



(19954) NEPHROTRANS, Salmon Pharma GmbH

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2019

1 Zulassung Swissmedic

NEPHROTRANS wurde von Swissmedic per 5. Dezember 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

„Zur Behandlung der stoffwechselbedingten Übersäuerung des Blutes (metabolische Azidose) und zur Erhaltungsbehandlung gegen erneutes Auftreten einer zu starken stoffwechselbedingten Übersäuerung des Blutes bei chronischer Niereninsuffizienz.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1

de Brito-Ashurst I et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. Journal of the American Society of Nephrology 20.9 (2009): 2075-2084.

In dieser prospektiven, offenen, randomisierten, monozentrischen Studie wurden 134 Patienten mit chronischem Nierenversagen Stadium 4 (Kreatinin-Clearance: 30–15 ml/min/1.73 m²) und einem Serum-Bicarbonat von 16–20 mmol/l randomisiert einer Standardtherapie oder einer Therapie mit oralem Natriumbicarbonat (NaHCO₃) zugeordnet. Die Intervention NaHCO₃ wurde beginnend mit dreimal 600 mg/d verabreicht, um das Serum-HCO₃ auf ≥23 mmol/l anzuheben.

Primäre Endpunkte waren die Rate des Rückganges der Kreatinin-Clearance, der Anteil an Patienten mit rascher Progression und die Zahl der Patienten, die ein terminales Nierenversagen ausgebildet haben. Sekundäre Endpunkte haben verschiedene Parameter des Ernährungszustandes dargestellt.

Nach der zweijährigen Beobachtungszeit war die Progression in der Kontrollgruppe dreimal so schnell (5.93 vs. 1.88 ml/min; p<0.05), 45% gegenüber 9% der Patienten hatten eine rasche Progression (p<0.0001) und 33% gegenüber 6.5% der Patienten erreichten die terminale Niereninsuffizienz (p<0.001). Das Ausmass der Proteinurie wurde durch die Alkalisierung nicht beeinflusst.

Auch verschiedene Ernährungsparameter haben sich unter der Alkalisierungstherapie signifikant verbessert. Die Patienten hatten einen besseren Appetit (höhere Protein-Zufuhr), das Serum-Albumin und die Muskelmasse erhöhten sich. Zusätzlich war das Serum-Phosphat in der NaHCO₃-Gruppe reduziert. Die Alkalisierung hatte keinen Einfluss auf die Entzündung, das C-reaktive Protein blieb unverändert. Die Alkalisierung wurde gut vertragen. Die mit der Bicarbonat-Therapie verbundene Steigerung der Natrium-Zufuhr hätte zu einer Erhöhung der Hypertonie bzw. Steigerung des Antihypertensiva-Bedarfs und zur Ausbildung von Ödemen führen können. Das Blutdruckverhalten in dieser Studie war jedoch in beiden Gruppen identisch, auch der Antihypertensiva- und Diuretikaverbrauch waren nicht unterschiedlich.

Studie 2

Liu X-Y et al. Oral Bicarbonate Slows Decline of Residual Renal Function in Peritoneal Dialysis Patients. *Kidney and Blood Pressure Research* 42.3 (2017): 565-574.

In dieser Studie wurde die Gabe von oralem Bicarbonat vs. Placebo in 40 Peritonealdialysepatienten über einen Zeitraum von 104 Wochen untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Behandlung mit Peritonealdialyse seit mindestens 6 Monaten, Serum-Bicarbonat <24 mmol/l und 24-Stunden Urinmenge >200 ml.

Als primärer Endpunkt wurde die Nierenrestfunktion auf Basis der wöchentlichen Kreatinin-Clearance bestimmt.

Verglichen mit dem Placebo-Arm war das Serum-Bicarbonat im Bicarbonat-Arm im gesamten Studienverlauf signifikant höher. Die Kreatinin-Clearance bzw. die Nierenrestfunktion nahm im Bicarbonat-Arm signifikant weniger schnell ab ($p=0.031$). Im Placebo-Arm sank sie von 1.78 ± 0.59 ml/min auf 1.00 ± 0.48 ml/min in Woche 104. Im Verum-Arm sank sie von 1.79 ± 0.54 ml/min auf 1.24 ± 0.47 ml/min in Woche 104. Hinsichtlich Blutdruck sowie Elektrolytkonzentration wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

Studie 3

Mahajan A et al. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney international* 78.3 (2010): 303-309.

In dieser Langzeitstudie wurden während 5 Jahren 40 Patienten mit oralem Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3), 40 Patienten mit oralem Natriumchlorid (NaCl) und 40 Patienten mit Placebo behandelt. Eingeschlossen wurden Patienten mit hypertensiver Nephropathie (mittlere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) 75 ml/min).

Als primärer Endpunkt wurde der GFR-Abfall basierend auf den Plasmakonzentrationen von Creatinin (crGFR) und Cystatin C (cysGFR) gemessen.

Es wurde beobachtet, dass die Abnahme der Nierenfunktion unter NaHCO_3 signifikant niedriger war im Vergleich zu NaCl und Placebo. Die Abnahme der crGFR in der NaHCO_3 -Gruppe (-1.47 ± 0.19 ml/min/Jahr) war signifikant tiefer als in der Placebo-Gruppe (-2.13 ± 0.19 ml/min/Jahr; $p=0.014$) und als in der NaCl -Gruppe (-2.05 ± 0.19 ml/min/Jahr; $p=0.029$). Die Abnahme der cysGFR in der NaHCO_3 -Gruppe (-1.34 ± 0.20 ml/min/Jahr) war signifikant tiefer als in der Placebo-Gruppe (-2.37 ± 0.20 ml/min/Jahr; $p=0.0003$) und als in der NaCl -Gruppe (-2.19 ± 0.20 ml/min/Jahr; $p=0.003$).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen/

Es wird die Packungsgrösse von 100 magensaftresistenten Weichkapseln mit der Dosisstärke 500 mg angeboten. Vorgesehen sind Tagesdosen von 2 bis 4.5 g. Demnach reicht eine Packung zur Behandlung von 11 bis 25 Tagen aus.

Medizinischer Bedarf

Die Gabe von oralem Natriumhydrogencarbonat stellt eine Standardtherapie der metabolischen Azidose dar. Es besteht somit ein Bedarf für ein Arzneimittel mit Natriumhydrogencarbonat in der SL.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung.
- ohne therapeutischen Quervergleich.
- ohne Innovationszuschlag.

- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 6. August 2019, mit Preisen aus Österreich und Deutschland und Wechselkursen zu Fr. 1.13/EUR, Fr. 1.29/GBP, Fr. 0.1521/DKK und Fr. 0.1087/SEK. Daraus resultiert folgender durchschnittlicher Preis:

100 Kapseln, 500 mg	Fr. 22.07
---------------------	-----------

- zu Preisen von:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
100 Kapseln, 500 mg	Fr. 22.07	Fr. 41.75