69 (COMPOSE 5)
Primært endepunkt	COMPOSE 4: andelen spontane tarmbevegelsesresponder (SBM) (≥ 3 SBM/uke og en økning på ≥ 1 SBM/uke fra baseline). COMPOSE 5: Sikkerhet ved bruk av naldemedine hos pasienter med OIC.
Viktige sekundære endepunkter	- Endring fra utgangspunktet i frekvensen av SBM-er per uke, - Endring fra utgangspunktet i SBM-er med følelse av fullstendig tømming (CSBM-er) per uke - Endring fra utgangspunktet i SBM-er uten anstrengelse per uke
Observasjonstid	12 uker behandlingsfase 4 uker oppfølgingsfase
Datakutt	Datainnsamling for COMPOSE 4 ble avsluttet d. 06.03.2015, og d. 26.12.2014 for COMPOSE 5.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Katakami et al. 2017 (28).	
Studie ID	JapicCTI-111510
Design	Fase 2b, multisenter, randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert, parallell gruppe
Studielokasjon	Japan og Korea
Populasjon	Voksne pasienter med OIC og kreft. 227 pasienter ble randomisert i (1:1:1:1) til en daglig dose (tablett): - Naldemedine 0.1 mg - naldemedine 0.2 mg - Naldemedine 0.4 mg - placebo
Intervensjon	Naldemedine peroralt en gang daglig i 2 uker i følgende doser: • Naldemedine 0.1 mg (n=56) • Naldemedine 0.2 mg (n=58) • Naldemedine 0.4 mg (n=56)
Komparator	Placebo i 2 uker (n=57)
Primært endepunkt	Det primære endepunktet var endring i frekvensen av SBM per uke fra baseline i løpet av behandlingsperioden.
Viktige sekundære endepunkter	• SBM-responshastighet • Endring fra baseline i frekvensen av SBM uten anstrengelse • Fullstendige SBM
Observasjonstid	2 uker behandlingsfase 28 dagers oppfølgingsfase
Datakutt	Datainnsamling for denne studien ble avsluttet d. 08.02.2013.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Webster et al. 2017 (29).	
Studie ID	NCT01443403
Design	Fase 2b, multisenter, randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert, parallell gruppe
Studielokasjon	USA
Populasjon	Voksne pasienter med kronisk ikke-kreftrelatert smerte Randomiseringen blant 244 pasienter i (1:1:1:1) til en daglig dose (tablett): • naldemedine 0.1 mg • Naldemedine 0.2 mg • Naldemedine 0.4 mg • placebo
Intervensjon	Naldemedi peroralt en gang daglig i 4 uker i følgende doser: • Naldemedine 0.1 mg (n=61) • naldemedine 0.2 mg (n=61) • Naldemedine 0.4 mg (n=61)
Komparator	Placebo i 4 uker (n=61)
Primært endepunkt	Det primære endepunkt var endring i ukentlig frekvens av SBM fra baseline til de siste to ukene av behandlingen.
Viktige sekundære endepunkter	• Andelen av SBM-responder (pasienter med ≥ 3 SBMer/uke og en økning på ≥ 1 SBM/uke fra baseline i løpet av de siste 2 ukene av behandlingen). • Sikkerhetsparametere som ble vurdert inkluderte uønskede hendelser, effekter på smertelindring og symptomer på opioidabstinens.
Observasjonstid	4 uker behandlingsfase 28 dagers oppfølgingsfase
Datakutt	Denne studien ble avsluttet d. 22.08.2012 ifølge informasjon fra clinicaltrials.gov.

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
---	----