

IQWiG-Berichte – Nr. 639

**Patiromer
(Hyperkaliämie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A18-21
Version: 1.0
Stand: 27.06.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Patiromer (Hyperkaliämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.03.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-21

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Michael Zieschang, Dialyse Centrum Alicepark, Darmstadt

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Daniela Preukschat
- Getrud Egger
- Ulrich Grouven
- Simone Johner
- Marco Knellingen
- Stefan Kobza
- Min Ripoll
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Patiromer, Hyperkaliämie, Nutzenbewertung

Keywords: Patiromer, Hyperkalemia, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vi |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 1 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 5 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 6 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 8 |
| 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 8 |
| 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien | 9 |
| 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers | 10 |
| 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).... | 10 |
| 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)..... | 10 |
| 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien..... | 10 |
| 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse..... | 11 |
| 2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung | 11 |
| 2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung..... | 11 |
| 2.7.2.3.2 Studienpool | 12 |
| 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 12 |
| 2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 13 |
| 2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 13 |
| 2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen | 13 |
| 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens | 13 |
| 2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 13 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.7.2.8.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 13 |
| 2.7.2.9 | Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 14 |
| 2.7.2.9.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche | 14 |
| 2.7.2.9.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen | 14 |
| 2.7.2.9.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen..... | 14 |
| 2.7.2.9.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 14 |
| 3 | Kosten der Therapie | 16 |
| 3.1 | Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) | 16 |
| 3.1.1 | Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 16 |
| 3.1.2 | Therapeutischer Bedarf | 16 |
| 3.1.3 | Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 16 |
| 3.1.4 | Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 18 |
| 3.2 | Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..... | 18 |
| 3.2.1 | Behandlungsdauer | 18 |
| 3.2.2 | Verbrauch | 19 |
| 3.2.3 | Kosten..... | 19 |
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 19 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 19 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile | 19 |
| 3.3 | Konsequenzen für die Bewertung..... | 19 |
| 4 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 20 |
| 4.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 20 |
| 4.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 20 |
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 21 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 21 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 21 |
| 5 | Literatur | 24 |
| | Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)..... | 25 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Patiromer..... | 3 |
| Tabelle 3: Patiromer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 4 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Patiromer..... | 5 |
| Tabelle 5: Patiromer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 9 |
| Tabelle 6: Aufgreifkriterien des pU zur Analyse von GKV-Routinedaten..... | 17 |
| Tabelle 7: Patiromer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 20 |
| Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 21 |
| Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient..... | 21 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RAASi | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Patiomer gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.03.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der

Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
|---|--|
| Abschnitt 2.1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.6 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Abschnitt 2.7 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) |
| Kapitel 3 – Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Abschnitt 3.3 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung |
| Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Patiromer gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.03.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich 1 Fragestellung, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Patiromer

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|--|--|
| Hyperkaliämie bei Erwachsenen ^b | Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie gegebenenfalls Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. |
| a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss | |

Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, welche die Standardtherapie zur Behandlung einer Hyperkaliämie darstellen, sind gemäß G-BA die Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere eine Anpassung der medikamentösen Therapie (sowie gegebenenfalls eine Ernährungsumstellung). Eine Anpassung dieser Standardtherapie muss gemäß G-BA innerhalb einer Studie im Vergleichsarm gewährleistet sein. Im Beratungsgespräch nennt der G-BA auch noch einmal explizit die Behandlung der Hyperkaliämie selbst als einen möglichen Teil dieser Standardtherapie, zugelassene Arzneimittel im Indikationsgebiet Hyperkaliämie sind Natrium- und Kalziumpolystyrolsulfonate.

Der pU folgt bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCT mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Der pU zieht in seinem Dossier als best verfügbare Evidenz die placebokontrollierte Zulassungsstudie OPAL-HK für die Bewertung des Zusatznutzens heran, auch wenn diese Studie nach seinen Angaben nicht den Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung entspricht.

Die Studie OPAL-HK ist nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Patiromer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da der Vergleichsarm der Studie nicht der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Darüber hinaus ist die Studiendauer des randomisierten Studienteils von 8 Wochen deutlich zu kurz.

Für Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie liegen somit keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Patiromer.

Tabelle 3: Patiromer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|---|
| Hyperkaliämie bei Erwachsenen ^b | <p>Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik.</p> <p>Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie gegebenenfalls Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen.</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> | Zusatznutzen nicht belegt |

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich 1 Fragestellung, für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Patiromer

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|--|---|
| Hyperkaliämie bei Erwachsenen ^b | Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie gegebenenfalls Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. |

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, welche die Standardtherapie zur Behandlung einer Hyperkaliämie darstellen, sind gemäß G-BA die Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere eine Anpassung der medikamentösen Therapie (sowie gegebenenfalls eine Ernährungsumstellung). Eine Anpassung dieser Standardtherapie muss gemäß G-BA innerhalb einer Studie im Vergleichsarm gewährleistet sein. Im Beratungsgespräch [3] nennt der G-BA auch noch einmal explizit die Behandlung der Hyperkaliämie selbst als einen möglichen Teil dieser Standardtherapie, zugelassene Arzneimittel im Indikationsgebiet Hyperkaliämie sind Natrium- und Kalziumpolystyrolsulfonate.

Der pU folgt bei seiner Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Patiromer (Stand zum 23.02.2018)
- bibliografische Recherche zu Patiromer (letzte Suche am 10.01.2018)
- Suche in Studienregistern zu Patiromer (letzte Suche am 10.01.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Patiromer (letzte Suche am 13.04.2018)

Der pU hat mit seiner Informationsbeschaffung keine Studie zum Vergleich von Patiromer mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefunden, die seinen Einschlusskriterien entspricht. Bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools in der vorliegenden Bewertung wurde ebenfalls keine relevante Studie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU zieht in seinem Dossier als best verfügbare Evidenz die placebokontrollierte Zulassungsstudie OPAL-HK [4,5] für die Bewertung des Zusatznutzens heran, auch wenn diese Studie nach seinen Angaben nicht den von ihm definierten Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung entspricht. Ergänzend stellt er zudem in Modul 4 A im Abschnitt weitere Untersuchungen Ergebnisse der Studie AMETHYST-DN [6] dar.

Dem pU wird dahin gehend gefolgt, dass beide Studien nicht den Einschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechen. Beide Studien sind daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Patiromer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden im Detail beschrieben.

Studie OPAL-HK

Die Studie OPAL-HK ist eine 2-teilige, 12-wöchige Studie, die erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung untersucht, die auf eine stabile Therapie mit Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren (RAASi) eingestellt sind und eine Hyperkaliämie (Serumkalium 5,1 bis < 6,5 mEq/l) aufweisen. Im 1., einarmigen Teil A der Studie wurden alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (N = 243) für 4 Wochen mit Patiromer (in 2 verschiedenen initialen Dosierungen) behandelt. In den 2., randomisierten Teil B der Studie wurden nur diejenigen Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Teil A auf die Behandlung mit Patiromer angesprochen haben (Serumkalium im Zielbereich 3,8 bis < 5,1 mEq/l) (N = 107). Die Patientinnen und Patienten wurden in Teil B auf die Fortführung der Behandlung mit Patiromer (N = 55) oder Placebo (N = 52) randomisiert. Abhängig vom Serumkaliumspiegel konnte im Placeboarm die RAASi-Dosierung angepasst

oder die RAASi-Therapie ganz abgesetzt werden. Im Interventionsarm konnte abhängig vom Serumkaliumspiegel die Patiromer-Dosierung angepasst werden, für die RAASi-Therapie war nur ein Abbruch der Therapie möglich. Begleitmedikationen, die bereits vor Studienbeginn eingenommen wurden, waren erlaubt, sollten aber konstant gehalten werden. Natrium- und Kalziumpolystyrolsulfonate (zur Behandlung der Hyperkaliämie) waren explizit verboten. Der 2. Studienteil B hatte eine Dauer von 8 Wochen. Als Endpunkte wurden in der Studie die Veränderung des Serumkaliumspiegels und die Anpassung der RAASi-Therapie (Dosierungsanpassung nur im Placeboarm erlaubt; Abbruch der Therapie in beiden Armen möglich) und unerwünschte Ereignisse betrachtet.

Die Studie OPAL-HK ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Patiromer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Maßgeblich hierfür ist, dass der Vergleichsarm der Studie nicht der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen, sind gemäß G-BA eine Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen (insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie), sowie gegebenenfalls eine Ernährungsumstellung. In der Studie war lediglich eine Änderung der bestehenden RAASi-Therapie als Reaktion auf eine wiederkehrende Hyperkaliämie erlaubt. Bei weiteren Begleitmedikationen, wie z. B. Betablocker, sollte alles dafür getan werden, diese konstant zu halten. Darüber hinaus waren die laut G-BA einzig zugelassenen Arzneimittel in der Indikation Hyperkaliämie (Polystyrolsulfonate als Kalzium- oder Natriumsalze) in der Studie explizit verboten. Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer bestmöglich patientenindividuell optimierten Therapie in der Studie OPAL-HK ist somit nicht gegeben.

Des Weiteren ist die Dauer der Studie OPAL-HK deutlich zu kurz. Sie betrug im randomisierten Teil B nur 8 Wochen. Entsprechend der Einschätzung des pU werden für die vorliegende Indikation für die Bewertung des Zusatznutzens Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen als notwendig erachtet (siehe auch Abschnitt 2.7.2.1).

Darüber hinaus untersucht der randomisierte Teil B der Studie OPAL-HK lediglich eine selektierte Population: nur die Patientinnen und Patienten, für die in Teil A bereits ein Ansprechen auf eine Therapie mit Patiromer sichergestellt war (etwa 50 %), wurden in den 2. Studienteil eingeschlossen. Zudem entsprach die Patiromer-Dosierung in beiden Studienteilen nicht der Fachinformation. So wurden in den randomisierten Teil B der Studie OPAL-HK nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die in Teil A die Initialdosis bei 16,8 g Patiromer pro Tag anstatt wie gemäß Fachinformation erlaubt bei 8,4 g pro Tag lag. Auch die in der gesamten Studie erlaubte Maximaldosierung von Patiromer lag mit 50,4 g pro Tag deutlich über der gemäß Fachinformation erlaubten Dosierung von 25,2 g pro Tag.

Argumentation des pU zur Bewertung auf Basis der best verfügbaren Evidenz

Der pU argumentiert, gemäß § 5 Absatz 3 (Kapitel 5) der Verfahrensordnung des G-BA den Zusatznutzen basierend auf der best verfügbaren Evidenz zu bestimmen. Diese Argumentation ist nicht nachvollziehbar. Die Verfahrensordnung besagt, dass mit besonderer Begründung des pU Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen sind, sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Die vom pU vorgelegte Studie OPAL-HK ist eine randomisierte kontrollierte Studie, und somit der höchsten Evidenzstufe (Ib) zuzuordnen. Allerdings sind die Studiendauer und die Vergleichstherapie nicht geeignet, die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten. Darüber hinaus weist der pU selbst im Dossier auf eine von ihm geplante RCT (DIAMOND-Studie) hin, die in Zukunft Ergebnisse zu Patiromer für patientenrelevante Endpunkte (kombinierter Endpunkt kardiovaskuläres Ereignis und Mortalität) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liefern soll. Die in der Verfahrensordnung beschriebene Situation, dass es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstudie durchzuführen, ist somit offensichtlich auch aus Sicht des pU im vorliegenden Fall nicht zutreffend.

Studie AMETHYST-DN

Die Studie AMETHYST-DN ist eine 52-wöchige Dosisfindungsstudie zu Patiromer, die erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie untersucht. Insgesamt wurden 306 Patientinnen und Patienten auf verschiedene Patiromer-Dosierungen randomisiert. Die Studie AMETHYST-DN weist somit keine Kontrollgruppe auf, in der die Patientinnen und Patienten gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden.

Die vorgelegten Studien OPAL-HK und AMETHYST-DN sind somit beide nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die vom pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer bei Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie vorgelegten Daten sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Patiromer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|
| Hyperkaliämie bei Erwachsenen ^b | <p>Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik.</p> <p>Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie gegebenenfalls Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen.</p> <p>Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.</p> | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der aus seiner Sicht best verfügbaren Evidenz einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik als zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie gegebenenfalls Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. Außerdem ist die jeweilige Zulassung der Arzneimittel zu berücksichtigen. Dies entspricht der Festlegung des G-BA.

Der pU beschreibt darüber hinaus, dass bei besonderer Schwere der Hyperkaliämie oder unzureichender Wirkung der genannten patientenindividuellen Therapiemaßnahmen, Hämodialyseverfahren in die Behandlungsmaßnahmen mit einzubeziehen seien. Dies gelte im Einzelfall sowohl für die kurzfristige Durchführung von Akutdialysen als auch für die rechtzeitige Aufnahme von Patienten in ein regelmäßiges Dialyseprogramm. Diese Ausführungen sind nur teilweise sachgerecht. Patiromer ist nicht für die Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie zugelassen [7], entsprechend sind Akutdialysen für das vorliegende Anwendungsgebiet in der Regel nicht von Relevanz. Lediglich, wenn die Durchführung einer Hämodialyse im Rahmen der Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen notwendig wäre, wäre sie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Diese Ergänzung des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat jedoch keine Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da unabhängig davon keine geeignete Studie vorliegt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Patiromer zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten.

Der Fragestellung des pU wird gefolgt. Allerdings ist es nicht sachgerecht, dass der pU bereits bei seinen Ausführungen zur Fragestellung die Datengrundlage auf die best verfügbare Evidenz eingrenzt. Grundlage für die Nutzenbewertung sind zunächst Studien höchster Evidenzstufe.

Die Ein- und Ausschlusskriterien des pU sind adäquat. Die Studiendauer von mindestens 24 Wochen wird dabei als ausreichend zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Jedoch ist eine längere Studiendauer wünschenswert, um aussagekräftige Schlussfolgerungen zu langfristigen klinischen Verbesserungen (insbesondere hinsichtlich der Reduktion der kardiovaskulären Mortalität) zu treffen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Fragestellung keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch diese Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert – dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat für Patiromer gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und für weitere Untersuchungen durchgeführt. Eine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat er nicht durchgeführt. Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen wird nicht weiter kommentiert, da die vom pU unter weiteren Untersuchungen vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht relevant sind (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU identifiziert mit seiner Informationsbeschaffung gemäß den Einschlusskriterien keine direkt vergleichende Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU zieht jedoch als best verfügbare Evidenz die placebokontrollierte Zulassungsstudie OPAL-HK zur Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer heran. Ergänzend stellt der pU zudem Ergebnisse der Phase-II-Studie AMETHYST-DN dar. Die vorgelegten Daten des pU sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Patiromer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1) wird vom pU 1 randomisierte kontrollierte Studie als best verfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer herangezogen. Die vorgelegte Studie ist jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Die Studienergebnisse werden folglich nicht weiter kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Patiromer herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Patiromer herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU stellt unter den weiteren Untersuchungen zur Unterstützung der Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer die Langzeitdaten der RCT AMETHYST-DN deskriptiv dar. Da in der Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN alle Patientinnen und Patienten mit Patiromer behandelt wurden und diese Studie allein somit keinerlei Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt (siehe auch Abschnitt 2.3), wird diese in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU führt aus, dass er die Studien OPAL-HK und AMETHYST-DN (ergänzend) im Dossier als best verfügbare Evidenz darstellt. Er verweist auf Studienqualität, Evidenzstufe und die Validität der erhobenen Endpunkte in den beiden Studien. Die vorgelegten Studien sind jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zur Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie erfolgte laut pU basierend auf der best verfügbaren Evidenz (gemäß pU die Studie OPAL-HK und ergänzend die Studie AMETHYST-DN).

Der pU weist darauf hin, dass Patiromer ein gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufweise. Er führt jedoch aus, dass auf Basis der verfügbaren und im Dossier dargestellten Evidenz keine hinreichende Quantifizierung des Zusatznutzens möglich sei. Deshalb leitet der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer zu behandelnden Hyperkaliämie ab.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegten Studien sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Patiromer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Patiromer eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Patiromer herangezogen. Der pU legt in seiner Bewertung als weitere Untersuchung ergänzend Langzeitdaten (52 Wochen) der randomisierten Dosisfindungsstudie AMETHYST-DN vor. Der pU begründet dies damit, dass die Studie AMETHYST-DN Daten zur Langzeitbehandlung und zur Sicherheit der Therapie der Hyperkaliämie liefere, die bislang nicht verfügbar waren und deshalb ergänzend herangezogen werden.

Dieser Begründung wird nicht gefolgt. Die Studie AMETHYST-DN wird in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt, da alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Patiromer behandelt wurden und somit keinerlei Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können, obwohl der pU im Dossier die Studie OPAL-HK als best verfügbare Evidenz heranzieht. Die Argumentation des pU, warum der Zusatznutzen auf Basis der best verfügbaren Evidenz bestimmt werden soll, ist wie in Abschnitt 2.3 beschrieben, nicht nachvollziehbar.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können, auch wenn keine

formalen Validierungsstudien für diese Surrogatendpunkte vorlägen. Da keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Argumentation des pU zur Verwendung von Surrogatendpunkten nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Hyperkaliämie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß Fachinformation von Patiromer [7]. Patiromer ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert und sollte keine Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie ersetzen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Patientinnen und Patienten mit Herz- und Niereninsuffizienz erhalten häufig eine RAASi-Therapie. Dies erhöht das Risiko einer Hyperkaliämie. Im Falle einer Hyperkaliämie kann es vorkommen, dass die RAASi-Dosierung reduziert werden muss. Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf nach einer neuen Therapie, die sowohl eine langfristige Behandlung der Hyperkaliämie als auch eine optimierte RAASi-Therapie erlaubt. Patiromer könne diesen therapeutischen Bedarf decken.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zieht der pU eine Analyse von GKV-Routinedaten aus der InGef-Forschungsdatenbank für das Jahr 2015 heran [8]. Der zugrunde gelegte Datensatz umfasst eine Stichprobe von 3 820 568 Versicherten aus gemäß pU etwa 75 Krankenkassen und entspricht laut pU der Alters- und Geschlechtsstruktur der deutschen Bevölkerung. Von dieser Stichprobe betrachtet der pU diejenigen 3 473 302 Versicherten, die im Zeitraum vom 01.01.2014 bis 31.12.2016 beobachtbar waren, wobei auch im Jahr 2015 oder 2016 Verstorbene eingeschlossen wurden. Zur Identifikation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hyperkaliämie wurde eine Alterseinschränkung (≥ 18 Jahre) vorgenommen. Außerdem musste mindestens 1 der 5 in Tabelle 6 dargestellten Aufgreifkriterien erfüllt sein, die der Quelle zur Analyse [8] entnommen sind:

Tabelle 6: Aufgreifkriterien des pU zur Analyse von GKV-Routinedaten

| Aufgreifkriterium | Beschreibung |
|--|--|
| 1 | stationäre Diagnose Hyperkaliämie (ICD-10-GM-Code E87.5) im Jahr 2015 und bis spätestens 3 Quartale nach dem Index-Quartal ^a mindestens 1 Verordnung von Polystyrolsulfonat (ATC-Code V03AE01) oder mindestens 1 ambulante gesicherte Diagnose Hyperkaliämie (ICD-10-GM-Code E87.5) |
| 2 | ambulante gesicherte Diagnose Hyperkaliämie (ICD-10-GM-Code E87.5) im Jahr 2015 und mindestens 1 ambulante gesicherte Diagnose Hyperkaliämie (ICD-10-GM-Code E87.5) innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Quartalen nach dem Index-Quartal ^a |
| 3 | Verordnung von Polystyrolsulfonat (ATC-Code V03AE01) im Jahr 2015 und mindestens 1 weitere Verordnung von Polystyrolsulfonat (ATC-Code V03AE01) innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Quartalen nach dem Index-Quartal ^a |
| 4 | ambulante gesicherte Diagnose Hyperkaliämie (ICD-10-GM-Code E87.5) im Jahr 2015 und mindestens 1 Verordnung von Polystyrolsulfonat (ATC-Code V03AE01) innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Quartalen nach dem Index-Quartal ^a , jedoch nicht später als 31.12.2015 |
| 5 | Verordnung von Polystyrolsulfonat (ATC-Code V03AE01) im Jahr 2015 und mindestens 1 ambulante gesicherte Diagnose Hyperkaliämie (ICD-10-GM-Code E87.5) innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Quartalen nach dem Index-Quartal ^a |
| a: Quartal der 1. Diagnose oder Verordnung im Jahr 2015. ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Für das Jahr 2015 ergibt die Analyse 3333 Patientinnen und Patienten im Datensatz, die mindestens 1 der aufgeführten Aufgreifkriterien erfüllen. Hochgerechnet auf 70 728 000 GKV-Versicherte im Jahr 2015 ermittelt der pU 61 702 Patientinnen und Patienten (95 %-KI: [59 626; 63 832]) in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das methodische Vorgehen des pU zur GKV-Routinedatenanalyse ist weitgehend nachvollziehbar. Insbesondere durch das Aufgreifkriterium 1 – 1 stationäre Diagnose plus 1 Verordnung oder 1 ambulante Diagnose statt ausschließlich eine stationäre Diagnose – berücksichtigt der pU, dass die Gabe von Patiromer keine Notfallbehandlung darstellt und somit Patientinnen und Patienten nicht einzuschließen sind, die ausschließlich eine Notfallbehandlung erhalten haben. Jedoch führen die Aufgreifkriterien dazu, dass potenziell auch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen werden, für die Patiromer zugelassen ist: Hierzu zählen beispielsweise Patientinnen und Patienten, deren Hyperkaliämie bisher durch Anpassung der medikamentösen Therapie der Grund- und Begleiterkrankungen und / oder Ernährungsumstellung behandelt wurde. Diese Patientinnen und Patienten erfüllen nicht zwingend mindestens 1 der 5 Aufgreifkriterien. Weiterhin diskutiert der pU nicht, warum zuerst eine Verordnung oder eine ambulante Diagnose und anschließend eine stationäre Diagnose kein Aufgreifkriterium ist.

Darüber hinaus legt der pU bei der Hochrechnung 3 820 568 Versicherte im Datensatz zugrunde. Dies ist nicht nachvollziehbar. Stattdessen müssen die 3 473 302 Versicherten, die in die Analyse eingehen, zugrunde gelegt werden.

In der Gesamtschau stellen die vom pU angegebenen Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation aus den oben genannten Gründen eine Unterschätzung dar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht davon, dass die Prävalenzrate konstant bleibt. Dadurch, dass die Bevölkerungszahl bei stärkerer Zuwanderung steigt, steigt laut pU auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Hyperkaliämie.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik. Ferner erläutert der G-BA, dass eine Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie gegebenenfalls Ernährungsumstellung, Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie sind, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Der pU gibt an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich ist. Er gibt an, dass auch ihr Behandlungsmodus, ihre Behandlungsdauer, ihr Verbrauch, ihre Kosten, für sie zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und somit ihre Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Da keine weiteren Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, werden nachfolgend ausschließlich die Angaben zu Patiromer kommentiert.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Patiromer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [7].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Patiromer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [7].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Patiromer geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2018, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation von Patiromer [7] regelhaft keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für die Behandlung mit Patiromer Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 4471,25 bis 13 413,75 € ab dem 2. Jahr. Diese Angaben sind plausibel. Im 1. Jahr liegt die obere Grenze aufgrund einer Titrationsphase geringfügig niedriger bei 13 156,50 €

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet, dass 11 % der Zielpopulation Patiromer im 1. Jahr des Marktzugangs erhalten. Von diesen 11 % werden wiederum laut pU voraussichtlich ungefähr 85 % die Dosis von 8,4 g und 15 % die Dosis von 16,8 g erhalten. Zusätzlich rechnet der pU damit, dass Patiromer hauptsächlich bei der ambulanten Versorgung zum Einsatz kommen wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das methodische Vorgehen der GKV-Routinedatenanalyse ist weitgehend nachvollziehbar. Die vom pU angegebenen Patientenzahlen sind jedoch unterschätzt, da

- in der GKV-Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, für die Patiromer zugelassen ist, und
- für die Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation die Anzahl der GKV-Versicherten im Datensatz (3 820 568) statt derjenigen in der Analyse (3 473 302) zugrunde gelegt wurde.

Für Patiromer sind die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient plausibel. Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind – wie der pU darstellt – patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Patiomer ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Patiomer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---|
| Hyperkaliämie bei Erwachsenen ^b | Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Ätiologie, des Schweregrads und der Symptomatik. Optimierung der Behandlung der Grund- und Begleiterkrankungen, insbesondere Anpassung der medikamentösen Therapie, sowie gegebenenfalls Ernährungsumstellung sind Maßnahmen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie, die in der Behandlung der Hyperkaliämie die Standardtherapie darstellen. Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. | Zusatznutzen nicht belegt |

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: Es wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht unter einer potenziell lebensbedrohenden und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie leiden. Für die Notfallbehandlung stehen andere therapeutische Maßnahmen zur Verfügung.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|---|------------------------------------|--|--|
| Patiromer | Erwachsene mit einer Hyperkaliämie | 59 626–63 832 ^b | Die vom pU angegebenen Patientenzahlen sind unterschätzt, da <ul style="list-style-type: none"> ▪ in der GKV-Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, für die Patiromer zugelassen ist, und ▪ für die Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation die Anzahl der GKV-Versicherten im Datensatz (3 820 568) statt derjenigen in der Analyse (3 473 302) zugrunde gelegt wurde. |
| a: Angaben des pU b: 95 %-Konfidenzintervall GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in € | Kommentar |
|---|------------------------------------|---|---|
| Patiromer | Erwachsene mit einer Hyperkaliämie | 4471,25–13 413,75 ab dem 2. Jahr | Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient sind plausibel. |
| patientenindividuelle Therapie | | patientenindividuell unterschiedlich | Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind – wie der pU darstellt – patientenindividuell unterschiedlich. |
| a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | | | |

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Punkte der Fachinformation sind insbesondere zu berücksichtigen:

- Keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik.
- Keine besonderen Anforderungen an Ärzte oder Ärztinnen oder an das weitere medizinische Personal.
- Kühl lagern und transportieren (2°C-8°C). Aufbewahrung bei Temperaturen < 25°C bis zu sechs Monate.
- Anweisungen zur korrekten Herstellung und Einnahme der Patiromer-Suspension sind in der Fach- und Gebrauchsinformation aufgeführt.

o Empfohlene Anfangsdosis: 8,4 g Patiromer einmal tägl.

- Tagesdosis kann je nach sK und gewünschtem Zielbereich in wöchentlich oder auch längeren Intervallen um jeweils 8,4 g erhöht oder gesenkt werden, je nachdem was zum Erreichen des Zielbereichs erforderlich ist.
- Max. Dosis beträgt 25,2 g tägl., wenn der sK unter den gewünschten Bereich fällt, sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.
- Wirkungseintritt erfolgt vier bis sieben Std. nach der Verabreichung. Veltassa® sollte keine Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen HK ersetzen.
- Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind bezüglich folgender Situationen zu betrachten:

o Serummagnesium sollte nach Einleitung der Behandlung mind. einen Monat überwacht und die Gabe eines Magnesiumpräparats bei Patienten, die niedrige Serummagnesiumspiegel entwickeln, in Erwägung gezogen werden.

o Nutzen und Risiken einer Verabreichung von Veltassa® sollten vor und während der Behandlung bei Patienten mit aktuellen oder früheren schwerwiegenden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sorgfältig abgewogen werden.

o Bei Abbruch der Einnahme von Veltassa® kann der sK wieder ansteigen, vor allem wenn weiterhin eine Behandlung mit RAASi erfolgt. Die Patienten müssen angewiesen werden, die Therapie nicht ohne vorherige Absprache mit ihrem Arzt abzubrechen. Ein Anstieg des sK kann bereits zwei Tage nach der letzten Veltassa®-Dosis eintreten.

o sK sollte bei klinischer Indikation überwacht werden, u. a. wenn Veränderungen bei Arzneimitteln vorgenommen werden, die einen Einfluss auf den sK haben (z. B. RAASi oder Diuretika), und nach Anpassung der Veltassa®-Dosierung.

o Veltassa® enthält Sorbitol. Patienten mit einer seltenen hereditären Fruktoseintoleranz sollten Veltassa® nicht anwenden.

o Veltassa® enthält Calcium. Nutzen und Risiken einer Verabreichung von Veltassa® sollten bei Patienten mit Hyperkalzämie-Risiko sorgfältig abgewogen werden.

• *Für folgende Patientengruppen liegen begrenzte klinische bzw. keine Daten vor:*

o Dialysepatienten

o Kindern < 18 Jahre

o Patienten mit terminaler Nierenerkrankung

o Schwere Hyperkaliämie (sK \geq 6,5 mmol/l)

o Langzeitexposition (> 1 Jahr)

o Schwangerschaft (aus Gründen der Vorsicht sollte die Anwendung von Veltassa® während der Schwangerschaft unterbleiben)

o Stillzeit

o Fertilität.

• *Patiromer besitzt die Eigenschaft, einige oral verabreichte Arzneimittel zu binden, wodurch sich deren gastrointestinale Resorption vermindern könnte. Daher sollte die Einnahme von Veltassa® zur Vorsicht im Abstand von mindestens drei Stunden zu anderen oral verabreichten Arzneimitteln erfolgen.*

• *Da eine Überdosierung von Veltassa® zu einer Hypokaliämie führen kann, sollte in diesem Fall der sK überwacht werden.“*

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2016-B-082 [unveröffentlicht]. 2018.
4. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015; 372(3): 211-221.
5. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y et al. Supplementary appendix to "Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015; 372(3): 211-221" [online]. 09.11.2014. URL: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1410853/suppl_file/nejmoa1410853_appendix.pdf.
6. Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D et al. Effect of patiromer on serum potassium level in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314(2): 151-161.
7. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Fachinformation Veltassa. 07.2017.
8. Haas J, Maas C, Krinke KS, Greiner W, Braun S. Database analysis among patients with hyperkalemia for the AMNOG value dossier in Germany. Xcenda GmbH 2018.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 / Ergänzende Frage | Frage 3 / Ergänzende Frage | Frage 4 / Ergänzende Frage | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-----------------------|----------------|---|---|---|----------------|----------------|----------------|
| Zieschang, Michael | ja | nein / nein | nein / nein | nein / nein | nein | nein | nein |

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?