

Bitte beachten Sie: Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 2 und 3 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 2 bzw. Seite 3. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4, also ab hier, veröffentlicht.

3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) *

Etablierung eines Kodes für das Medikament Tolvaptan bei SIADH und ADPKD

4. Mitwirkung der Fachverbände *

(siehe **Hinweise** am Anfang des Formulars)

- Es liegen keine schriftlichen Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der Fachverbände vor.
- Dem DIMDI werden zusammen mit dem Vorschlag schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der folgenden Fachverbände übersendet.

Bitte entsprechende Fachverbände auflisten:

5. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines bisher nicht spezifisch kodierbaren Medizinproduktes charakterisiert ist *

- Nein
- Ja

a. Name des Medizinproduktes und des Herstellers (Ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)

Tolvaptan (SAMSCA®) und Tolvaptan (Jinarc®), Otsuka Pharma GmbH

b. Datum der letzten CE-Zertifizierung und Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung

6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags *

(ggf. inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Klassentitel, Inklusiva, Exklusiva, Hinweise und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuuzuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

Ergänzung der Schlüsselnummer 6-009 "Applikation von Medikamenten" um einen Schlüssel für Tolvaptan. Die Schlüsselnummer 6-009 "Applikation von Medikamenten" soll um einen Schlüssel für das Medikament Tolvaptan mit verschiedenen Dosisklassen bei der Indikation SIADH und ADPKD im OPS Katalog ergänzt werden:

6-00a Applikation von Medikamenten, Liste 10

6-00a. Tolvaptan parenteral

.I0 15 mg bis unter 45 mg

.I1 45 mg bis unter 85 mg

.I2 85 mg bis unter 125 mg

.I3 125 mg bis unter 165 mg

.I4 165 mg bis unter 205 mg

.I5 205 mg bis unter 245 mg

.I6 245 mg bis unter 285 mg

.I7 285 mg bis unter 325 mg

.I8 325 mg bis unter 365 mg

.I9 365 mg bis unter 405 mg

.Ia 405 mg bis unter 445 mg

.Ib 445 mg bis unter 485 mg

.Ic 485 mg bis unter 525 mg

.Id 525 mg bis unter 565 mg

.Ie 565 mg bis unter 605 mg

.If 605 mg bis unter 645 mg

.Ig 645 mg bis unter 685 mg

.Ih 685 mg bis unter 725 mg

.Ii 725 mg bis unter 765 mg

.Ij 765 mg bis unter 805 mg

.Ik 805 mg bis unter 845 mg

.Il 845 mg und mehr

7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags**a. Problembeschreibung ***

Vasopressin, auch bekannt als Arginin-Vasopressin (AVP), Adiuretin oder Antidiuretisches Hormon (ADH) spielt eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Homöostase und wirkt sowohl antidiuretisch als auch vasopressorisch. Die antidiuretische Wirkung von Vasopressin beruht darauf, dass das Hormon in den Sammelrohren der Niere über V2-Rezeptoren die Rückresorption von Wasser fördert. Vermittelt wird diese Antidiurese dadurch, dass es nach Bindung von Vasopressin an den V2-Rezeptor intrazellulär zu einer Erhöhung der cAMP-Konzentration kommt und cAMP als second messenger die Proteinkinase A (PKA) aktiviert. PKA wiederum aktiviert durch Phosphorylierung Aquaporine vom Typ 2, die verstärkt in die luminalen Membran von Sammelrohren eingebaut werden und hier Wasser rückresorbieren und ans Blut abgeben [1, 2].

Erhöhte Vasopressin Konzentrationen stehen in direktem Zusammenhang mit der Schwere und Krankheitsprogression von polyzystischen Nierenerkrankungen (polycystic kidney disease, PKD) [3]. Darüber hinaus spielt Vasopressin/ADH eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie von Hyponatriämie, der häufigsten Elektrolytstörung im klinischen Alltag. Eine erhöhte Sekretion von ADH, das sogenannte Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH), ist

Hauptursache der euroläm Hyponatriämie [4].

Tolvaptan ist eine Substanz aus der Gruppe der Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten (Vaptane) und bindet selektiv an den V2-Rezeptor. Die Affinität von Tolvaptan zu V2-Rezeptoren ist um den Faktor 1,8 höher als die von körpereigenem Vasopressin, wodurch die Bindung des nativen Liganden effektiv blockiert wird [5]. Diese antagonistische Wirkung von Tolvaptan findet in der Therapie der autosomal dominant vererbten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) [3] und in der Therapie der Hyponatriämie als sekundäre Folge des SIADH Anwendung [6].

Tolvaptan wurde im Mai 2015 in Europa unter dem Markennamen Jinarc® zur Behandlung von erwachsenen ADPKD-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 3 zugelassen. Im Juni 2018 wurde die Zulassung erweitert auf ADPKD-Patienten mit CKD im Stadium 1 bis 4 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen einer fortschreitenden Erkrankung [7].

Tolvaptan wurde im August 2009 in Europa unter dem Markennamen Samsca® zur Behandlung von Erwachsenen mit Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) zugelassen [8].

Evidenzlage

I. Tolvaptan zur Behandlung der autosomal dominant vererbten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD)

ADPKD ist eine progredient verlaufende Erbkrankheit, bei der sich zahlreiche flüssigkeitsgefüllte Zysten in beiden Nieren (Zystennieren) bilden und die bei den meisten Patienten zu terminaler Niereninsuffizienz (TNI) führt [1]. Ursache sind Mutationen in den Genen PDK1 und PDK2. Diese kodieren die Membranproteine Polycystin-1 und Polycystin-2, die in den Zilien renaler Tubuluszellen lokalisiert sind. Die Mutationen stören die intrazelluläre Calcium- und cAMP-Signaltransduktion. In der Folge kommt es aufgrund verstärkter Zellproliferation zur Zystenbildung und PKA-abhängiger Flüssigkeitssekretion in das Zystenvolumen. Im Laufe der Zeit entwickelt sich eine Zystenniere mit verringerter funktionaler Aktivität [9, 10]. Die Krankheitsprogression der ADPKD ist mit einer erhöhten Vasopressinkonzentration assoziiert, die via cAMP-Signaltransduktion die pathologischen Vorgänge bei ADPKD triggert [1]. Insgesamt ist ADPKD eine Multisystem-Erkrankung, die sich nicht nur renal (Nierenzysten, Hypertonie, Nierensteine etc.) sondern auch extrarenal (Aneurysmen, extrarenale Zysten, Divertikulitis etc.) manifestiert.

Mit dem Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten Tolvaptan (Jinarc®) steht für Patienten mit ADPKD ein Medikament zur Verfügung, das zielgerichtet den pathophysiologischen Ursachen der Erkrankung entgegenwirkt. Tolvaptan liegt in Tablettenform vor (Jinarc®: 15, 30, 45, 60 und 90 mg Tolvaptan/Tablette). Nach einer Einleitungsphase beträgt die Tagesgesamtdosis 60, 90 oder 120 mg Tolvaptan verteilt auf zwei Gaben. Tolvaptan (Jinarc®) wird angewendet, um die Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei ADPKD bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 4 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung zu verlangsamen [11].

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei Patienten mit ADPKD wurde in einem umfassendem klinischen Studienprogramm (14 klinische Studien weltweit) untersucht. Die Zulassung in dieser Indikation basiert auf den Ergebnissen der Studien TEMPO 3:4 (1. Zulassung) und REPRISE (Zulassungserweiterung), deren Ergebnisse hier kurz zusammengefasst werden.

Phase III Studie TEMPO 3:4 (TEMPO: Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Polycystic kidney disease and its Outcomes)

TEMPO 3:4 (NCT00428948) ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie, in die 1.445 Patienten (Alter: 18-50 Jahre) mit ADPKD im Frühstadium und nachweislich schnell fortschreitendem Verlauf eingeschlossen und bis zu drei Jahre (Start 2007) behandelt wurden. An der Studie waren 129 Prüfzentren in 15 Ländern beteiligt [12].

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf Tolvaptan (N=961) bzw. Placebo (N=484) randomisiert. Die anfängliche Tolvaptan Dosis betrug 60 mg/Tag verteilt auf zwei Gaben (45 mg und 15 mg) und wurde schrittweise erhöht auf bis zu 120 mg/Tag (90 mg und 30 mg). Primärer Endpunkt der Studie war die jährliche Veränderungsrate des Nierengesamtolumens (TKV, Total Kidney Volume), wichtige sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zum Auftreten von mit einer Progression der ADPKD assoziierten Ereignissen, Veränderungsrate der Nierenfunktion, arterielle Druckveränderungen und Auftreten bzw. Verschlimmerung von Nierenschmerzen [12].

In der TEMPO 3:4 Studie führte Tolvaptan im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten, um etwa

50% reduzierten TKV-Zunahme (2,8% vs. 5,5%; $p < 0,0001$). Außerdem bewirkte Tolvaptan eine statistisch signifikante Verringerung des Risikos multipler Ereignisse mit Verschlechterung der Nierenfunktion, Nierenschmerzen, Bluthochdruck oder Albuminurie (Hazard Ratio (HR) = 8,87; 95% Konfidenzintervall (CI): 0,78-0,97; $p = 0,0095$) [12]. Das Ergebnis des wichtigsten zusammengesetzten sekundären Endpunktes ist vor allem auf Auswirkungen auf den Verlust der Nierenfunktion (61,4 % weniger wahrscheinlich mit Tolvaptan gegenüber Placebo) und medizinisch signifikante Nierenschmerzen (Wahrscheinlichkeit sinkt um 35,8 % bei einer Behandlung mit Tolvaptan) zurückzuführen. Die Tolvaptan-Therapie war über drei Jahre mit einem langsameren Nierenfunktionsverlust assoziiert gemessen an einem Kehrwert des Serumkreatininspiegels von 2,61 mg/ml/Jahr vs. 3,81 mg/ml/Jahr; $p < 0,001$. Dies entspricht einer mehr als 30%igen Verlangsamung des Verlusts der Nierenfunktion [12]. Die Studie konnte eindrucksvoll zeigen, dass Tolvaptan als wirksamer V2-Rezeptor-Antagonist nachweislich das Wachstum von Zysten und den Verlust der Nierenfunktion bei ADPKD reduziert. Diese Ergebnisse sind die Basis für die Zulassung von Tolvaptan zur Behandlung von ADPKD Patienten mit CKD im Stadium 1 bis 3 [7].

Phase III b Studie REPRISE (Replicating Evidence of Preserved Renal Function: An Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD)

REPRISE ist eine multizentrische, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie der Phase III b, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tolvaptan bei erwachsenen ADPKD-Patienten mit einem höheren Niereninsuffizienzstadium untersuchte (spätes CKD-Stadium 2 bis frühes Stadium 4). In diese einjährige Studie wurden 1.370 Patienten eingeschlossen, die meisten befanden sich im Niereninsuffizienzstadium 3a, 3b oder 4 [13].

Die Studie bestand aus einer 7–8-wöchigen Prä-Randomisierungsphase, die sich aus einer Screening-Phase (1–2 Wochen), einem einfach verblindeten Placebo-Run-in (1 Woche) sowie einer einfach verblindeten Tolvaptan-Phase, bestehend aus Tolvaptan-Titration (2 Wochen) und Tolvaptan-Run-in (3 Wochen), zusammensetzte. Patienten, die am Ende des Tolvaptan-Run-in eine Tolvaptan-Dosis von 90 mg/30 mg (morgens/nachmittags) oder 60 mg/30 mg erhielten, wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten für 12 Monate entweder Tolvaptan (N=681) oder Placebo (N=685). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) zu Studienbeginn (≤ 45 oder ≥ 45 ml/min/1,73 m²), Alter (≤ 55 oder ≥ 55 Jahre) sowie nach Gesamtnierenvolumen (TKV ≤ 2.000 ml, ≥ 2.000 ml oder nicht bekannt). Nach der Beendigung der Doppelblind-Phase schloss sich ein 2-wöchiges Follow-up ohne Medikation an [13].

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung der geschätzten eGFR vom Ausgangswert gegenüber dem Follow-up. Wichtigster sekundärer Endpunkt war die Steigung der Änderung der geschätzten eGFR. Für die Analyse der Endpunkte erfolgte eine Adjustierung an die genaue Zeitdauer, die ein Patient in der Studie war, und eine anschließende Interpolation auf ein Jahr Studiendauer [13].

Die Analyse des primären Endpunkts ergab, dass bei Patienten, die mit Tolvaptan behandelt wurden, die Abnahme der Nierenfunktion nach einem Behandlungsjahr, gemessen an einer Reduktion der eGFR, nach einem Behandlungsjahr um 35% geringer war als unter Placebo (mittlere Veränderung der eGFR, Tolvaptan vs. Placebo: -2,34 vs. -3,61 ml/min/1,73 m²). Der Unterschied von 1,27 ml/min/m² zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Ebenso waren die Ergebnisse zum sekundären Endpunkt der Tolvaptan-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant besser (mittlere Steigung der Änderung der eGFR über ein Jahr, Tolvaptan vs. Placebo: -3,16 vs. -4,17 ml/min/1,73 m²; $p < 0,001$) [13]. Somit konnte diese Studie zum einen frühere Ergebnisse, dass Tolvaptan das Nachlassen der Nierenfunktion verlangsamt, bestätigen und zum anderen diese Ergebnisse auf Patienten in späteren Krankheitsstadien ausweiten. Die Ergebnisse sind die Basis für die Zulassungserweiterung von Tolvaptan zur Behandlung von ADPKD Patienten mit CKD im Stadium 1 bis 4 [7].

Tolvaptan wird in Leitlinien [14] und von der ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) zur Therapie von ADPKD bei Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung empfohlen [15].

II. Tolvaptan zur Behandlung der euvolämischen Hyponatriämie als sekundäre Folge des SIADH

Hyponatriämie (HN), definitionsgemäß mit Serum-Natrium-Werten von < 135 mmol/l, ist die häufigste Elektrolytstörung im klinischen Alltag. Je nach extrazellulärem Flüssigkeitsvolumen werden hypovolämische, euvolämische und hypervolämische HN unterschieden. Besonders betroffene Risikogruppen sind Patienten mit Herzinsuffizienz, Patienten mit Leberzirrhose, ältere Patienten und Krebspatienten. Hyponatriämie verschlechtert nicht nur die Prognose dieser Patienten, sondern

reduziert auch den klinischen Outcome. Insgesamt führt dies zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität [4, 16, 17].

Im klinischen Alltag besonders häufig ist die eurolämische HN als sekundäre Folge einer inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH). Die Ursachen hierfür sind vielfältig: Lungenerkrankungen (z.B. COPD, Asthma), neurologischen Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose, Guillain-Barreé-Syndrom) und Krebserkrankungen (meist ektope ADH-Sekretion durch Tumorzellen). Außerdem verursachen viele Medikamente ein SIADH und in der Folge eine HN [4, 17-19].

Erhöhte ADH Konzentrationen bei SIADH Patienten führen dazu, dass wie oben beschrieben in den Sammelrohren der Niere verstärkt Wasser rückresorbiert wird. Konsekutiv erhöht sich der Körperwassergehalt, die Plasmaosmolalität verringert sich und es kommt zu einer Verdünnungs-Hyponatriämie, die somit nicht auf einem Mangel an Natrium-Ionen beruht. Tolvaptan bindet selektiv an die V2-Rezeptoren, blockiert die ADH-Wirkung und erhöht die Ausscheidung von elektrolytfreiem Wasser (Aquarese). Es resultiert ein erhöhtes Harnvolumen, eine verringerte Harnosmolalität und eine Erhöhung/Normalisierung der Serum-Natriumkonzentration [4, 16].

Tolvaptan wurde unter dem Markennamen Samsca® zur Therapie von Patienten mit HN als Folge eines SIADH zugelassen [8]. Tolvaptan liegt in Tablettenform vor (Samsca®: 7,5, 15 und 30 mg Tolvaptan/Tablette). Da eine Dosistitration mit engmaschiger Überwachung des Serumnatriumspiegels und des Volumenstatus notwendig ist, muss die Behandlung mit Samsca® im Krankenhaus eingeleitet werden. Die Einleitung erfolgt in der Regel mit einer Dosis von 15 mg einmal täglich. Die Dosis kann auf maximal 60 mg einmal täglich erhöht werden, um den gewünschten Natriumspiegel im Serum zu erreichen [20].

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tolvaptan bei HN-Patienten mit SIADH wurde in einem umfassendem klinischen Studienprogramm untersucht. Für die Zulassung relevant waren die Phase III Studien SALT-1 und -2. Zu den SALT-Studien gab es eine offene Anschlussstudie (SALTWATER). Außerdem liegen Daten einer großangelegten Observationsstudie vor.

SALT-1 und SALT-2: Study of Ascending Level of Tolvaptan in Hyponatremia 1 and 2

Die SALT-Studien (NCT00072683 [SALT-1] and NCT00201994 [SALT-2]) sind randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studien in die insgesamt 448 Patienten mit eurolämischer oder hypervolämischer HN unterschiedlicher Genese (z.B. SIADH, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose) eingeschlossen wurden. SIADH war in beiden Studien häufigste Ursache der HN [21].

Die Patienten wurden nach Ätiologie und Schwere der HN aufgeteilt und im Verhältnis 1:1 auf Tolvaptan (N=225) bzw. Placebo (N=223) randomisiert. Die initiale Dosis von Tolvaptan betrug 15 mg/Tag. Die Dosis wurde auf 30 mg oder maximal 60 mg in Abhängigkeit von den Serum-Natriumwerten erhöht. Die Studie erstreckte sich über einen Behandlungszeitraum von maximal 30 Tagen gefolgt von einem 7-Tage Follow-up (ohne Behandlung) [21]. Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung von Serum-Natrium gemessen an der durchschnittlichen Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (AUC, area under the curve) vom Ausgangswert bis Tag 4 (kurzfristige Wirksamkeit) und vom Ausgangswert bis Tag 30 (nachhaltige Wirksamkeit). Zu den sekundären Endpunkten zählten der absolute Na⁺-Wert bei jeder Visite, die Dauer bis zur Normalisierung von Serum-Na⁺ sowie weitere Untersuchungen zur Sicherheit, Verträglichkeit und Lebensqualität [21].

Tolvaptan war Placebo in beiden Studien bei beiden Zeiträumen überlegen (p < 0,0001). Diese Wirkung zeigte sich bei allen Patienten, in den Untergruppen mit schwerer (Serum-Na⁺: <130 mÄq/l) und leichter (Serum-Na⁺: 130 – <135 mÄq/l) Erkrankung und in den Untergruppen aller Krankheitsätiologien. Sieben Tage nach Abbruch der Behandlung fielen die Natriumwerte auf die Spiegel der mit Placebo behandelten Patienten [20, 21].

Eine Subgruppenanalyse von SIADH-Patienten (N=110) ergab, dass die Natriumkorrektur durch Tolvaptan bei diesen Patienten besonders effektiv erfolgte (durchschnittliche, tägliche Änderung der AUC (Tag 30), Tolvaptan vs. Placebo: 8,07 mmol/l vs. 1,89 mmol/l) [22].

Die gepoolte Auswertung von SALT-1 und -2 zeigte außerdem, dass sich nach drei Behandlungstagen die Serum-Natriumwerte bei 49% der Tolvaptan-Patienten und nur bei 11% der Patienten der Placebo-Gruppe normalisiert hatten. Diese Wirkung setzte sich bis Tag 30 fort (Normonatriämie, Tolvaptan vs. Placebo: 60% vs. 27%) [21].

Tolvaptan wirkte sich außerdem positiv auf die Lebensqualität aus. Die Ergebnisse des selbst beurteilten Gesundheitszustands mit dem SF-12 Health Survey für mentale Scores zeigten statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen für Tolvaptan im Vergleich zu Placebo [20, 21].

SALTWATER-Studie und Observationsstudie Hyponatremia Registry

In der offenen Verlängerungsstudie SALTWATER wurden die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Tolvaptan über einen Zeitraum von bis zu 106 Wochen bei Patienten (jede Ätiologie) beurteilt, die zuvor eine der pivotalen Hyponatriämie-Studien abgeschlossen hatten. Insgesamt begannen 111 Patienten in dieser Studie mit der Behandlung mit Tolvaptan, unabhängig von ihrer vorherigen Randomisierung. Verbesserungen der Serumnatriumkonzentrationen zeigten sich schon am ersten Tag nach Verabreichung der Dosis und hielten in Untersuchungen während der Behandlung bis Woche 106 an. Bei Abbruch der Behandlung sanken die Serumnatriumkonzentrationen ungefähr auf die Ausgangswerte, trotz Wiederherstellung der Standardtherapie [23].

In einer groß angelegten multinationalen, multizentrischen, prospektiven Observationsstudie (Hyponatremia Registry, NCT01240668) wurden insgesamt 3.087 Patienten mit eurolämer oder hypervolämer HN beobachtet. 52% (N=1.597) der Patienten waren klinisch euroläm und die Mehrheit dieser Patienten (95%, N=1.524) hatte eine HN als Folge von SIADH [4, 24]. Gemessen an Korrekturbenchmarks erwies sich Tolvaptan neben hypertoner Kochsalzlösung als effektivste Therapie einer Hyponatriämie. Eine Erhöhung von Serum-Natrium um ≥ 5 mEq/l wurde bei 78% der mit Tolvaptan und 60% der mit hypertoner NaCl-Lösung behandelten Patienten erreicht. Zu den weniger effizienten Therapien zählen Flüssigkeitsrestriktion und isotone NaCl-Lösung mit Erfolgsraten von weniger als 50 bzw. 33% [4]. Effektive Therapien bergen das Risiko einer Überkorrektur, das aber durch geeignete Maßnahmen minimiert werden kann (siehe Abschnitt Sicherheit).

SIADH ist die häufigste Ursache der HN bei Krebspatienten. Auch für diese Patientengruppe konnte nachgewiesen werden, dass Tolvaptan sehr effizient die HN korrigiert. Ein klinisch relevanter Anstieg der Na⁺-Werte von ≥ 5 mEq/ml wurde bei 79% und Na⁺-Werte >130 mEq/l bei 73% der mit Tolvaptan behandelten HN-Episoden erreicht. Im Vergleich zu anderen Therapien (isotone oder hypertone NaCl-Lösung, Flüssigkeitsrestriktion, Demeclocyclin) wurde mit Tolvaptan die beste durchschnittliche Korrekturrate (3 mEq/l/Tag) erreicht [25].

Sicherheitslage - Indikation ADPKD und Hyponatriämie/SIADH

In der TEMPO 3:4 Studie entsprachen mit Ausnahme der mit dem Wirkmechanismus von Tolvaptan assoziierten Nebenwirkungen (z. B. Durst, Polyurie, Pollakisurie) die meisten Nebenwirkungen bei den mit Tolvaptan behandelten ADPKD-Patienten denen der Placebogruppe [12]. Da die häufigsten Tolvaptan-bedingten Nebenwirkungen mit Wasserverlust in Verbindung stehen, sollten die Patienten ausreichend Zugang zu Wasser haben und der Volumenstatus muss überwacht werden, um Dehydratation vorzubeugen [11, 12].

Bei mit Tolvaptan behandelten ADPKD-Patienten wurde jedoch ein Risiko von Leberschäden festgestellt. Bei Einnahme von Tolvaptan sind idiosynkratische Erhöhungen der Alanin- und Aspartat-Aminotransferase-Blutwerte (ALT und AST) sowie seltene Fälle von gleichzeitigem Anstieg der Gesamtbilirubin-Werte aufgetreten [12]. Zur Minderung des Risikos signifikanter oder irreversibler Leberschädigungen sind daher Bluttests zur Bestimmung von hepatischen Transaminase-Werten vor der Anwendung von Jinarc®, anschließend 18 Monate lang monatlich und danach regelmäßig alle drei Monate erforderlich [11].

Das Nebenwirkungsprofil von Tolvaptan bei SIADH beruht auf einer klinischen Studien-Datenbank mit 3.294 mit Tolvaptan behandelten Patienten und entspricht der Pharmakologie des Wirkstoffs. Die pharmakodynamisch vorhersagbaren und am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Durst, Mundtrockenheit und Pollakisurie. Sie treten bei ca. 18 %, 9% bzw. 6% der Patienten auf. Zur Vermeidung von zu starker Dehydratation muss auch hier eine ausreichende Wasserversorgung der Patienten gewährleistet sein [20].

In der HN-Therapie wird Tolvaptan in deutlich geringeren Konzentrationen eingesetzt als in der ADPKD-Therapie, jedoch kann das Risiko für Leberschädigungen nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte auch hier bei Verdacht auf Leberschäden Tolvaptan abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden ([20].

Therapien, die sehr effizient HN korrigieren (Tolvaptan, hypertone NaCl-Lösung) sind mit einem erhöhten Risiko für Überkorrekturen assoziiert, die schwerwiegende, neurologische Komplikationen zur Folge haben können. In den klinischen Studien mit SIADH-Patienten kam es bei ca. 10% der Patienten zu einer Überkorrektur. Ein osmotisches Demyelinisierungssyndrom (ODS) ist in den Studien nicht aufgetreten [4, 25]. Um das Risiko von Überkorrekturen und ODS möglichst gering zu halten, ist es erforderlich, dass bestimmte Sicherheitsmaßnahmen eingehalten werden. Hierzu zählen die Einhaltung von Grenzwerten zur Na⁺-Korrektur und eine engmaschige Überwachung der Patienten in der Einstellungsphase, sowie Anpassungen (reduzierte Initial-Dosis, niedrigere Grenzwerte) bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Überkorrektur [19, 20].

b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? *

Um für das Medikament Tolvaptan für die o. g. Indikationen ein NUB oder ein Zusatzentgelt einführen zu können, ist die Abbildung des Medikamentes und der Dosisklassen im OPS erforderlich. Die Tagestherapiekosten bzw. die Medikamentenkosten der stationären Gesamtdauer sind entsprechend hoch, vgl. unter 7d.

c. Verbreitung des Verfahrens *

- Standard (z.B., wenn das Verfahren in wissenschaftlichen Leitlinien empfohlen wird)
- Etabliert (z.B., wenn der therapeutische Stellenwert in der Literatur beschrieben ist)
- In der Evaluation (z.B., wenn das Verfahren neu in die Versorgung eingeführt ist)
- Experimentell (z.B., wenn das Verfahren noch nicht in die Versorgung eingeführt ist)
- Unbekannt

Angaben zu Leitlinien, Literatur, Studienregistern usw. (maximal 5 Angaben)

Tolvaptan (Jinarc®): Tolvaptan wird in Leitlinien [14] und von der ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) zur Therapie von ADPKD bei Patienten mit rasch fortschreitender Erkrankung empfohlen [15] und ist somit als Standard einzustufen.

Ein deutschlandweites Studienregister (ADPKD Tolvaptan Register) wurde von der DGfN etabliert (<https://www.dgfn.eu/adpkd-tolvaptan-register.html>).

Tolvaptan (Samsca®): Die Therapie der Hyponatriämie als sekundäre Folge eines SIADH mit Tolvaptan kann als etabliert eingestuft werden [Literatur sie 8. Sonstiges: 21, 22, 24, 25].

d. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens *

Tolvaptan (Samsca®)

Der Preis für Tolvaptan (Samsca®) liegt bei ca. 880 € für 10 Tabletten, der Preis ist für die Wirkstärken 15 und 30 mg identisch.

Pro Tag entstehen damit Kosten für die Substanz zwischen 88 Euro (15 mg) und 176 Euro (60mg).

Darüber hinaus entstehen über das notwendige engmaschige Monitoring der Serum-Elektrolyte weitere Kosten. Die Einleitung der Therapie unter stationären Bedingungen wird zu einem Aufenthalt von mindestens ca. 4 bis 5 Tagen führen, bis die Patienten ambulant geführt werden können. Dies betrifft Patienten die speziell zur Einstellung auf Tolvaptan (Samsca®) stationär aufgenommen werden.

In Fällen in denen andere Hauptdiagnosen (bei sekundären SIADH-Formen) vorliegen oder eine Weiterführung der Gabe von Tolvaptan bei bereits eingestellten Patienten erfolgt, kann über deren Therapiedauer auch von einer u.U. wesentlich längeren Gabe von Tolvaptan im Rahmen der Grunderkrankung und der dann erreichten DRG ausgegangen werden.

Mit der Hauptdiagnose E22.2 Syndrom der inadäquaten Sekretion von Adiuretin wird die DRG K64C angesteuert (Browserdaten G-DRG-Browser 2019).

Bei einer mittleren Verweildauer von 7 Tagen in der DRG K64C entstehen somit im Mittel Therapiekosten von 616 bis 1.232 Euro.

In der DRG K64C sind im DRG-Browser 2019 die Gemeinkosten für Medikamente mit 73,44 Euro für

den gesamten Aufenthalt ausgewiesen. Die Medikamentenkosten sind somit erkennbar nicht in der DRG abgedeckt.

Die Diagnose E22.2 Syndrom der inadäquaten Sekretion von Adiuretin tritt in nennenswerter Anzahl auch in anderen DRGs als Nebendiagnose auf, beispielsweise ist die DRG E71D „Neubildungen der Atmungsorgane, ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere CC, ohne Bronchoskopie, ohne bestimmte Lungenbiopsie, ohne endoskopische Biopsie am Respirationstrakt“ relativ häufig betroffen. Der arithmetische Mittelwert der Fallkosten liegt bei 1.902 Euro, die Standardabweichung der Kosten beträgt 908 Euro. Die Gemeinkosten für Medikamente sind für den gesamten Aufenthalt auf 58,04 Euro berechnet. Auch hier ist eine Deckung der Medikamentenkosten nicht gegeben.

Die Behandlung mit Tolvaptan muss mit einer Dosis von 15 mg einmal täglich eingeleitet werden. In der Regel wird eine Dosis von 15 - 30 mg ausreichend sein, die Dosis kann je auf maximal 60 mg einmal täglich erhöht werden, um den gewünschten Natriumspiegel im Serum zu erreichen. Der Preis für Tolvaptan liegt bei ca. 880 € für 10 Tabletten, der Preis ist für die Wirkstärken 15 und 30 mg identisch.

Pro Tag entstehen damit Kosten für die Substanz von 88 bis 176 Euro.

In der DRG E71D sind im DRG-Browser 2019 die mittleren Fallkosten mit 1.902 Euro für den gesamten Aufenthalt ausgewiesen, die Standardabweichung der Kosten liegt bei 907 Euro. Bei einer mittleren Verweildauer von 4,4 Tagen in der DRG E71D entstehen durch die Gabe von Tolvaptan Therapiekosten von 352 bis 704 Euro (VWD = 4Tage).

Die Kosten für Tolvaptan erreichen somit 39% bis 78% der Standardabweichung der Fallkosten der DRG E71D. Bei höheren Verweildauern wird die Standardabweichung überschritten.

In der DRG K64C sind im DRG-Browser 2019 die mittleren Fallkosten mit 3067 Euro für den gesamten Aufenthalt ausgewiesen, die Standardabweichung der Kosten liegt bei 1673 Euro. Bei einer mittleren Verweildauer von 7 Tagen in der DRG K64C entstehen durch die Gabe von Tolvaptan Therapiekosten von 616 bis 1232 Euro.

Die Kosten für Tolvaptan erreichen somit 37% bis 74% der Standardabweichung der Fallkosten der DRG K64C (VWD = 7 Tage). Bei höheren Verweildauern wird die Standardabweichung überschritten.

In der DRG K62B sind im DRG-Browser 2019 die mittleren Fallkosten mit 5.060 Euro für den gesamten Aufenthalt ausgewiesen, die Standardabweichung der Kosten liegt bei 2.323 Euro. Bei einer mittleren Verweildauer von 13 Tagen in der DRG K62B entstehen durch die Gabe von Tolvaptan Therapiekosten von 1.144 bis 2.288 Euro.

Die Kosten für Tolvaptan erreichen somit 49% bis 98 % der Standardabweichung der Fallkosten der DRG K64C (VWD 13 Tage). Bei höheren Verweildauern wird die Standardabweichung überschritten.

Da die Kosten der Gabe in vielen Fällen die Standardabweichung der Gesamtkosten überschreiten, ist für die adäquate Erfassung und Vergütung von Tolvaptan ein entsprechender OPS erforderlich.

Da sich außerdem die Anwendung von Tolvaptan über eine größere Anzahl sehr heterogener DRGs verteilt ist die Etablierung eines OPS als Grundlage eines Zusatzentgeltes sinnvoll.

Tolvaptan (Jinarc®)

Die Hauptdiagnose für den Einsatz von Jinarc ist der ICD Q61.2:

Q61.2 Polyzystische Niere, autosomal-dominant Erwachsenenentyp

Zusätzlich sind nach dem Grad der vorliegenden chronischen Niereninsuffizienz gemäß der Indikation aus der Fachinformation einer der folgenden ICD Codes zu kodieren (Nebendiagnosen):

N18.1 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 1

Inkl.: Glomeruläre Filtrationsrate 90 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche oder höher

N18.2 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 2

Inkl.: Glomeruläre Filtrationsrate 60 bis unter 90 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche

N18.3 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3

Inkl.: Glomeruläre Filtrationsrate 30 bis unter 60 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche

Jinarc® wird mit einer auf zwei tägliche Gaben aufgeteilten Dosierung von entweder 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg oder 90 mg + 30 mg angewendet. Es werden Kombi-Packungen (56 Tabletten) für die jeweiligen Dosierung zur Verfügung gestellt. Die Packungspreise für die unterschiedlichen Dosierungen sind identisch (1.995,28 Euro). Darüber hinaus gibt es Packungen zu 7 Tabletten in den

Dosierungen 15 mg und 30 mg. Der Preis beider Packungsgrößen ist ebenfalls identisch und beträgt 627,09 Euro. Die Tabletten sind in keiner Dosierung teilbar.

Darüber hinaus entstehen über das notwendige engmaschige Monitoring der Serum-Elektrolyte weitere Kosten. Die Einleitung der Therapie unter stationären Bedingungen wird zu einem stationären Aufenthalt von mindestens ca. 4 bis 5 Tagen führen, bei Patienten die speziell zur Einstellung auf Tolvaptan (Jinarc®) stationär aufgenommen werden.

Über die Hauptdiagnose Q61.2 (mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium I-III als Nebendiagnose) wird die DRG L68B angesteuert (konservative Behandlung, kein operativer Eingriff).

Der arithmetische Mittelwert der Kosten in der DRG L68B beträgt 1.642 Euro (Browserdaten Reportbrowser 2019), die Standardabweichung der Behandlungskosten beträgt 837 Euro. In der DRG sind Medikamentenkosten Gemeinkosten von 37,81 Euro angegeben. Die mittlere Verweildauer beträgt 4 Tage.

Gemäß der Fachinformation beträgt die Tagesgesamtdosis entweder 60, 90 oder 120 mg in einer aufgeteilten Dosierung auf zwei tägliche Gaben von entweder 45 mg + 15 mg, 60 mg + 30 mg oder 90 mg + 30 mg. Es entstehen somit Therapiekosten von 71,26 Euro pro Tag (1.995,28 Euro Kombipackung mit 56 Tabletten). Diese Therapiekosten entstehen für alle angegebenen Dosierungen, da die Packungspreise der unterschiedlichen Dosierungen identisch sind.

Die Therapiekosten liegen bei der mittleren Verweildauer von 4 Tagen insgesamt bei 285,04 € und überschreiten somit die in dieser DRG vorgesehenen Medikamentenkosten von 37,81 € deutlich. Bei längeren Verweildauern (ab 12 Tagen) wird die Standardabweichung der DRG-Fallkosten überschritten.

Da die Kosten der Gabe in vielen Fällen die Standardabweichung der Gesamtkosten überschreiten ist für die adäquate Erfassung und Vergütung von Tolvaptan (Jinarc®) ein entsprechender OPS erforderlich.

e. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt *

Tolvaptan (JINARC®) wird angewendet, um die Progression von Zystenentwicklung und Niereninsuffizienz bei autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 1 bis 4 zu Behandlungsbeginn mit Anzeichen für rasch fortschreitende Erkrankung zu verlangsamen. ADPKD ist eine seltene, erbliche Erkrankung mit einer Prävalenz von 3,96 pro 10.000 Einwohner in der EU [26]. Die meisten Patienten werden im Verlauf der Erkrankung dialysepflichtig oder benötigen eine Nierentransplantation. In Deutschland wurde von der DGfN (Deutsche Gesellschaft für Nephrologie) ein ADPKD Tolvaptan Register initiiert (<https://www.dgfn.eu/adpkd-tolvaptan-register.html>), welches in Zukunft nicht nur Angaben zu Fallzahlen, sondern auch wichtige Daten zur Progression der ADPKD unter Therapie, der Therapietreue, der Progressionshemmung, aber auch der Komplikationen und Schwierigkeiten unter Therapie dokumentiert.

Tolvaptan (SAMSCA®) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Hyponatriämie als sekundäre Folge des Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH). HN infolge eines SIADH ist eine ernstzunehmende Begleiterkrankungen bei z.B. Krebspatienten, Patienten mit Lungenerkrankungen (COPD, Asthma etc.), Patienten der Neurologie, der Geriatrie und der Intensivmedizin und wird außerdem oft durch Medikamente in den verschiedensten Indikationen verursacht. Aufgrund dieser sehr vielfältigen Ätiologie ist eine Abschätzung der Fallzahl für Tolvaptan zur Therapie der HN als Folge des SIADH nicht möglich.

f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern) *

Die Einführung von Tolvaptan stellt eine erste gezielte Therapie der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) mit einem Vaptan dar. Vergleichbare Verfahren sind nicht bekannt. Auch für das SIADH gibt es keine vergleichbaren Therapieverfahren.

g. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? *

(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

Nicht relevant

8. Sonstiges

(z.B. Kommentare, Anregungen)

Quellenangaben

1. Torres, V.E. and P.C. Harris, Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int*, 2009. 76(2): p. 149-68.
2. Palmer, B.F., New horizons in the pharmacologic approach to hyponatremia: the V2 receptor antagonists. *J Hosp Med*, 2010. 5 Suppl 3: p. S27-32.
3. van Gastel, M.D.A. and V.E. Torres, Polycystic Kidney Disease and the Vasopressin Pathway. *Ann Nutr Metab*, 2017. 70 Suppl 1: p. 43-50.
4. Verbalis, J.G., et al., Diagnosing and Treating the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *Am J Med*, 2016. 129(5): p. 537.e9-537.e23.
5. Bhatt, P.R., et al., Review of Tolvaptan's Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Drug Interactions. *J Clin Med*, 2014. 3(4): p. 1276-90.
6. Verbalis, J.G., et al., Review and analysis of differing regulatory indications and expert panel guidelines for the treatment of hyponatremia. *Curr Med Res Opin*, 2014. 30(7): p. 1201-7.
7. EMA, Human medicine European public assessment report (EPAR): Jinarc. EMA/484979/2018 EMEA/H/C/002788
https://www.ema.europa.eu/en/search/search/ema_group_types/ema_medicine?search_api_views_fulltext=Jinarc (Zugriff: 11.12.2018). 2018.
8. EMA, Human medicine European public assessment report (EPAR): Samsca.
https://www.ema.europa.eu/en/search/search/ema_group_types/ema_medicine?search_api_views_fulltext=Samsca (Zugriff: 11.12.2018). 2018.
9. Chang, M.Y. and A.C. Ong, Mechanism-based therapeutics for autosomal dominant polycystic kidney disease: recent progress and future prospects. *Nephron Clin Pract*, 2012. 120(1): p. c25-34; discussion c35.
10. Chapin, H.C. and M.J. Caplan, The cell biology of polycystic kidney disease. *J Cell Biol*, 2010. 191(4): p. 701-10.
11. Jinarc® Tabletten, Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: Dezember 2018.
12. Torres, V.E., et al., Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*, 2012. 367(25): p. 2407-18.
13. Torres, V.E., et al., Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med*, 2017. 377(20): p. 1930-1942.
14. Horie, S., et al., Evidence-based clinical practice guidelines for polycystic kidney disease 2014. *Clin Exp Nephrol*, 2016. 20(4): p. 493-509.
15. Gansevoort, R.T., et al., Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2016. 31(3): p. 337-348.
16. Verbalis, J.G., et al., Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*, 2013. 126(10 Suppl 1): p. S1-42.
17. Castillo, J.J., et al., The occurrence of hyponatremia and its importance as a prognostic factor in a cross-section of cancer patients. *BMC Cancer*, 2016. 16: p. 564.
18. Grohe, C., R. Berardi, and V. Burst, Hyponatraemia--SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015. 96(1): p. 1-8.
19. Fiordoliva, I., et al., Managing hyponatremia in lung cancer: latest evidence and clinical implications.

Ther Adv Med Oncol, 2017. 9(11): p. 711-719.

20. Samsca® Tabletten, Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: Oktober 2018.

21. Schrier, R.W., et al., Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med, 2006. 355(20): p. 2099-112.

22. Verbalis, J.G., et al., Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Eur J Endocrinol, 2011. 164(5): p. 725-32.

23. Berl, T., et al., Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol, 2010. 21(4): p. 705-12.

24. Greenberg, A., et al., Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. Kidney Int, 2015. 88(1): p. 167-77.

25. Burst, V., et al., Euvolemic hyponatremia in cancer patients. Report of the Hyponatremia Registry: an observational multicenter international study. Support Care Cancer, 2017. 25(7): p. 2275-2283.

26. Willey, C.J., et al., Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. Nephrol Dial Transplant, 2017. 32(8): p. 1356-1363.