

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Colestilan (BindRen[®])

Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen in Teilanwendungsgebiet AII	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Strukturformel von Colestilan.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(Δ)LSM	(Differenz der) Least square means
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
OTC	Over the counter (nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SOC	Systemorganklasse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH
Anschrift:	Willstätterstraße 30 40549 Düsseldorf

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Jürgen Müller
Position:	General Manager Scientific & Medical Information
Adresse:	Willstätterstraße 30 40549 Düsseldorf
Telefon:	0 211-520 54 433
Fax:	0 211-520 54 499
E-Mail:	j.mueller@m-pharma.de
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Mitsubishi Pharma Europe Ltd.
Anschrift:	Dashwood House 69 Old Broad Street London, EC2M 1QS Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

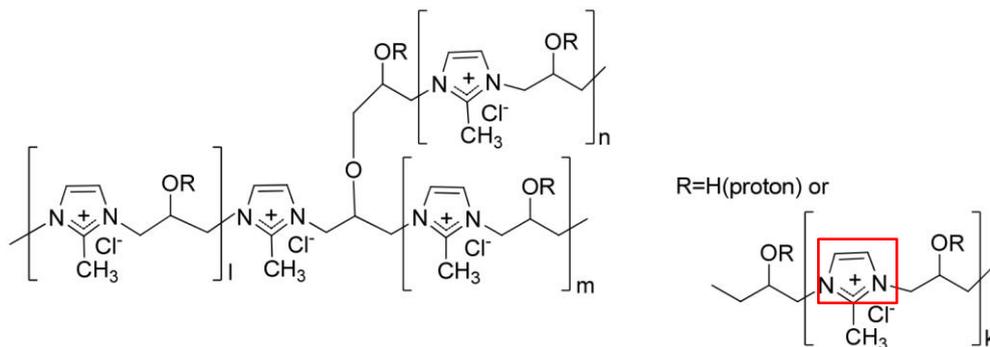
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Colestilan
Markenname:	BindRen®
ATC-Code:	Noch nicht vergeben

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Bei Colestilan (2-Methylimidazol-epichlorohydrin-Kopolymer) handelt es sich um einen langkettigen, polymeren Anionenaustauscher (vgl. Abbildung 1), der zur Wirkstoffgruppe der nicht-kalzium, nicht-aluminium, nicht-magnesium-basierten Phosphatbinder zählt. Colestilan ist ein kationisches Polymer, das über ionische Wechselwirkungen Phosphat und Gallensäure unter Freisetzung von Chlorid bindet [1].

Abbildung 1: Strukturformel von Colestilan



Colestilan besitzt als Polymer bereits eine positive Ladung am Imidazolring (vgl. Abbildung 1, rot markiert) und muss daher im Gegensatz zu Sevelamer nicht erst im Magen protoniert werden, um eine aktive, phosphatbindungs-kompetente Form zu erreichen. Colestilan wird im Gastrointestinaltrakt nicht resorbiert; hier gebundene Substanzen werden folglich mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Colestilan zusammen im Faeces ausgeschieden. Die daraus resultierende Verringerung der Resorption von Phosphat und Gallensäure führt letztlich auch zu einer Senkung der Serumspiegel an Phosphat, *Low density lipoprotein*-Cholesterins (LDL-C) und Glucose.

Im Gegensatz zu anderen Phosphatbindern (mit Ausnahme von Sevelamer) ist Colestilan nicht resorbierbar, wodurch mögliche toxische Effekte durch Akkumulation o. ä. vermieden werden. Insbesondere im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern führt Colestilan nicht zu einer Erhöhung des Kalziumspiegels und der damit verbundenen kardiovaskulären Risiken (Kalzifizierungen, adynome Knochenerkrankung etc.).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Bindren [®] wird angewendet zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (<i>Chronic Kidney Disease</i> , CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen.	21. Januar 2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
AI	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Kalziumazetat
AII	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Sevelamerhydrochlorid

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 22.10.2012 die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Colestilan bestimmt:

- kalzium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder, einzeln oder in Kombination
- bei Patienten, bei denen kalzium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z.B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Konkretisierung der zVT in den einzelnen Stufen obliegt laut G-BA hierbei dem pharmazeutischen Unternehmer. Entsprechend dieser Vorgabe wurde durch Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH Kalziumazetat für Patienten ohne Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder¹ und Sevelamerhydrochlorid für Patienten mit Kontraindikation als zVT für Colestilan bestimmt.

Mitsubishi stellt jedoch fest, dass durch die Festlegung eines Arzneimittels aus der sog. OTC-Übersicht (die durch die Aufnahme auf diese Liste als Therapiestandard zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung gemäß §34 Abs. 1 Satz 2 SGB V bestimmt werden) in Teilanwendungsgebiet AI Colestilan in diesem Teilanwendungsgebiet als nicht verordnungsfähig anzusehen ist, da nach § 12 Abs. 2 AM-RL die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Medikamentes in solchen Fällen unwirtschaftlich sein kann, in denen die Verordnung eines solchen nicht-verschreibungspflichtigen Medikamentes medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend ist.

¹ Aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) werden für die Dauertherapie - wie in Modul 3 näher erläutert - grundsätzlich als kontraindiziert angesehen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Medizinischer Nutzen

Der medizinische Nutzen ist im Detail in Modul 4 dargestellt, und wurde darüber hinaus durch die Erteilung der Zulassung durch die EMA festgestellt.

Teilanwendungsgebiet AI (Ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)

Im Beratungsgespräch zur Nutzenbewertung von Colestilan vom 22.10.2012 wurden durch den G-BA „kalzium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder, einzeln oder in Kombination“ als zVT für Colestilan festgelegt, sofern diese nicht laut Fachinformation kontraindiziert sind.

In der Begründung zur Bestimmung der Vergleichstherapie führt der G-BA auch aus:

„Durch den Beschluss des G-BA bezüglich Aufnahme der nicht verschreibungspflichtigen Phosphatbinder in die Anlage I (so genannte OTC-Übersicht) der Arzneimittel-Richtlinie werden diese als Therapiestandard zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung gemäß §34 Abs. 1 Satz 2 SGB V bestimmt.“

Diese Aussage folgt § 12 Abs. 2 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), die aussagt, dass „die Verordnung [nicht-verschreibungspflichtiger Arzneimittel] ausnahmsweise zulässig ist, wenn die Arzneimittel bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten“. § 12 Abs. 11 führt weitergehend aus, dass in solchen Fällen, in denen die Verordnung eines nicht-verschreibungspflichtigen Medikamentes medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend ist, die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Medikamentes unwirtschaftlich sein kann. Als Konsequenz hieraus ergibt sich, dass Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI als nicht verordnungsfähig zu Lasten der GKV anzusehen ist. Folglich kann ein Zusatznutzen von Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI nicht beansprucht werden, eine detaillierte Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens sowie eine Darstellung der Effektmaße erfolgt daher nicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unabhängig davon werden aus Transparenzgründen in Modul 4 die Ergebnisse im Vergleich zu Kalziumazetat dargestellt und zusammengefasst.

Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid sind vergleichbar in der Kontrolle des Serumphosphatspiegels (als Surrogat für Mortalität) und zeigen in den dargestellten Studien keinen Unterschied bzgl. der Gesamtmortalität. Zwar führt der Einsatz von Colestilan zu einem niedrigeren Serumkalziumspiegel (als Surrogat für Mortalität) als Sevelamerhydrochlorid, jedoch ist der Unterschied nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten.

In allen Endpunkten der Endpunktkategorie „Morbidity“ („Kardiovaskuläre Ereignisse“, „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“, „Symptomatische Hyperkalzämie“ und „Hyperkalzämische Krise“) sind die beiden Interventionen ebenfalls vergleichbar. Somit ist kein Zusatznutzen in dieser Endpunktkategorie belegbar.

Auch in den Nebenwirkungen präsentieren sich Colestilan und Sevelamerhydrochlorid als vergleichbar. Zwar kam es in beiden präsentierten Studien zu einer höheren Anzahl von Therapieabbrüchen im Colestilan-Arm als im Sevelamer-Arm, jedoch kann hier eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der subjektiven Natur dieses Endpunktes und der Tatsache, dass ein Großteil der Probanden bereits mit Sevelamer vorbehandelt waren, nicht ausgeschlossen werden. Ein Zusatznutzen für Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid aufgrund geringerer Nebenwirkungen ist ebenfalls nicht belegbar.

In der folgenden Tabelle 1-8 sind in einer Übersicht die statistischen Ergebnisse zum Vergleich von Colestilan und Sevelamerhydrochlorid dargestellt.

Tabelle 1-8: Übersicht über die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen in Teilanwendungsgebiet AII

Studie/Subgruppe	Δ LSM	95 % KI	p
Veränderung des Serumphosphatspiegels			
MCI-196-E07	0,29	0,21; 0,38 ¹	<0,001
Subgruppe	0,20	-0,01; 0,40	0,057
MCI-196-E10	0,16	0,02; 0,30	0,026
Subgruppe	0,24	-0,10; 0,57	0,167
Veränderung des Serumkalziumspiegels			
MCI-196-E07	-0,06	-0,09; -0,03	<0,001
Subgruppe	-0,04	-0,10; 0,01	0,095
MCI-196-E10	-0,06	-0,11; -0,01	0,015
Subgruppe	-0,10	-0,21; 0,01	0,076
Studie/Subgruppe	OR	95 % KI	
Responder			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MCI-196-E07	0,29	0,17; 0,47
Subgruppe	0,41	0,14; 1,18
MCI-196-E10	0,82	0,40; 1,67
Subgruppe	0,64	0,12; 3,38
Kardiovaskuläre Ereignisse		
MCI-196-E07		
Kardiale SOC	0,61	0,27; 1,39
Vaskuläre SOC	0,77	0,38; 1,53
Nervöse SOC	1,15	0,50; 2,66
Subgruppe		
Kardiale SOC	0,25	0,02; 2,54
Vaskuläre SOC	0,71	0,20; 2,53
Nervöse SOC	1,71	0,20; 14,91
MCI-196-E10		
Kardiale SOC	1,58	0,75; 3,32
Vaskuläre SOC	0,83	0,45; 1,52
Nervöse SOC	0,98	0,45; 2,12
Subgruppe		
Kardiale SOC	2,67	0,40; 17,78
Vaskuläre SOC	0,67	0,18; 2,44
Nervöse SOC	12,47	0,52; 301,07
Unerwünschte Ereignisse		
MCI-196-E07	1,55	0,89; 2,73
Subgruppe	3,98	1,07; 14,89
MCI-196-E10	-	-
Subgruppe	-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
MCI-196-E07	1,11	0,61; 2,04
Subgruppe	1,08	0,28; 4,12
MCI-196-E10	1,13	0,62; 2,07
Subgruppe	0,80	0,18; 3,56

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse		
MCI-196-E07	3,50	1,73; 7,08
Subgruppe	4,98	1,22; 20,30
MCI-196-E10 ²	2,54	1,08; 5,93
Subgruppe	3,25	0,58; 18,13
¹) 90 % KI ²) SAF1.7 Für Studie MCI-196-E10 sind nur die Ergebnisse der Populationen ITT2.7 bzw. SAF2.7 dargestellt. „Subgruppe“ bezeichnet die kontraindizierten Patienten gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 definierten Untergrenze; die dort definierte Obergrenze ist durch die Gesamtstudie repräsentiert. ΔLSM – Differenz der LS Means, KI – Konfidenzintervall, OR – Odds Ratio, SOC - Systemorganklasse		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
AI	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	nein ²

² Colestilan ist als nicht verordnungsfähig für diese Patientenpopulation anzusehen, daher kann ein Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet nicht beansprucht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

AII	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Teilanwendungsgebiet AI (Ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)

Da Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI als nicht verordnungsfähig anzusehen ist (vgl. vorherigen Abschnitt), kann gegenüber der zVT Kalziumazetat kein Zusatznutzen in diesem Teilanwendungsgebiet beansprucht werden.

Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)

In Teilanwendungsgebiet AII ist ein medizinischer Zusatznutzen von Colestilan gegenüber der zVT Sevelamerhydrochlorid nicht belegbar.

Colestilan und Sevelamerhydrochlorid sind vergleichbar in der Kontrolle des Serumphosphatspiegels (als Surrogat für Mortalität) und zeigen in den dargestellten Studien keinen Unterschied bzgl. der Gesamtmortalität. Zwar führt der Einsatz von Colestilan zu einem niedrigeren Serumkalziumspiegel (als Surrogat für Mortalität) als Sevelamerhydrochlorid, jedoch ist der Unterschied nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen abzuleiten.

In allen Endpunkten der Endpunktkategorie „Morbidity“ („Kardiovaskuläre Ereignisse“, „Anzahl symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen“, „Symptomatische Hyperkalzämie“ und „Hyperkalzämische Krise“) sind die beiden Interventionen ebenfalls vergleichbar. Somit ist kein Zusatznutzen in dieser Endpunktkategorie belegbar.

Auch in den Nebenwirkungen präsentieren sich Colestilan und Sevelamerhydrochlorid als vergleichbar. Zwar kam es in beiden präsentierten Studien zu einer höheren Anzahl von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieabbrüchen im Colestilan-Arm als im Sevelamer-Arm, jedoch kann hier eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden, u.a. auch aufgrund der Tatsache, dass viele Probanden vor der Studie bereits Sevelamer erhalten hatten und sich entsprechende Unverträglichkeiten gegenüber diesem Wirkstoff bereits vor Beginn der Studie gezeigt hätten. Ein Zusatznutzen für Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid aufgrund geringerer Nebenwirkungen ist ebenfalls nicht belegbar.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

In der Fachinformation zu BindRen[®] ist das Anwendungsgebiet wie folgt definiert:

„BindRen wird angewendet zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (*Chronic Kidney Disease*, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen.“

Die Zielpopulation von Colestilan besteht somit aus erwachsenen Patienten ausschließlich in Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz, die ohne Behandlung mit Phosphatbindern einen Serumphosphatspiegel > 1,7 mmol/l aufweisen würden, und eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten.

Als zVT wurden vom G-BA für dieses Anwendungsgebiet u.a. kalziumhaltige Phosphatbinder bestimmt. Sind kalziumhaltige Phosphatbinder kontraindiziert, ist u.a. auch Sevelamer zweckmäßige Vergleichstherapie für Colestilan. Die Zielpopulation von Colestilan wird im Folgenden entsprechend getrennt in die Teilpopulationen AI „Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder“ und AII „[...] – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder“.

Da jedoch der G-BA durch den Beschluss, kalziumhaltige Phosphatbinder in die OTC-Ausnahmeliste aufzunehmen, diese als Therapiestandard bestimmt hat und somit das verschreibungspflichtige Colestilan in diesem Teilanwendungsgebiet als nicht verordnungsfähig anzusehen ist, wird in diesem Dossier auf eine nähergehende Betrachtung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber Kalziumazetat verzichtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

BindRen[®] ist in der Senkung des Phosphatspiegels, dem vorrangigen Ziel in der Behandlung der Hyperphosphatämie, mindestens gleichwertig zu den existierenden Arzneimitteln. Darüber hinaus weist es jedoch keine der für diese Arzneimittel beschriebenen Einschränkungen auf. Da Colestilan vom Organismus nicht resorbiert wird, ist eine Langzeitakkumulation und damit verbundene toxische Wirkung ähnlich Aluminium oder Lanthan ausgeschlossen. Aus dem gleichen Grund ist auch die Gefahr einer Hypermagnesiämie, wie sie bei magnesiumbasierten Phosphatbindern auftreten kann, durch die magnesiumfreie Formulierung von BindRen[®] ebenfalls ausgeschlossen.

Zusätzlich zeigt BindRen[®] keinerlei negativen Effekt auf den Serumkalziumspiegel und vermeidet somit die Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse und Knochenstoffwechselstörungen, die mit einem erhöhten Serumkalziumspiegel assoziiert sind. BindRen[®] ist daher uneingeschränkt bei Patienten im CKD Stadium 5 einsetzbar, in denen kalziumbedingte kardiovaskuläre Erkrankungen die Hauptursache für Morbidität und Mortalität darstellen.

Als zusätzlicher Nebeneffekt senkt BindRen[®] den Serumspiegel des *Low density lipoprotein-Cholesterins* (LDL-C) und hilft somit bei der Kontrolle der Hyperlipidämie. Die Hyperlipidämie, die in der Allgemeinbevölkerung mit erhöhter Mortalität assoziiert ist, ist eine häufige Komplikation bei CKD-Patienten und erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion des LDL-C-Spiegels auch in dieser Patientenpopulation von Nutzen ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (nach Zulassung)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (nach Verordnungsfähigkeit)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
AI	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	0 – 37.355	0 ³
AII	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	17.786 – 56.927	17.786 – 56.927

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Die Anzahl der Patienten im Gesamtanwendungsgebiet wurde durch eine Reihe von Abschätzungen bestimmt. Zunächst wurde aus aktuellen Registerdaten die Prävalenz der chronischen Dialysebehandlung in Deutschland ermittelt, von der aus dann durch Bestimmung des Anteils an Patienten unter Phosphatbindertherapie die Prävalenz der Patienten mit Hyperphosphatämie abgeschätzt wurde. Dies geschah unter der Grundannahme, dass der Einsatz von Phosphatbindern grundsätzlich das Vorhandensein einer Hyperphosphatämie bedingt. Als Ergebnis dieser Abschätzung ergab sich eine Anzahl von ca. 57.000 GKV-Patienten im Anwendungsgebiet von Colestilan.

³ Colestilan ist in Teilanwendungsgebiet AI als nicht verordnungsfähig anzusehen, daher beträgt die Zielpopulation für Colestilan in diesem Teilanwendungsgebiet null Patienten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Anteil der beiden Teilanwendungsgebiete am Gesamtanwendungsgebiet wurde durch systematische Literaturrecherche und aktuelle Registerdaten ermittelt und ergab sich zu 0 – 60 % für Teilanwendungsgebiet AI bzw. zu 40 – 100 % für AII. Da Colestilan, wie bereits in Abschnitt 1.4 angemerkt und in Modul 3 näher ausgeführt, in Teilanwendungsgebiet AI als nicht verordnungsfähig angesehen werden muss, ergibt sich die Anzahl der GKV-Patienten in dieser Population folglich als 0. Die Anzahl der GKV-Patienten in Teilanwendungsgebiet AII wiederum beträgt 17.786 – 56.927.

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
AI	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Zusatznutzen kann nicht beansprucht werden ⁴	0 ⁴
AII	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Kein Zusatznutzen belegbar	17.786 – 56.927

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

⁴ Colestilan ist als nicht verordnungsfähig für diese Patientenpopulation anzusehen, daher kann ein Zusatznutzen nicht beansprucht werden. Unter der Annahme, dass Colestilan in diesem Teilanwendungsgebiet verordnungsfähig wäre, würde die Zielpopulation 0-37.355 Patienten betragen.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
AI	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	3.020,38 €	0 € ⁵
AII	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	3.020,38 €	53.720.390 € - 171.940.888 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

⁵ Colestilan ist in diesem Teilanwendungsgebiet als nicht verordnungsfähig anzusehen. Unter der Annahme, dass Colestilan verordnungsfähig wäre, würden die Jahrestherapiekosten 0 € - 112.826.108 € betragen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
53.720.390 € - 171.940.888 € ⁶

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

⁶ Colestilan ist in Teilanwendungsgebiet AI als nicht verordnungsfähig anzusehen. Unter der Annahme, dass Colestilan verordnungsfähig wäre, würden die Jahrestherapiekosten 53.720.390 € - 284.766.996 € betragen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
AI	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Zusatznutzen kann nicht beansprucht werden ⁷	Zusatznutzen kann nicht beansprucht werden ⁷
AII	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	3.020,38 €	53.720.390 € - 171.940.888 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

⁷ Colestilan ist als nicht verordnungsfähig für diese Patientenpopulation anzusehen, daher kann ein Zusatznutzen nicht beansprucht werden. Unter der Annahme, dass Colestilan in diesem Teilanwendungsgebiet verordnungsfähig wäre, würde die Zielpopulation 0-37.355 Patienten betragen, die Jahrestherapiekosten würden sich auf 0 € - 112.826.108 € belaufen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
53.720.390 € - 171.940.888 € ⁸

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

⁸ Colestilan ist als nicht verordnungsfähig für diese Patientenpopulation anzusehen, daher kann ein Zusatznutzen nicht beansprucht werden. Unter der Annahme, dass Colestilan verordnungsfähig wäre, würden die Jahrestherapiekosten 53.720.390 € - 284.766.996 € betragen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
AI	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Kalziumazetat	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	286,89 €	0 € - 10.333.573 €
AII	Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten in CKD Stadium 5, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten - mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Sevelamerhydrochlorid	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	4.117,20 €	73.228.519 € - 234.379.844 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung von Colestilan (BindRen®) ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und Wechselwirkungen gemäß Fachinformation.

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personal. Weiterhin ergeben sich keine besonderen Anforderungen im Hinblick auf Notfallmaßnahmen.

In Anhang IV des European Public Assessment Report (EPAR) werden keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Colestilan, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, beschrieben.

Aus der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und der im EPAR veröffentlichten Angaben ergeben sich Maßnahmen zur Risikominimierung für die folgenden Risiken:

- Wichtige identifizierte Risiken: Obstipation, Darmobstruktion und Ileus, Arzneimittelwechselwirkungen, gastrointestinale Blutung
- Wichtige mögliche Risiken: Darmperforation, hämorrhagische Diathesen, Leberfunktionsstörungen, Off-Label-Verwendung, Schwierigkeiten beim Schlucken der Tabletten, Divertikulitis, Veränderungen des Serumchlorid- und Serumbikarbonat-spiegels
- Wichtige fehlende Angaben: Verwendung bei schwangeren und stillenden Frauen, Wirkung auf die Fertilität, Verwendung bei Kindern, Verwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die hier genannten Risiken werden durch die üblichen Pharmakovigilanzmaßnahmen sowie durch Beschreibung der Risiken in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5 und 4.6 der Fachinformation adressiert. Als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahme zur Bestimmung der Wechselwirkung von Colestilan mit anderen Medikamenten ist nach Zulassung eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wechselwirkungsstudie geplant. Ebenso ist eine pädiatrische Interventionsstudie zur Erhebung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen geplant.

Von der Fachinformation oder dem EPAR abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Colestilan (BindRen®) sind zurzeit nicht bekannt.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den oben genannten abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.