



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor medische zorg
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55

2024020781

Datum 1 juli 2024
Betreft GVS advies naldemedine (Rizmoic®)

Onze referentie
2024020781

Geachte mevrouw Dijkstra,

In uw brief van 25 maart 2024 (CIBG-24-06770) verzocht u Zorginstituut Nederland om inhoudelijk te toetsen of het geneesmiddel naldemedine (Rizmoic®) onderling vervangbaar is met een middel in het vergoede pakket. De uitkomst daarvan treft u aan in het bijgaande GVS-rapport.

Rizmoic® is beschikbaar als filmomhulde tablet met 200 microgram naldemedine. Naldemedine is geregistreerd voor de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij volwassen patiënten die eerder zijn behandeld met een laxeremiddel.

Het aanbevolen doseringsschema van naldemedine is 200 microgram (1 tablet) per dag.

De registratiehouder vraagt opname op bijlage 1A van de regeling zorgverzekering in een nieuw te vormen cluster met naloxegol..

Uitkomsten van de inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid is het Zorginstituut tot de eindconclusie gekomen dat naldemedine (Rizmoic®) onderling vervangbaar is met naloxegol. De defined daily dose (DDD) van naldemedine is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 0,2 mg, die van naloxegol op 25 mg.

Therapeutische waarde

Naldemedine en naloxegol zijn beide opiaatantagonisten. Opiatantagonisten worden ingezet bij de behandeling van OIC na onvoldoende effect van reguliere laxantia. Het Zorginstituut heeft naloxegol eerder voor deze indicatie beoordeeld en oordeelde dat naloxegol voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en een gelijke waarde heeft t.o.v. methylnaltrexon.

Gezien het verschil in toedieningsweg is methylnaltrexon niet onderling vervangbaar met naldemedine, derhalve wordt enkel een vergelijking met naloxegol gemaakt.


Vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies is een indirecte vergelijking gemaakt tussen naldemedine en naloxegol.

Op basis van de vergelijkbare gunstige effecten, ongunstige effecten, toepasbaarheid en gebruiksgemak voldoet naldemedine aan de stand van de wetenschap en praktijk bij opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij patiënten die eerder behandeld zijn met een laxeremiddel. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat naldemedine een gelijke waarde heeft ten opzichte van naloxegol.

Advies

Het Zorginstituut adviseert u om naldemedine (Rizmoic®) op te nemen op bijlage 1A samen met naloxegol in een nieuw te vormen cluster. Voor naldemedine is de standaarddosis 0.2 mg en voor naloxegol 25 mg.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Sjaak Wijma', written over a large, light-colored oval scribble.

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

1 juli 2024

Onze referentie

2024020781



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport naldemedine (Rizmoic®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 25 juni 2024

Colofon

Zaaknummer	2023040535
Volgnummer	2024013607
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S. Cherkaoui
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Naldemedine (Rizmoic®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
2	Beoordeling onderlinge vervangbaarheid	5
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	5
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied	5
2.1.2	Gelijke toedieningsweg	5
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	5
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	5
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	6
2.3	Standaarddosering	6
2.4	Conclusie plaatsing op lijst 1A	6
3	Conclusie plaatsing in GVS	7
4	Voorstel voor een FK-advies	8
5	Literatuur	9

1 Inleiding

In de brief van 25 maart 2024 (CIBG-24-06770) verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel naldemedine (Rizmoic®).

1.1 Naldemedine (Rizmoic®)

Samenstelling

Elk tablet bevat 200 microgram naldemedine (als tosylaat).^[1]

Geregistreerde indicatie

Rizmoic is geïndiceerd voor de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij volwassen patiënten die eerder zijn behandeld met een laxermiddel.^[1]

Dosering

De aanbevolen dosis naldemedine is 200 microgram (één tablet) per dag. Rizmoic kan met of zonder laxermiddel(en) worden gebruikt. Het kan op elk moment van de dag worden ingenomen, maar het wordt aanbevolen om het elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Het is niet noodzakelijk om het doseringsschema van het analgeticum te wijzigen alvorens te starten met Rizmoic. Wanneer de behandeling met het opioïde analgeticum wordt stopgezet, moet Rizmoic eveneens worden stopgezet.^[1]

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

De registratiehouder van naldemedine (Rizmoic®) stelt dat naldemedine onderling vervangbaar is met naloxegol, en daarom kan worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv), samen met het andere genoemde middel.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Naloxegol en methylnaltrexon zijn reeds in het GVS opgenomen voor de indicatie 'Opioiden geïnduceerde constipatie'. Gezien het verschil in toedieningsweg is methylnaltrexon niet onderling met naldemedine vervangbaar derhalve komt naloxegol in aanmerking.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied

Naldemedine is geregistreerd voor de behandeling van door opioiden geïnduceerde constipatie (OIC) bij volwassenen die eerder zijn behandeld met een laxermiddel. Naloxegol is geregistreerd voor de behandeling van door opioiden geïnduceerde constipatie (OIC) bij volwassen patiënten met onvoldoende respons op laxermiddel(en). Dit is een gelijksoortig indicatiegebied. ^[1, 2]

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg

Naldemedine en naloxegol worden oraal toegediend. ^[1, 2]

Conclusie: er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Naldemedine en naloxegol zijn bestemd voor gebruik bij volwassenen. ^[1, 2]

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van naldemedine ten opzichte van naloxegol. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten

Er zijn geen studies uitgevoerd die naldemedine direct met naloxegol vergelijken. Voor de indirecte vergelijking zijn resultaten uit de COMPOSE 1, 2 en 3 studies^[3, 4], naar naldemedine en uit de KODIAC 4 en 5 studies^[5], naar naloxegol, geanalyseerd. De COMPOSE 1, 2 en 3 en de KODIAC 4-5 studies zijn multi-center, dubbelblinde, gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase-III studies naar de veiligheid en werkzaamheid van naldemedine (0,2 mg) en naloxegol (25 mg)^[3-5]. De follow-up duur varieerde tot 52 weken. Het belangrijkste verschil tussen de COMPOSE-studies en de KODIAC-studies is dat alleen bij de KODIAC-studies het percentage patiënten dat onvoldoende reageert op laxans is gerapporteerd en naar is gestratificeerd.

De resultaten van responderanalyse waren in de naldemedine studies (placebo-gecontroleerd relatief risico (RR) 1,4-1,6) nagenoeg gelijk aan de naloxegol studies (placebo-gecontroleerd RR 1,6). Beide middelen vertonen een minimaal verschil in responderpercentage van > 10%. Derhalve zijn beide middelen klinisch relevant t.o.v. placebo. Dit geldt echter voor naloxegol alleen voor de groep patiënten die voorafgaand aan behandeling onvoldoende reageerden op standaard laxantia. Voorafgaande behandeling met laxantia heeft geen invloed op de behandelresultaten van naldemedine.

Het gemiddelde verschil t.o.v. placebo in de verandering van het aantal SBM's per week is 1,30-1,40 voor naldemedine en 0,99-1,21 voor naloxegol. Het gemiddelde verschil t.o.v. placebo in de verandering van het aantal CSBM's bij naldemedine is 1,01-1,15. Dit eindpunt is niet voor naloxegol onderzocht.

Zowel het verschil in PAC-SYM score t.o.v. placebo als het verschil in PAC-QOI score t.o.v. placebo is vergelijkbaar voor naldemedine en naloxegol. Het verschil in PAC-SYM score t.o.v. placebo is voor naldemedine (gemiddeld verschil (MD): -0,24(95% BI: -0,35;-0,12)) en naloxegol (MD: -0,26(95% BI:-0,39;-0,12)). Het verschil in PAC-QOL voor naldemedine is (MD: -0,36(95% BI: -0,46;-0,26)) en voor naloxegol (MD:-0,5(95% BI: -0,75;-0,26)).

De meest voorkomende bijwerkingen voor zowel naldemedine als naloxegol zijn diarree, buikpijn en misselijkheid. De bijwerkingen komen minder vaak voor bij naldemedine dan bij naloxegol. Het percentage patiënten met ernstige interventie gerelateerde effecten varieerde voor naldemedine van 0,5-1% en was $\geq 3\%$ voor naloxegol. In de placebo groepen varieerde dit van 0-1% in de naldemedine studies en $\geq 3\%$ in de naloxegol studies. Het verschil tussen het percentage patiënten in de interventiegroepen tussen naldemedine en naloxegol is klein. Daarnaast is het verschil tussen naldemedine en naloxegol, en de placebogroepen absoluut ook klein.

Het verschil in het percentage stakers ten gevolge van ongunstige effecten to.v. placebo was 0,5-3% voor naldemedine en 5,4% voor naloxegol.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen naldemedine en naloxegol.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Naldemedine (Rizmoic®) is onderling vervangbaar met in het GVS overgenomen geneesmiddel naloxegol

2.3 Standaarddosering

De defined daily dose (DDD) van naldemedine is door de World Health Organisation (WHO) gesteld op 0,2 mg.^[6] De DDD valt binnen de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosering kan daarmee worden vastgesteld op 0,2 mg per dag. De standaarddosering en de DDD van naloxegol is 25 mg per dag.

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Naldemedine (Rizmoic®) kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met naloxegol.

3 Conclusie plaatsing in GVS

Naldemedine kan op bijlage 1A worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met naloxegol. De standaarddosering voor naldemedine kan vastgesteld worden op 0,2 mg per dag.

4 Voorstel voor een FK-advies

Adviseer bij obstipatie in eerste instantie voldoende inname van vocht en vezels, en voldoende beweging. Indien een dieet met extra vezels niet volstaat, is psyllium een alternatief. Bij de medicamenteuze behandeling van functionele obstipatie is een osmotisch laxans eerste keus. Verhoog bij onvoldoende effect zo nodig tot de maximale dosering of combineer met, of schakel over op een contactlaxans of ander osmotisch laxans. Overweeg als defecatie 3 dagen uitblijft ondanks optimale orale therapie, rectale medicatie ter lediging van het rectum. Fecale impactie kan medicamenteus of manueel worden verwijderd. Als medicatie de voorkeur heeft, overweeg een (micro)klysma of een hoge dosis macrogol (met of zonder elektrolyten).

Zowel naldemedine en naloxegol hebben de voorkeur (vanwege orale toediening) bij onvoldoende effect van reguliere laxantia bij opioïdgeïnduceerde obstipatie. Methylnaltrexon is ook een behandelmogelijkheid bij onvoldoende effect van reguliere laxantia bij opioïdgeïnduceerde obstipatie en wordt subcutaan toegediend.

5 Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken naldemedine (Rizmoic®) [Available from: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/rizmoic-epar-product-information_nl.pdf].
2. EMA. Samenvatting van de productkenmerken naloxegol (Moventig®) [Available from: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/moventig-epar-product-information_nl.pdf].
3. Hale M, Wild J, Reddy J, Yamada T, Arjona Ferreira JC. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(8):555-64.
4. 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.
5. Tack J, Lappalainen J, Diva U, Tummala R, Sostek M. Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation and laxative-inadequate response. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(5):471-80.
6. Health NIOP. ATC/DDD index naldemedine 2024 [Available from: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=A06AH05].



Farmacotherapeutisch rapport naldemedine (Rizmoic®) bij de behandeling van opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij patiënten die eerder behandeld zijn met een laxeermiddel

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname
in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 25 juni 2024

Colofon

Zaaknummer	2023040535
Volgnummer	2024008190
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S. Cherkaoui
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	8
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	9
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	12
2.1	Vraagstelling	12
2.1.1	PICO	12
2.1.2	Uitkomstmaten	12
2.2	Zoekstrategie	13
2.3	Selectiecriteria	14
3	Resultaten	15
3.1	Resultaten literatuursearch	15
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	15
3.3	Gunstige effecten interventie	16
3.3.1	Overige overwegingen	17
3.4	Ongunstige effecten	17
3.5	Ervaring	18
3.6	Toepasbaarheid	18
3.7	Gebruiksgemak	19
4	Eindbeoordeling	20
4.1	Bespreking relevante aspecten	20
4.2	Eindconclusie	20
5	Farmacotherapeutisch Kompas	21
5.1	Oud advies	21
5.2	Nieuw advies	21
	Bijlage 1: Zoekstrategie	22
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	23
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	25
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	26
	Bijlage 5: Risico op bias	27
	Bijlage 6: Overzicht resultaten	28

Bijlage 7: Baselinekarakteristieken	30
Literatuur	31

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
HR	Hazard ratio
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
MID	Minimal important differences
MD	Mean difference
SMD	Standardized mean difference
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
OIC	Opioïden geïnduceerde constipatie
CZS	Centraal zenuwstelsel
BHB	Bloed-hersenbarrière
P-gp	P-glycoproteïne
SBM	Spontaneous bowel movements
CSBM	Complete spontaneous bowel movements
PAC-SYM	Patient assessment of constipation symptoms
PAC-QOL	Patient assessment of constipation quality of life

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van naldemedine (Rizmoic®) bij de behandeling van opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij patiënten die eerder behandeld zijn met een laxeermiddel. Naldemedine is daarbij vergeleken met naloxegol op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

Naldemedine en naloxegol zijn beide opiaatantagonisten. Opiatantagonisten worden ingezet bij de behandeling van OIC na onvoldoende effect van reguliere laxantia. Het Zorginstituut heeft naloxegol eerder voor deze indicatie beoordeeld en oordeelde dat naloxegol voldoet aan stand van wetenschap en praktijk (SWP) en een gelijke waarde heeft t.o.v. methylnaltrexon. Gezien de overeenkomende toedieningsweg tussen naldemedine en naloxegol maakt het Zorginstituut in dit rapport enkel de vergelijking met naloxegol.

Vanwege het ontbreken van direct vergelijkende studies is een indirecte vergelijking gemaakt tussen naldemedine en naloxegol. Voor de indirecte vergelijking zijn resultaten uit de COMPOSE 1, 2 en 3 studies, naar naldemedine en uit de KODIAC 4 en 5 studies, naar naloxegol, geanalyseerd. De COMPOSE 1, 2 en 3 en de KODIAC 4 en 5 studies zijn multi-center, dubbelblinde, gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase-III studies naar de veiligheid en werkzaamheid van naldemedine (0,2 mg) en naloxegol (25 mg). De follow-up duur varieerde tot 52 weken. De baselinekarakteristieken van de studies zijn soortgelijk.

De resultaten van responderanalyse (definitie responder: gemiddeld minimaal 3 defecaties per week én een toename van minimaal 1 defecatie per week t.o.v. baseline) waren in de naldemedine studies (placebo-gecontroleerd relatief risico (RR) 1,4-1,6) nagenoeg gelijk aan de naloxegol studies (placebo-gecontroleerd RR 1,6). Beide middelen vertonen een minimaal verschil in responderpercentage van > 10%. Derhalve laten beide middelen een klinisch relevant effect zien t.o.v. placebo. Dit geldt echter voor naloxegol alleen voor de groep patiënten die voorafgaand aan behandeling onvoldoende reageerden op standaard laxantia. Voorafgaande behandeling met laxantia heeft geen invloed op de behandelresultaten van naldemedine.

Het gemiddelde verschil t.o.v. placebo in de verandering van het aantal SBM's per week is 1,30-1,40 voor naldemedine en 0,99-1,21 voor naloxegol. Het gemiddelde verschil t.o.v. placebo in de verandering van het aantal CSBM's bij naldemedine is 1,01-1,15. Dit eindpunt is niet voor naloxegol onderzocht.

Zowel het verschil in PAC-SYM score t.o.v. placebo als het verschil in PAC-QOL score t.o.v. placebo is vergelijkbaar voor naldemedine en naloxegol. Het verschil in PAC-SYM score t.o.v. placebo na 12 weken is voor naldemedine (gemiddeld verschil (MD): -0,24(95% BI: -0,35;-0,12)) en naloxegol (MD: -0,26(95% BI: -0,39;-0,12)). Het placebo-gecontroleerde gemiddelde verschil in PAC-QOL score voor naldemedine is (MD: -0,36(95% BI: -0,46;-0,26)) en voor naloxegol (MD: -0,5(95% BI: -0,75;-0,26)).

De meest voorkomende bijwerkingen voor zowel naldemedine als naloxegol zijn diarree, buikpijn en misselijkheid. De bijwerkingen komen minder vaak voor bij naldemedine dan bij naloxegol. Het percentage patiënten met ernstige interventie gerelateerde effecten varieerde voor naldemedine van 0,5-1% en was $\geq 3\%$ voor naloxegol. In de placebo groepen varieerde dit van 0-1% in de naldemedine studies en $\geq 3\%$ in de naloxegol studies. Het verschil tussen het percentage patiënten in de interventiegroepen tussen naldemedine en naloxegol is klein. Daarnaast is het verschil tussen naldemedine en naloxegol, en de placebogroepen absoluut ook klein.

Het verschil in het percentage stakers ten gevolge van ongunstige effecten t.o.v. placebo was 0,5-3% voor naldemedine en 5,4% voor naloxegol.

Tenslotte zijn naldemedine en naloxegol op het gebied van toepasbaarheid, ervaring en gebruiksgemak vergelijkbaar.

Op basis van de vergelijkbare gunstige effecten, ongunstige effecten, toepasbaarheid, ervaring en gebruiksgemak voldoet naldemedine aan de stand van de wetenschap en praktijk bij opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij patiënten die eerder behandeld zijn met een laxeremiddel. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat naldemedine een gelijke waarde heeft ten opzichte van naloxegol.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van naldemedine (Rizmoic®).

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van naldemedine bij opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij patiënten die eerder behandeld zijn met een laxermiddel t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

naldemedine (Rizmoic®) (als tosylaat) 200 microgram filmomhulde tabletten

Geregistreerde indicatie: Voor de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie bij volwassen patiënten die eerder zijn behandeld met een laxermiddel^[1]

Indicatie waarvoor vergoeding wordt aangevraagd: Voor de behandeling van patiënten met OIC bij wie een eerder laxansschema tot onvoldoende resultaat heeft geleid.

Claim van de registratiehouder: Naldemedine heeft voor de behandeling van patiënten met OIC bij wie een eerder laxansschema tot onvoldoende resultaat heeft geleid een gelijke waarde als naloxegol.

Doseringsadvies: Het aanbevolen doseringsschema van naldemedine is 200 microgram (1 tablet) per dag. ^[1]

Samenstelling: 200 microgram naldemedine als tosylaat. ^[1]

Werkingsmechanisme ^[1]: Naldemedine is een antagonist van opioïdenbinding aan de mu-, delta- en kappa-opioïdreceptoren. Naldemedine is een perifeer-werkende mu-opioïdreceptorantagonist in weefsels zoals het maag-darmkanaal, waardoor de constiperende effecten van opioïden verminderen zonder dat de door het centraal zenuwstelsel (CZS) gemedieerde opioïde effecten worden omgekeerd. Naldemedine is een derivaat van naltrexon waaraan een zijketen is toegevoegd die het molecuulgewicht en de polaire oppervlakte vergroot waardoor het vermogen om de bloed-hersenbarrière (BHB) te passeren, wordt verminderd. De penetratie van naldemedine in het CZS is naar verwachting verwaarloosbaar met de aanbevolen dosis. Daarnaast is naldemedine een substraat van het P-glycoproteïne (P-gp) effluxtransporteiwit, dat mogelijk ook betrokken is bij het verminderen van de penetratie van naldemedine in het CZS. Op basis hiervan oefent naldemedine naar verwachting anticonstiperende effecten uit op opioïden zonder dat hun door het CZS gemedieerde analgetische effecten worden omgekeerd.

Bijzonderheden:

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) ontstaat door stimulatie van perifere mu-opioïdereceptoren in de darmsubmucosa. Dit zorgt voor de productie van adenylate cyclase en inhibitie van calciumkanalen. Wat zich resulteert in de remming van stimulerende en remmende neurotransmitters, waardoor de darmperistaltiek wordt verminderd. ^[2, 3] De verminderde motiliteit zorgt voor langer contact tussen de darminhoud en de darmmucosa, waardoor de vocht reabsorptie wordt verhoogd. ^[4]

Naast het effect op de darmperistaltiek leidt de stimulatie van de perifere mu-opioïdereceptoren ook tot de suppressie van de afgifte van acetylcholine en vasoactieve darmpeptide. Wat zich uit in een afname in chloride en watersecretie in het lumen. [4]

De verminderde darmperistaltiek, verhoogde vocht reabsorptie en de reductie in de mucosale secretie resulteert in de vorming van droge, harde ontlasting en moeizame stoelgang. [3, 5]

Tenslotte leiden opioïden ook tot een verminderde anale sfincter tonus wat zorgt voor een verzwakt defecatiereflex. Dit kan zorgen voor meer moeten aanspannen, aambeien en een gevoel van onvolledige lediging. In ernstige gevallen kan dit leiden tot darmperforatie.[4]

1.2.2 Symptomen en ernst

OIC heeft verschillende symptomen. Het voornaamste symptoom is de constipatie. Andere symptomen van OIC zijn [2, 3, 5]:

- Opgeblazen gevoel
- Buikkrampen
- Buikpijn
- Aambeien
- Afwisselende episodes van diarree en constipatie
- Rectale pijn
- Diverticulose (zakvormige uitstulpingen op de darm)
- Fecale impectatie (grote brok droge, harde ontlasting die vast blijft zitten in de darm)
- Dood (in zeldzame gevallen)

De constipatie kan gelijk ontstaan direct na start van de opiaten maar ook geleidelijk ontstaan.[2]

Er zijn geen universele diagnostische criteria vastgesteld voor OIC, maar de symptomen van OIC worden beschouwd als vergelijkbaar met die van chronische functionele obstipatie. [6]

Voor de diagnose van de constipatie hanteert de NHG richtlijn obstipatie de ROME –III-criteria. Er is hierbij sprake van functionele constipatie wanneer tenminste twee van volgende symptomen aanwezig zijn [7]:

- Defecatiefrequentie ≤ 2 keer per week;
- Hard persen tijdens defecatie;
- Harde en/of keutelige defecatie
- Gevoel van incomplete defecatie
- Gevoel van anorectale obstructie of blokkade
- Digitale handelingen (met de vingers) noodzakelijk om ontlasting te verwijderen.

OIC beïnvloedt de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. Uit een studie uit 2009 blijkt dat de EQ-5D significant lager was bij patiënten met constipatie ten opzicht van mensen zonder constipatie op zowel de mentale als fysieke componenten ($p < 0,05$ voor beide groepen).[8] Daarnaast beïnvloedt OIC het gebruik van pijnmedicatie bij een groot deel van de patiënten (49%), met inadequate pijnbestrijding tot gevolg.[9]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

Van OIC zijn geen exacte incidentie en prevalentiecijfers beschikbaar. Uit onderzoek blijkt dat bij 40-60% van de patiënten zonder kanker die opioïden gebruiken, er sprake is van OIC. [2] Bij patiënten met kanker is het percentage 70-85%. [5] Uit GIP-databank blijkt dat in 2022 er 1.044.000 gebruikers van opioïden waren. [10] In 2022 gebruikte 319 patiënten methylnaltrexon en 1489 patiënten naloxegol. [10] Beide middelen zijn enkel geregistreerd voor de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie bij volwassenen wanneer respons op een gebruikelijke behandeling met laxantia onvoldoende is. [11, 12] De gebruiksgegevens kunnen dus een indicatie geven van het aantal gevallen met OIC.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van patiënten met OIC wordt beschreven in de volgende richtlijnen:

- Obstipatie bij pijn bij kanker (2021) van Federatie Medisch Specialisten
- Obstipatie in de palliatieve fase (2022) van pallialine
- Pijn bij COPD en hartfalen (2019) van Federatie van Medisch specialisten
- NHG-standaard obstipatie (2010)

78% van de patiënten met bijwerkingen t.g.v. opioïden gebruiken de opioïden voor pijn bij andere ziektes dan kanker (niet-maligne pijn). Het overige deel gebruikt de opioïden voor pijn bij kanker(maligne-pijn). [13]

Medicamenteuze behandeling [7, 13-15]

- 1) Een opioïde moet altijd samen met een laxans worden gestart. De voorkeur gaat uit naar lactulose of macrogol.
- 2) Contactlaxans: senna of bisacodyl.
- 3) Opioïdrotatie: naar eventueel fentanyl.
- 4) Opioïdantagonist: methylnaltrexon en naloxegol
- 5) Bij contra-indicatie voor opioïdantagonist: hoog opgaande (fosfaat)klysma.

Het resultaat van medicamenteuze therapie dient 3 dagen na start (bij ernstige klachten) of 2 weken na de start (bij milde klachten) te worden gecontroleerd. Bij onvoldoende effect moet de medicatie of dosering worden aangepast. [7]

Naldemedine wordt nog niet in de richtlijnen beschreven. De richtlijn obstipatie in de palliatieve fase spreekt geen voorkeur uit tussen naloxegol of methylnaltrexon. [15] In de richtlijn pijn bij patiënten met kanker is er enig verschil in de mate van aanbeveling tussen methylnaltrexon en naloxegol. Beide middelen worden als volgende stap na opioïdrotatie beschreven echter wordt bij naloxegol benoemd dat het gebruik kan worden overwogen, vanwege het ontbreken van onderzoek bij patiënten met kanker.[14]

Opiaatantagonisten

Methylnaltrexon en naloxegol zijn net als naldemedine opiaatantagonisten die voornamelijk perifeer werken waardoor ze de bijwerkingen van opiaten verminderen zonder het pijn verlagende effect te beïnvloeden. [11, 12]

Leefstijladviezen

Naast de medicamenteuze behandeling is het belangrijk om te zorgen voor voldoende inname van vocht. Daarnaast wordt geadviseerd, indien haalbaar, zoveel mogelijk te bewegen en de patiënt te instrueren over de voorwaarden van een goede stoelgang: privacy, frisse lucht, aangepaste stoel en een goede ontspannen houding. [15]

Vergelijkende behandeling

Naldemedine is geregistreerd voor de behandeling van door opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij volwassen patiënten die eerder zijn behandeld met een laxermiddel. De registratiehouder vraagt specifiek vergoeding aan voor patiënten met OIC bij wie een eerder laxansschema tot onvoldoende resultaat heeft geleid. Dit maakt de aanvraag smaller dan de geregistreerde indicatie, maar is in lijn met de plaats van opiaatantagonisten in de richtlijn.

Naast naldemedine zijn er nog 2 opiaatantagonisten die geregistreerd zijn voor de behandeling van OIC: naloxegol en methylnaltrexon. In de richtlijnen wordt er geen specifieke voorkeur uitgesproken voor een van de opiaatantagonisten. Naldemedine wordt net als naloxegol oraal toegediend terwijl methylnaltrexon subcutaan wordt toegediend. Vanwege de overeenkomende toedieningsweg tussen

naldemedine en naloxegol en de eerder vastgestelde gelijke waarde tussen naloxegol en methylnaltrexon maakt het Zorginstituut in dit rapport enkel de vergelijking met naloxegol.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van naldemedine (Rizmoic®) bij opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij patiënten die eerder behandeld zijn met een laxerend middel vergeleken met naloxegol?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Patiënten met OIC bij wie een optimaal laxansschema tot onvoldoende resultaat heeft geleid
Interventie	Naldemedine
Controle-interventie	Naloxegol
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none">▪ Frequentie van spontane defecaties ("spontaneous bowel movements" (SBM)) en complete spontane defecaties ("complete spontaneous bowel movements (CSBM))▪ Responderpercentage▪ Constipatiesymptomen▪ Kwaliteit van leven▪ Interventie gerelateerde ernstige ongunstige effecten▪ Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	Volgens de richtlijn van het Europees Medicijn Agentschap (EMA) voor onderzoek in medicinale producten voor de behandeling van chronische constipatie (inclusief OIC) (2015) kan de follow-up duur verschillen afhankelijk van de onderliggende aandoening. [6] Niet-maligne pijn: minimaal 3 maanden Maligne pijn: minimaal 4 weken.

2.1.2 Uitkomstmaten

In het onderzoek naar behandelingen van OIC gaat de voorkeur uit naar uitkomstmaten die het hele ziektebeeld omvatten en obstipatie niet reduceren tot een frequentie gerelateerde ziekte. [6]

In deze beoordeling worden als cruciale uitkomstmaten een objectieve maat (SBM/CSBM), een responderanalyse, constipatiesymptomen (PAC-SYM) en een maat voor kwaliteit van leven (PAC-QOL) meegenomen. Voor de beoordeling van de ongunstige effecten worden het aantal interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten meegenomen.

Responderanalyse

De EMA adviseert als primair eindpunt het gebruik van een responderanalyse waarbij een respons wordt gedefinieerd als minimaal 3 CSBM's per week en een minimale toename van minimaal 1 CSBM/week vergeleken met baseline. [6]

Klinische relevantiegrens

Een verschil van 10% wordt als klinisch relevant beschouwd. [16]

Spontane defecaties en complete spontane defecaties

Volgens de EMA zijn de eindpunten spontane defecaties (SBM) en complete spontane defecaties (CSBM) acceptabel bij de beoordeling van effectiviteit van een behandeling bij OIC. Spontane defecaties zijn defecaties die zonder inname van enige "nood" medicatie (of andere laxans, waaronder een klysma of zetpil), in de voorafgaande 24 uur, zijn ontstaan. Bij complete spontane defecaties is dit ook het geval alleen is er dan sprake van een volledige defecatie. De combinatie van spontane defecaties en complete spontane defecaties is gevoeliger voor het detecteren in verschillen tussen de behandelarmen.

Klinische relevantiegrens

In de literatuur is geen klinische relevantiegrens gevonden.

PAC-SYM

De vragenlijst "patient assessment of constipation symptoms" (PAC-SYM) is een gevalideerd instrument. De vragenlijst bestaat uit 12 onderdelen verdeeld over 3 symptoom sub-schalen: buik (4 onderdelen); rectaal (3 onderdelen) en stoelgang (5 onderdelen). De onderdelen worden gescoord op een 5-punten Likert schaal, van 0-4 (0= symptomen zijn afwezig; 1= mild; 2= gematigd; 3= ernstig; 4 zeer ernstig). Het gemiddelde van de scores wordt berekend door de totale score te delen door het aantal beantwoorde vragen. Hierbij geldt dat hoe lager de score, hoe lager de ziektelast. [17]

Klinische relevantiegrens

Een verschil van minimaal -0.8 wordt als klinisch relevant beschouwd. [16]

Kwaliteit van leven – PAC-QOL

Uit onderzoek blijkt de kwaliteit van leven bij OIC lager wordt. Kwaliteit van leven is daarom een belangrijke uitkomstmaat bij de beoordeling van een behandeling voor OIC. Voor de beoordeling van kwaliteit van leven wordt de gevalideerde "patient assessment of constipation quality of life" (PAC-QOL) vragenlijst gebruikt. De PAC-QOL bestaat uit 28 vragen verdeelt over 4 domeinen (fysiek ongemak (4 onderdelen), psychosociaal ongemak (8 onderdelen), zorgen (11 onderdelen) en tevredenheid (5 onderdelen)). De onderdelen worden gescoord op een 5-punten Likert schaal, van 0-4. Hogere scores betekenen hogere negatieve effecten op de kwaliteit van leven. De scores van de onderdelen 25, 26, 27 en 28 moeten worden omgekeerd omdat dit positieve vragen zijn. [18, 19]

Klinische relevantiegrens

Een verschil van >1.0 wordt als klinisch relevant beschouwd. [18]

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten

De incidentie van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat.

Stakers ten gevolge van ongunstige effecten

De incidentie stakers ten gevolge van interventie-gerelateerde bijwerkingen wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in maart 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over naldemedine en naloxegol en methylnaltrexon bij opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij patiënten die eerder behandeld zijn met een laxermiddel. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde, gepubliceerde klinische studies en (netwerk) meta-analyses waarin naldemedine met naloxegol of placebo wordt vergeleken wat betreft effectiviteit en veiligheid bij patiënten met OIC.

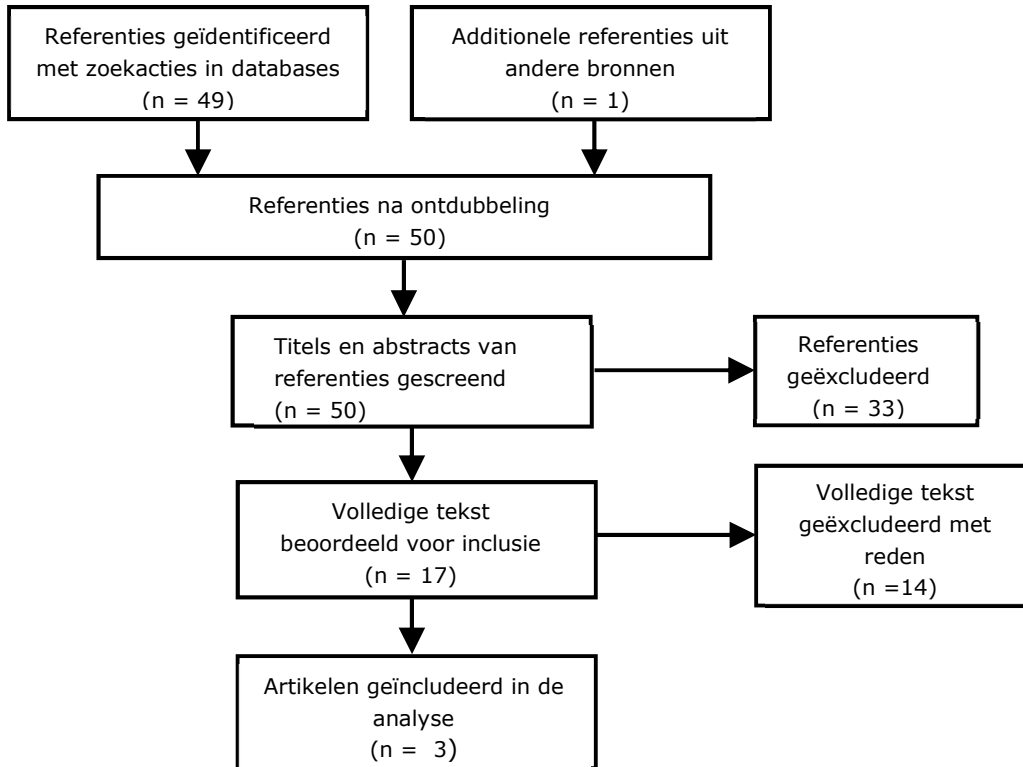
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Fase II- studies bij aanwezigheid van fase III studies

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 49 referenties, waarvan 4 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hiernavolgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

Er waren geen studies beschikbaar die naldemedine direct met naloxegol vergelijken. Er is door het Zorginstituut een indirecte vergelijking gemaakt op basis van klinische studies die naldemedine en naloxegol met placebo vergelijken. Bijlage 7 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

De werkzaamheid en veiligheid van naldemedine en naloxegol bij patiënten met OIC en niet maligne pijn is onderzocht in 5 multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase-III studies. [20-22] De COMPOSE studies onderzochten het effect van naldemedine bij OIC en de KODIAC studies het effect van naloxegol. De follow-up van de studies varieerde tot maximaal 52 weken. Bij zowel de COMPOSE 1-2 studie als de KODIAC 4-5 studie was het tijdens de studie niet toegestaan om gebruik te maken van een laxans. [20, 22] In de COMPOSE-3 studie was dit wel toegestaan.[21] In de KODIAC 4-5 studie is er gestratificeerd naar respons op laxans. Een inadequate responder werd als volgt gedefinieerd: persisterende OIC bij gebruik ≥ 1 laxans klasse voor ≥ 4 dagen in de voorafgaande 2 weken + ≥ 1 matig-ernstig tot zeer ernstige symptomen bij studie aanvang. [22] Tack *et al* (2015)[23] heeft de resultaten van de gepoolde groep (niet-responders) gepubliceerd.

In COMPOSE 1-2 is er gestratificeerd naar gemiddelde totale opioïde dosis (30-100mg en > 100 mg orale morfinesulfaat equivalenten).

DE COMPOSE 1-2 studie en de KODIAC 4-5 studie hadden als primair eindpunt het percentage responders. In de studies werd een responder gedefinieerd als een patiënt die minimaal 3 SBM's per week heeft en een toename van minimaal 1 SBM per week heeft vanaf baseline, gedurende minimaal 9 van 12 weken van de behandeling en minimaal 3 van de laatste 4 weken van de 12-weken durende behandelperiode.^[20, 22] DE COMPOSE-3 studie had als primair eindpunt een samenvatting van de behandeling-gerelateerde bijwerkingen.

Alle drie de studies hadden als secundair eindpunt verandering in het aantal SBM's per week. Een SBM werd gedefinieerd als een "bowel movement" die plaatsvindt zonder gebruik van een noodlaxans in de voorafgaande 24-uur. ^[20-22] In de COMPOSE 1-2 werd naast de verandering in het aantal SBM's ook de verandering in het aantal CSBM's per week gemeten. ^[20] PAC-SYM en de PAC-QOL werden op verschillende momenten gemeten in de COMPOSE 3 (week 2,12,24,36 en 52) en KODIAC 4-5 (PAC-SYM: week 2,4,8 en 12; PAC-QOL: week 4 en 12) . ^{[21] [22]}

De geïncludeerde studies zijn gelijksoortig m.b.t. de baselinekarakteristieken.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in bijlage 5.

De resultaten van de gunstige effecten van de interventie staan in bijlage 6. De resultaten van responderanalyse waren in de naldemedine studies (placebo-gecontroleerd relatief risico (RR) 1,4-1,6) nagenoeg gelijk aan de naloxegol studies (placebo-gecontroleerd RR 1,6). Beide middelen vertonen een verschil in responderpercentage van > 10%. Beide middelen hebben een klinisch relevant effect t.o.v. placebo.

Het gemiddelde verschil t.o.v. placebo in de verandering van het aantal SBM's per week is vergelijkbaar tussen naldemedine (1,30-1,40) en naloxegol (0,99-1,21). Het gemiddelde verschil t.o.v. placebo in de verandering van het aantal CSBM's bij naldemedine is 1,01-1,15. Dit eindpunt is niet voor naloxegol onderzocht. Zowel het verschil in PAC-SYM score t.o.v. placebo als het verschil in PAC-QOL score t.o.v. placebo bij 12 weken is vergelijkbaar voor naldemedine en naloxegol. Het verschil in PAC-SYM score t.o.v. placebo is voor naldemedine (MD: -0,24 (95% BI: -0,35;-0,12)) en naloxegol (MD: -0,26(95% BI:-0,39;-0,12)). Het verschil in PAC-QOL voor naldemedine is (MD: -0,36(95% BI: -0,46;-0,26)) en voor naloxegol (MD:-0,5 (95% BI: -0,75;-0,26)).

3.3.1 Overige overwegingen

SBM versus CSBM

De CHMP richtlijn adviseert een responderanalyse als primair eindpunt bij de beoordeling van medicinale producten voor de behandeling van OIC.^[6] Alle geïncludeerde studies hebben een responderanalyse gebruikt maar gebruiken allen het verschil in het aantal SBM's als meetwaarde, i.p.v. de door CHMP geadviseerde CSBM's. ^[6] In de secundaire efficiëntie analyse, gerapporteerd in het EPAR rapport van naldemedine, is echter ook het percentage CSBM responders bepaald (interventie: 31,2%, placebo: 17,9%). ^[24] Het verschil in het percentage CSBM responders t.o.v. placebo is 13,3%. Dit komt overeen met het verschil in het percentage SBM responders t.o.v. placebo (13%). De invloed van het gebruik van SBM in de responder definitie zal gelijksoortig zijn voor naloxegol en is dus niet relevant voor de interpretatie van de indirecte vergelijking.

Laxans gebruik voorafgaand aan behandeling met opiaatantagonisten

Vergoeding is aangevraagd voor patiënten bij wie een eerder laxansschema tot onvoldoende resultaat heeft geleid. In de publicaties van de COMPOSE studies is er echter geen onderscheid gemaakt tussen patiënten in voorafgaand laxansgebruik. In het EPAR rapport van naldemedine zijn er wel post hoc analyses gerapporteerd waarin onderscheid is gemaakt tussen responders en niet responders op laxans. Uit de analyse blijkt dat er geen verschil is tussen de responders en de niet responders op de eindpunten. Dit wil zeggen dat naldemedine net zo goed werkt bij patiënten die niet goed op laxantia reageren als bij patiënten die wel goed op een laxantia reageren.

Dit geldt niet voor naloxegol. Uit de post hoc analyse blijkt dat naloxegol enkel klinisch relevante effecten heeft in de groep die niet voldoende reageert op standaard laxantia.

Maligne versus niet maligne-pijn

In het naloxegol (Moventig®) rapport van het Zorginstituut uit 2017 werd gesteld dat het effect van naloxegol binnen een populatie met chronische niet-maligne ziekte geëxtrapoleerd kan worden naar een populatie met ernstige gevorderde ziekte, eventueel in de palliatieve fase. ^[25]

Momenteel zijn er nog geen studies gedaan naar naloxegol bij patiënten met maligne-pijn. Naldemedine is wel onderzocht binnen een populatie met kanker in de COMPOSE 4 studie. De COMPOSE 4 is een multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde fase-III studie bij patiënten met aan kanker gerelateerde pijn. Uit dit onderzoek blijkt dat naldemedine ook beter is dan placebo bij de behandeling van OIC bij patiënten met maligne-pijn.^[20]

We zien binnen deze studie wel een groter behandel-effect in het percentage responders (36,8% t.o.v. 13%) en een hogere stijging in het aantal SBM's/week t.o.v. placebo dan bij de niet-maligne studies (3,62 vs. 1,3-1,40) ^[20] Waarschijnlijk heeft dit te maken met een lager gemiddelde totale dosis opiaat in deze patiëntpopulatie ^[20]

3.4 Ongunstige effecten

De vaakst gemelde bijwerkingen voor naldemedine zijn diarree, buikpijn, misselijkheid en braken (zie tabel 1). Dezelfde bijwerkingen zijn ook gemeld voor naloxegol. Daarnaast komt bij het gebruik van naloxegol hoofdpijn, faryngitis en flatulentie ook vaak voor. ^[1, 11]

Tabel 1: Ongunstige effecten van naldemedine vergeleken met naloxegol bij patiënten met opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij patiënten die eerder behandeld zijn met een laxeermiddel

	naldemedine	naloxegol
Zeer vaak		Diarree Buikpijn
Vaak	Diarree Buikpijn	Hoofdpijn Nasofaryngitis

	Misselijkheid braken	Flatulentie Misselijkheid Braken
Soms	Opioïde abstinentiesyndroom	Opioïde abstinentiesyndroom
Zelden	Overgevoeligheid	

Het percentage patiënten met ernstige interventie gerelateerde effecten varieerde voor naldemedine van 0,5-1% en was $\geq 3\%$ voor naloxegol. In de placebo groepen varieerde dit van 0-1% in de naldemedine studies en $\geq 3\%$ in de naloxegol studies. Het verschil tussen het percentage patiënten in de interventiegroepen tussen naldemedine en naloxegol is klein. Daarnaast is het verschil tussen naldemedine en naloxegol, en de placebogroepen absoluut ook klein.

Het verschil in het percentage stakers ten gevolge van ongunstige effecten t.o.v. placebo was 0,5-3% voor naldemedine en 5,4% voor naloxegol.

Samenvattend, lijken er geen relevante verschillen te bestaan tussen naldemedine en naloxegol betreffende de ongunstige effecten.

3.5 Ervaring

De ervaring met Naldemedine is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Ervaring met naldemedine vergeleken met naloxegol.^[26]

	naldemedine	naloxegol
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	x	x
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Er zijn geen verschillen in contra-indicaties tussen naldemedine en naloxegol bekend.^[1, 11]

Specifieke groepen

Voor patiënten met matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie is de aanvangsdosis naloxegol 12,5 mg in plaats van 25 mg. Naldemedine kent geen dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie. Wegens de beperkte therapeutische ervaringen dienen patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wel klinisch gecontroleerd te worden na start met naldemedine.^[1, 11]

Er is beperkte ervaring met naldemedine, bij patiënten behandeld met opioïde geneesmiddelen, met een dagelijkse dosis hoger dan het equivalent van 400 mg morfine. Ook is geen ervaring met OIC geïnduceerd door partiele opioïde mu-agonisten.^[1]

Interacties

Gebruik van naloxegol i.c.m. andere opioïdeantagonisten moet worden vermeden wegens de kans op additief effect van opioïdeantagonisme en een verhoogd risico op opioïdeontwenning. ^[11]

Waarschuwingen en voorzorgen

Bij patiënten met klinisch belangrijke verstoringen van de bloed-hersenbarrière (bijvoorbeeld primaire hersenmaligniteiten, CZS-metastasen of andere ontstekingsaandoeningen) dient naloxegol met voorzichtigheid worden voorgeschreven. Dit is niet voor naldemedine beschreven. ^[1, 11]

Het gebruik van naloxegol bij patiënten die methadon nemen vereist voorzichtigheid, i.v.m. risico op opioïdeontwenning. ^[11]

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van naldemedine en naloxegol is weergegeven in tabel 3.

Naldemedine kan elk moment van de dag worden ingenomen met of zonder voedsel. ^[1]
Er wordt aangeraden naloxegol 's ochtends in te nemen. Naloxegol dient op een lege maag te worden ingenomen, minimaal 30 minuten voor de eerste maaltijd van de dag of 2 uur na de eerste maaltijd van de dag. ^[11]

Tabel 3: Gebruiksgemak van naldemedine vergeleken met naloxegol

	<i>naldemedine</i>	<i>naloxegol</i>
Toedieningswijze	oraal	oraal
Toedieningsfrequentie	eenmaal daags	eenmaal daags

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Eerder oordeelde het Zorginstituut dat naloxegol klinisch relevante effecten heeft bij de behandeling van OIC na onvoldoende effect van reguliere laxantia en voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Gunstige effecten

Er lijken geen relevante verschillen te bestaan tussen naldemedine en naloxegol betreffende de gunstige effecten. Ten opzichte van placebo zijn het percentage responders, het gemiddelde verschil in het aantal SBM's per week vanaf baseline, de PAC-SYM score en de PAC-QOL score vergelijkbaar tussen beide middelen. Voor naloxegol geldt dit alleen voor patiënten die voorafgaand aan behandeling onvoldoende reageerden op standaard laxantia. Voorafgaande behandeling met laxantia heeft geen invloed op de behandelresultaten van naldemedine.

Naldemedine en naloxegol hebben vergelijkbare effecten op de PAC-SYM en de PAC-QOL.

Ongunstige effecten

De meest voorkomende bijwerkingen zijn voor zowel naldemedine als naloxegol: diarree, buikpijn en misselijkheid. De bijwerkingen komen enigermate vaker voor bij naloxegol dan bij naldemedine.

Het verschil in het percentage patiënten met ernstige interventie gerelateerde effecten tussen naldemedine en naloxegol is klein. Daarnaast is het verschil tussen naldemedine en naloxegol, en de placebogroepen absoluut ook klein.

Samenvattend lijken er geen relevante verschillen te bestaan tussen naldemedine en naloxegol op het gebied van ongunstige effecten

Toepasbaarheid, ervaring en gebruiksgemak

Op het gebied van toepasbaarheid, ervaring en gebruiksgemak zijn naldemedine en naloxegol vergelijkbaar.

4.2 Eindconclusie

Naldemedine voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij patiënten die eerder behandeld zijn met een laxeermiddel. Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat het geneesmiddel een gelijke waarde heeft ten opzichte van naloxegol.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Adviseer bij obstipatie in eerste instantie voldoende inname van vocht en vezels, en voldoende beweging. Indien een dieet met extra vezels niet volstaat, is psyllium een alternatief. Bij de medicamenteuze behandeling van functionele obstipatie is een osmotisch laxans eerste keus. Verhoog bij onvoldoende effect zo nodig tot de maximale dosering of combineer met, of schakel over op een contactlaxans of ander osmotisch laxans. Overweeg als defecatie 3 dagen uitblijft ondanks optimale orale therapie, rectale medicatie ter lediging van het rectum. Fecale impactie kan medicamenteus of manueel worden verwijderd. Als medicatie de voorkeur heeft, overweeg een (micro)klysma of een hoge dosis macrogol (met of zonder elektrolyten).

Overweeg naloxegol (voorkeur vanwege orale toediening) of methylnaltrexon bij onvoldoende effect van reguliere laxantia bij opioïdgeïnduceerde obstipatie in de palliatieve fase.

5.2 Nieuw advies

Adviseer bij obstipatie in eerste instantie voldoende inname van vocht en vezels, en voldoende beweging. Indien een dieet met extra vezels niet volstaat, is psyllium een alternatief. Bij de medicamenteuze behandeling van functionele obstipatie is een osmotisch laxans eerste keus. Verhoog bij onvoldoende effect zo nodig tot de maximale dosering of combineer met, of schakel over op een contactlaxans of ander osmotisch laxans. Overweeg als defecatie 3 dagen uitblijft ondanks optimale orale therapie, rectale medicatie ter lediging van het rectum. Fecale impactie kan medicamenteus of manueel worden verwijderd. Als medicatie de voorkeur heeft, overweeg een (micro)klysma of een hoge dosis macrogol (met of zonder elektrolyten).

Zowel naldemedine en naloxegol hebben de voorkeur (vanwege orale toediening) bij onvoldoende effect van reguliere laxantia bij opioïdgeïnduceerde obstipatie. Methylnaltrexon is ook een behandelmogelijkheid bij onvoldoende effect van reguliere laxantia bij opioïdgeïnduceerde obstipatie en wordt subcutaan toegediend.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in maart 2024 met de volgende zoektermen:

(((((NALDEMEDINE)) AND (OPIOID INDUCED CONSTIPATION))) OR [(NALOXEGOL) AND (OPIOID INDUCED CONSTIPATION)])

Filters: Clinical Trial, meta-analysis, RCT, Systematic review

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
Tack 2015 (KODIAC 4 en 5)	Gepoolde data van de KODIAC 4 en 5 (2 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase 3 studies)	481	Leeftijd: 18-84 Gebruik van een stabiele dosis van 30-1000mg morfine (of het equivalent) gedurende minimaal 4 weken	<input type="checkbox"/> Placebo <input type="checkbox"/> Naloxegol 25 mg	<input type="checkbox"/> Responderpercentage <input type="checkbox"/> Aantal spontane defecaties per week <input type="checkbox"/> Ernstige ongunstige effecten <input type="checkbox"/> Stakers door ernstige ongunstige effecten <input type="checkbox"/> PAC-SYM <input type="checkbox"/> PAC-QOL
Hale 2017 (COMPOSE-1)	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase 3 studie, 12 weken	545	Leeftijd: 18-80 jaar Geen gebruik van laxans Gebruik van een stabiele dosis opioïden voor niet-maligne pijn, gedurende minimaal een maand	<input type="checkbox"/> Placebo <input type="checkbox"/> naldemedine 0,2 mg	<input type="checkbox"/> Responderpercentage <input type="checkbox"/> Aantal spontane defecaties per week <input type="checkbox"/> Aantal complete spontane defecaties per week <input type="checkbox"/> Ernstige ongunstige effecten <input type="checkbox"/> Stakers door ernstige ongunstige effecten
Hale 2017 (COMPOSE-2)	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase 3 studie, 12 weken	550	Leeftijd: 18-80 jaar Geen gebruik van laxans Gebruik van een stabiele dosis opioïden voor niet-maligne pijn, gedurende minimaal een maand	<input type="checkbox"/> Placebo <input type="checkbox"/> naldemedine 0,2 mg	<input type="checkbox"/> Responderpercentage <input type="checkbox"/> Aantal spontane defecaties per week <input type="checkbox"/> Aantal complete spontane defecaties per week <input type="checkbox"/> Ernstige ongunstige effecten

					<input type="checkbox"/> Stakers door ernstige ongunstige effecten
Webster 2018 (COMPOSE-3)	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase 3 studie, 52 weken	1246	Leeftijd: 18-80 jaar Gebruik van laxans toegestaan Gebruik van een stabiele dosis opioïden voor niet-maligne pijn, gedurende minimaal een maand	<input type="checkbox"/> Placebo <input type="checkbox"/> naldemedine 0,2 mg	<input type="checkbox"/> PAC-SYM <input type="checkbox"/> PAC-QOL <input type="checkbox"/> Ernstige ongunstige effecten <input type="checkbox"/> Stakers door ernstige ongunstige effecten

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Song X, 2019	Voldoet niet aan PICO
Jesuyajolu DA, 2019	Voldoet niet aan PICO
Nee J, 2018	Voldoet niet aan PICO
Candy B, 2022	Voldoet niet aan PICO
Kistemaker KRJ, 2024	Voldoet niet aan PICO
Rekatsina M, 2021	Voldoet niet aan PICO
Katakami N, 2017	Fase-II studie
Katakami N, 2017	Patiëntkarakteristieken verschillen, wel meegenomen aan aanvullend bewijs.
Webster LR, 2017	Fase-II studie
Ginex PK, 2020	Voldoet niet aan PICO
Vijayvargiya P, 2020	Voldoet niet aan PICO
Luthra P, 2019	Voldoet niet aan PICO
Ouyang R, 2020	Voldoet niet aan PICO

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG ^[1]	2019	Samenvatting van de productkenmerken naldemedine
EMA ^[5]	2018	European Public Assessment Report (EPAR) naldemedine
EMA / CBG ^[11]	2014	Samenvatting van de productkenmerken naloxegol
EMA ^[27]	2014	European Public Assessment Report (EPAR) naloxegol
Federatie van Medisch specialisten ^[14]	2021	Richtlijn pijn bij kanker
Federatie van Medisch specialisten ^[13]	2019	Richtlijn pijn bij COPD en hartfalen
Pallialine ^[15]	2022	Richtlijn obstipatie in de palliatieve fase
NHG ^[7]	2010	Standaard Obstipatie

Bijlage 5: Risico op bias

	Naldemedine			Naloxegol
	COMPOSE-1	COMPOSE-2	COMPOSE-3	KODIAC-4/5- LR groep
Selection bias: Random sequence generation	Low	Low	Low	Low
Selection bias: Allocation concealment	Low	Low	Low	Low
Performance bias	Low	Low	Low	Low
Detection bias	Low	Low	Low	Low
Attrition bias	Low	Low	Low	Low
Reporting bias	Low	Low	Low	Low
Other bias	Low	Low	Low	Low

Bijlage 6: Overzicht resultaten

Tabel 4: Gunstige effecten van naldemedine vergeleken met naloxegol bij patiënten met opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij patiënten die eerder behandeld zijn met een laxeermiddel

	Naldemedine			Naloxegol
	COMPOSE-1	COMPOSE-2	COMPOSE-3	KODIAC-4/5- LR groep
	Naldemedine 0,2 mg (n=271) placebo (n=272)	Naldemedine 0,2 mg (n=271) placebo (n=274)	Naldemedine 0,2 mg (n=621) placebo (n=619)	Naloxegol 25 mg (n=238) placebo (n=241)
Responderanalyse				
(%)*/**	48	52	ng	48
Interventie	35	34	ng	30
Placebo	1,4(1,1-1,7)	1,6(1,3-1,9)	ng	1,6(1,3-2,0)
Vershil t.o.v placebo ((RR (95% BI))				
SBM (mean change per week +- SE)				
Interventie	3,42±0,193	3,56±0,174	ng	3,35±0,18
Placebo	2,12±0,192	2,16±0,174	ng	2,15±0,17
Vershil t.o.v placebo ((MD (95% BI))	1,30(0.76-1.84)	1,40(0.92-1.88)	ng	1,21(0.76-1.65)
CSBM (mean change per week +- SE)				
Interventie	2,58±0,170	2,77±0,166	ng	ng
Placebo	1,57±0,170	1,62±0,166	ng	ng
Vershil t.o.v placebo (MD (95% BI))	1,01(0.54-1.48)	1.15 (0.69-1.61)	ng	ng
PAC-SYM (mean change per week +- SE)				
Interventie	ng	ng	-1.11	ng
Placebo	ng	ng	-0.86	ng
Vershil t.o.v placebo (MD (95% BI))	ng	ng	-0,25 (-0.36- (-0,14))	-0,26 (-0,39-(-0,12))
PAC-QOL(mean change per week +- SE)				
Interventie	ng	ng	-1.19	ng
Placebo	ng	ng	-0.83	ng
Vershil t.o.v placebo (MD (95% BI))	ng	ng	-0.36(-0,46-(-0,26))	-0,5 (0,75- (-0,26))

*: Responderanalyse: ≥3 spontane defecaties per week en een toename van ≥1 spontane defecatie per week, gedurende ≥9 van de 12 weken en ≥3 van de laatste 4 weken.

** : intention to treat (ITT) populatie

Ng: niet gerapporteerd

Tabel 5: Ongunstige effecten naldemedine vergeleken met naloxegol bij patiënten met opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) bij patiënten die eerder behandeld zijn met een laxeremiddel

	Naldemedine			Naloxegol
	COMPOSE-1	COMPOSE-2	COMPOSE-3	KODIAC-4/5- LR groep
	Naldmedine 0,2 mg (n=271) placebo (n=272)	Naldmedine 0,2 mg (n=271) placebo (n=274)	Naldmedine 0,2 mg (n=621) placebo (n=619)	Naloxegol 25 mg (n=238) placebo (n=241)
Ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten (aantal (%))				
interventie	2(1%)	2(1%)	3(0,5%)	≥3%*
placebo	0	1(<1%)	6(1%)	≥3%*
Vershil t.o.v placebo (RR (95% BI))	5,0(0,2-104,1)	2,0 (0,2-22,2)	0,5 (0,1-2,0)	ng
Stakers t.g.v. ongunstige effecten (aantal (%))				
Interventie	13(5%)	14(5%)	39(6,3%)	24(10,0%)
PBO	4(2%)	9(3%)	36(5,8%)	11 (4,6%)
Vershil t.o.v placebo (RR (95% BI))	3,2 (1,1-9,9)	1,6(0,7-3,6)	1,1(0,7-1,7)	2,2 (1,1-4,4)

*: geen aantallen gerapporteerd

Ng: niet gerapporteerd

Bijlage 7: Baselinekarakteristieken

	Naldemedine			Naloxegol
	COMPOSE-1	COMPOSE-2	COMPOSE-3	KODIAC-4/5-LR groep
Vrouw, percentage	60,5	60,5	63,3	62,7
Leeftijd (gem), jaar	53	54	53	53
Gemiddeld aan SBM/week	1,3	1,2	1,61	1,25
Gemiddelde duur opiaatgebruik, maanden	61,5	58,9	59,8	47,8-49,5
Gemiddelde totale dosis opiaat, mg	118,3	110,1	122,1	146,4
Laxans gebruik voorafgaand aan de studie, percentage	ng	ng	ng	100

ng: niet gerapporteerd

Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken naldemedine (Rizmoic®) [Available from: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/rizmoic-epar-product-information_nl.pdf].
2. Sizar O GR, Gupta M. Opioid-Induced Constipation. 2024 [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493184/>].
3. Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. Int J Clin Pract. 2007;61(7):1181-7.
4. Farmer AD, Drewes AM, Chiarioni G, De Giorgio R, O'Brien T, Morlion B, et al. Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. United European Gastroenterol J. 2019;7(1):7-20.
5. EMA. European Public Assessment Report (EPAR) naldemedine (Rizmoic®). 2018.
6. EMA. Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of chronic constipation (including opioid induced constipation) and for bowel cleansing 2015 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-chronic-constipation-including-opioid-induced-constipation-and-bowel-cleansing_en.pdf].
7. Genootschap NH. NHG-standaard: Obstipatie 2010 [Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/obstipatie>].
8. 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.
9. Coyne KS, LoCasale RJ, Datto CJ, Sexton CC, Yeomans K, Tack J. Opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain in the USA, Canada, Germany, and the UK: descriptive analysis of baseline patient-reported outcomes and retrospective chart review. ClinicoEconomics and Outcomes Research. 2014:269-81.
10. GIP-databank 2022 [Available from: <https://www.gipdatabank.nl/>].
11. EMA. Samenvatting van de productkenmerken naloxegol (Moventig®) [Available from: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/moventig-epar-product-information_nl.pdf].
12. Samenvatting van de productkenmerken: methylnaltrexon (Relistor®) [Available from: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/relistor-epar-product-information_nl.pdf].
13. Specialisten FM. PIjn bij COPD of Hartfalen 2019 [Available from: https://richtlijnen-database.nl/richtlijn/pijn_bij_patienten_met_gevorderde_stadia_van_copd_of_hartfaalen/beleid_en_behandeling_-_pijn_bij_copd.html].
14. Specialisten FvM. Richtlijn: Obstipatie bij pijn bij kanker 2019 [Available from: https://richtlijnen-database.nl/richtlijn/behandeling_van_pijn_bij_patienten_met_kanker/beleid_en_behandeling_bij_pijn_bij_kanker/medicamenteuze_behandeling_bij_pati_nten_met_kanker/behandeling_van_bijwerkingen_van_opioiden_bij_pijn_bij_kanker/obstipatie_bij_pijn_bij_kanker.html].
15. Palliative. Richtlijn Obstipatie in de palliatieve fase 2022
16. EMA. EPAR report Moventig [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/moventig-epar-public-assessment-report_en.pdf].
17. Yiannakou Y, Tack J, Piessevaux H, Dubois D, Quigley EMM, Ke MY, et al. The PAC-SYM questionnaire for chronic constipation: defining the minimal important difference. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(11-12):1103-11.
18. Tack J, Camilleri M, Hale M, Morlion B, Nalamachu S, Webster L, et al. Establishing Minimal Clinically Important Differences in Quality of Life Measures in Opioid-Induced Constipation. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(4):855-63.

19. Nikjooy AP, Jafari HP, Saba MAMP, Ebrahimi NMP, Mirzaei RM. Patient Assessment of Constipation Quality of Life Questionnaire: Translation, Cultural Adaptation, Reliability, and Validity of the Persian Version. *Iran J Med Sci.* 2018;43(3):261-8.
20. Hale M, Wild J, Reddy J, Yamada T, Arjona Ferreira JC. Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(8):555-64.
21. 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.
22. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2387-96.
23. Tack J, Lappalainen J, Diva U, Tummala R, Sostek M. Efficacy and safety of naloxegol in patients with opioid-induced constipation and laxative-inadequate response. *United European Gastroenterol J.* 2015;3(5):471-80.
24. EMA. EPAR report Rizmoic.
25. Zorginstituut. GVS advies Moventig. 2017.
26. Databank G. Prescriptiegegevens naloxegol [Available from: https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_01-basis&geg=ddd&item=A06AH03].
27. Agency EM. European Public Assessment Report (EPAR) naloxegol 2014 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/moventig-epar-public-assessment-report_en.pdf]