

IQWiG-Berichte – Nr. 266

**Sucroferric Oxyhydroxid –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-37
Version: 1.0
Stand: 22.12.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sucroferric Oxyhydroxid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.10.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-37

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Carmen Bartel
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Andreas Gerber-Grote
- Wolfram Groß
- Ulrike Lampert
- Anja Schwalm
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Sucroferric Oxyhydroxid, Nierenversagen– chronisches, Nutzenbewertung

Keywords: Sucroferric Oxyhydroxide, Kidney Failure– Chronic, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Informationsbeschaffung	9
2.3.2 Beschreibung der Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	21
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	22
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	22
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)	22
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	22
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	23
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	24
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	24
2.7.2.3.2 Studienpool	25
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	26
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	27
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	27

2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	27
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	27
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	28
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	28
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	28
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	28
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	28
3	Kosten der Therapie	29
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3A, Abschnitt 3.2).....	29
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	29
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	29
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten	31
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3A, Abschnitt 3.3).....	31
3.2.1	Behandlungsdauer	32
3.2.2	Verbrauch	32
3.2.3	Kosten.....	32
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	33
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	34
3.2.6	Versorgungsanteile	36
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	36
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	37
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	37
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4) ..	37
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	38
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	38

5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	39
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41
6	Literatur	44
Anhang A	46

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxid.....	4
Tabelle 3: Sucroferric Oxyhydroxid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens....	8
Tabelle 4: zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxid.....	9
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxid vs. Sevelamer	11
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxid vs. Sevelamer	14
Tabelle 7: Sucroferric Oxyhydroxid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..	21
Tabelle 8: Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient nach Neuberechnung	35
Tabelle 9: Sucroferric Oxyhydroxid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens..	38
Tabelle 10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	40

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studiendesign der Studie PA-CL-05A/05B	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CKD	chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HD	Hämodialyse
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD	Peritonealdialyse
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RSA	Risikostrukturausgleich
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch

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 Sucroferric Oxyhydroxid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2014 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 die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. 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 4A 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 4A) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, 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 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<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	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen 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 Sucroferric Oxyhydroxid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid im Vergleich zu Sevelamer als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), die sich einer Hämodialyse (HD) oder Peritonealdialyse (PD) unterziehen.

Dabei sollte Sucroferric Oxyhydroxid im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen. Dazu zählen die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzिमimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.

Der G-BA unterscheidet bei Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Patienten mit und ohne Kontraindikation gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern. Der pU folgt dem G-BA. Tabelle 2 stellt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die Wahl des pU dar.

Tabelle 2: zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse	kalziumhaltige Phosphatbinder ^b (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat
Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie)	Sevelamer oder Lanthankarbonat
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingegangen.

Ergebnisse

Aus seiner Informationsbeschaffung identifizierte der pU 2 offene, randomisierte, kontrollierte multizentrische Studien im relevanten Anwendungsgebiet (Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B).

In der Studie PA-CL-03A wurde Sucroferric Oxyhydroxid in 5 fixen Dosierungen (N = 128) mit Sevelamerhydrochlorid in der fixen Dosierung von 4,8 g/Tag (N = 26) verglichen. Für die vorliegende Bewertung wäre die Interventionsgruppe von Sucroferric Oxyhydroxid in der Dosierung von 7,5 g/Tag potenziell relevant (N = 25). Die Behandlungsphase betrug 6 Wochen.

Die Studie PA-CL-05A/05B bestand aus den 2 Teilstudien PA-CL-05A und PA-CL-05B. Die Patienten wurden in PA-CL-05A zu Sucroferric Oxyhydroxid, Startdosis von 5 g/Tag (N = 710) und zu Sevelamerkarbonat, Startdosis von 4,8 g/Tag (N = 349) randomisiert. Eine patientenindividuelle Dosisanpassung abhängig vom Serumphosphatspiegel war für beide Studienarme in den ersten 8 Wochen vorgesehen. Danach erhielten die Patienten zwar eine Erhaltungsdosis, aber Dosisanpassungen waren jeweils aus Gründen der Verträglichkeit und Wirksamkeit möglich. Die Behandlungsdauer für den Vergleich von Sucroferric Oxyhydroxid mit Sevelamerkarbonat der Teilstudie PA-CL-05A betrug 24 Wochen, danach konnten die Patienten in PA-CL-05B wechseln und führten ihre in PA-CL-05A zugeteilte Behandlung für weitere 28 Wochen fort (n = 391 bzw. n = 268). Die Teilstudie PA-CL-05A enthielt nach 24 Wochen eine eingebettete 3-wöchige RCT, an der 99 Patienten aus dem Sucroferric-Oxyhydroxid-Arm teilnahmen, um die Therapie mit der jeweiligen Erhaltungsdosis mit einer niedrigeren Dosis von Sucroferric Oxyhydroxid zu vergleichen. Die Patienten, die hier die Erhaltungsdosis erhalten hatten, konnten danach ebenfalls in die PA-CL-05B wechseln.

Die Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Nicht zulassungskonforme Verabreichung der Wirkstoffe in der Studie PA-CL-03A

Überdosierung von Sevelamerhydrochlorid

Gemäß Fachinformation hängt die Startdosis von Sevelamerhydrochlorid vom Serumphosphatspiegel des Patienten ab. Wenn der Serumphosphatspiegel zwischen 1,76 mmol/l und 2,42 mmol/l liegt, beträgt die zugelassene Startdosis 2,4 g/Tag Sevelamerhydrochlorid. Liegt der Serumphosphatspiegel über 2,42 mmol/l, dann soll die Therapie laut Zulassung mit 4,8 g/Tag begonnen werden.

In der Studie PA-CL-03A wurde die Startdosis von Sevelamerhydrochlorid für alle Patienten mit 4,8 g/Tag festgesetzt. Diese würde der Zulassung entsprechen, wenn alle Patienten zu Studienbeginn einen Serumphosphatspiegel von über 2,42 mmol/l aufweisen würden. Aus den Angaben im Dossier lässt sich ableiten, dass ungefähr 64 % (eigene Berechnung) der Patienten im Sevelamer-Arm überdosiert behandelt wurden.

Fehlende Titration von Sucroferric Oxyhydroxid und von Sevelamerhydrochlorid

Gemäß der jeweiligen Zulassung soll die Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxid und Sevelamerhydrochlorid patientenindividuell abhängig vom Serumphosphat Spiegel des Patienten angepasst werden (Titration). Eine Titration war in der Studie PA-CL-03A generell nicht erlaubt. Die Wirkstoffe wurden in der 6-wöchigen Behandlungsphase jeweils in fixer Dosierung verabreicht.

Die fehlende Titration verstärkt das Problem der bereits genannten Überdosierung im Sevelamer-Arm, da die Patienten auch zeitnah zu Studienbeginn keine Möglichkeit erhielten, ihre Dosierung zu reduzieren. Darüber hinaus wurde die hohe Dosierung aufrechterhalten, obwohl der Serumphosphat Spiegel im Verlauf der Studie im Mittel weiter absank.

Multipler Therapieansatzes nicht umgesetzt bzw. sehr restriktiv gehandhabt

Sucroferric Oxyhydroxid soll im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, wozu die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalziummimetika zählen. Dieser Therapieansatz wurde in der Studie PA-CL-03A nicht durchgängig sichergestellt.

*Nicht zulassungskonforme Verabreichung der Wirkstoffe der Studie PA-CL-05A/B**Unterdosierung von Sucroferric Oxyhydroxid und Überdosierung von Sevelamerkarbonat*

Die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxid soll gemäß Zulassung in einer Startdosis von 1500 mg Eisen beginnen und dann in 2- bis 4-Wochen-Schritten abhängig vom Serumphosphat Spiegel patientenindividuell titriert werden (1500 mg Eisen entsprechen 7,5 g/Tag Sucroferric Oxyhydroxid). Die Startdosis von Sevelamerkarbonat hängt gemäß Fachinformation vom Serumphosphat Spiegel des Patienten ab. Wenn der Serumphosphat Spiegel zwischen 1,78 mmol/l und 2,42 mmol/l liegt, soll der Patient 2,4 g/Tag Sevelamerkarbonat als Startdosis erhalten. Liegt der Serumphosphat Spiegel über 2,42 mmol/l, dann soll die Therapie mit 4,8 g/Tag Sevelamerkarbonat begonnen werden. Auch hier schließt sich dann eine patientenindividuelle Titration an.

Beide Wirkstoffe wurden in der Studie PA-CL-05A/B nicht gemäß entsprechender Zulassung eingesetzt. So lag die Startdosis von Sucroferric Oxyhydroxid in der Studie mit 1000 mg Eisen für alle Patienten unter der zugelassenen Startdosis. Die Startdosis von Sevelamerkarbonat wurde für alle Patienten unabhängig von ihrem Serumphosphat Spiegel mit 4,8 g/Tag festgesetzt. Aus den Angaben im Dossier lässt sich ableiten, dass zu Studienbeginn für ungefähr 51 % (eigene Berechnung) der Patienten von einer Überdosierung im Sevelamerkarbonat-Arm auszugehen ist.

Möglicherweise könnten die Studien trotz von der Zulassung abweichenden Startdosierungen für eine Nutzenbewertung geeignet sein, wenn zumindest zeitnah zu Behandlungsbeginn die Dosis der Patienten auf eine der zugelassenen Startdosis entsprechenden Dosis titriert worden wären. Dies war allerdings in beiden Studienarmen nicht der Fall.

Teilpopulation Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder

Der pU stellt für seine Nutzenbewertung die Ergebnisse der gesamten Studienpopulationen der Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B dar. Darüber hinaus präsentiert er die Ergebnisse einer Teilpopulation, die Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder umfasst (n = 776) (im Dossier als „Teilpopulation A2“ benannt).

Das Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar. Da der pU Sevelamer als zweckmäßige Vergleichstherapie auswählt, ist eine Unterscheidung in Teilpopulationen nach Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder nicht nötig, weil sowohl für die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxid als auch mit Sevelamer eine solche Kontraindikation nicht relevant ist. Daher ist es adäquat und ausreichend, dass der pU die Gesamtpopulation ohne Unterteilung in Teilpopulationen mit und ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder betrachtet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sucroferric Oxyhydroxid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das Ergebnis weicht von dem Ergebnis des pU ab. Der pU leitet für die Gesamtpopulation einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für die Teilpopulation mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid ab.

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

Tabelle 3: Sucroferric Oxyhydroxid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse unterziehen Sucroferric Oxyhydroxid sollte im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, dazu zählen die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzिमimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kalziumhaltige Phosphatbinder^b (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat ▪ bei Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder^b laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid im Vergleich zu Sevelamer als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen.

Dabei sollte Sucroferric Oxyhydroxid im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen. Dazu zählen die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzिमimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.

Der G-BA unterscheidet bei Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Patienten mit und ohne Kontraindikation gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern. Der pU folgt dem G-BA. Tabelle 4 stellt die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die Wahl des pU dar.

Tabelle 4: zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse	kalziumhaltige Phosphatbinder ^b (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat
Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie)	Sevelamer oder Lanthankarbonat
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingegangen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sucroferric Oxyhydroxid (bis zum 29.07.2014 abgeschlossene Studien)

- bibliografische Literaturrecherche zu Sucroferric Oxyhydroxid (letzte Suche am 25.07.2014)
- Suche in Studienregistern zu Sucroferric Oxyhydroxid (letzte Suche am 05.08.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Literaturrecherche zu Sucroferric Oxyhydroxid (letzte Suche am 20.10.2014)
- Suche in Studienregistern zu Sucroferric Oxyhydroxid (letzte Suche am 20.10.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine über den Studienpool des pU hinausgehende Studie identifiziert.

Aus seiner Informationsbeschaffung identifizierte der pU 2 Studien im relevanten Anwendungsgebiet. Diese Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies ist dadurch begründet, dass Sucroferric Oxyhydroxid und Sevelamer in beiden Studien nicht zulassungskonform verabreicht wurden. In Abschnitt 2.3.2 werden die Studien beschrieben und die Ausschlussgründe ausführlich erläutert.

2.3.2 Beschreibung der Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studien- und Interventionscharakteristika der Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxid vs. Sevelamer

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PA-CL-03A	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit CKD mit Hyperphosphatämie unter Hämodialyse und Serumphosphatspiegel $\geq 1,78$ mmol/l	Sucroferric Oxyhydroxid: Gesamt (N = 128) Gruppe 1: 1,25 g/Tag (N = 26) Gruppe 2: 5,0 g/Tag (N = 26) Gruppe 3: 7,5 g/Tag ^b (N = 25) Gruppe 4: 10,0 g/Tag (N = 27) Gruppe 5: 12,5 g/Tag (N = 24) Sevelamerhydrochlorid: 4,8 g/Tag (N = 26)	Screeningphase: bis zu 1 Woche Auswaschphase: 2 Wochen Behandlungsphase: 6 Wochen Nachbeobachtungsphase: 2 Wochen	60 Zentren in Bulgarien, Deutschland, Kroatien, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz, Tschechien, USA 01/2009–10/2009	primär: Änderung des Serumphosphatspiegels vom Ausgangswert zum Behandlungsende sekundär: Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxid vs. Sevelamer (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PA-CL-05A/05B	RCT, offen, parallel	PA-CL-05A/05B Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit CKD und Hyperphosphatämie unter Hämo- oder Peritonealdialyse		Screeningphase: 3 Wochen Auswaschphase: 2 bis 4 Wochen	174 Zentren in Belgien, Deutschland, Großbritannien, Kroatien, Lettland, Litauen, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Südafrika, Tschechien, Ukraine, USA 03/2011–10/2012	primär: Änderungen des Serumphosphatspiegels von Woche 24 bis 27 sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität; Nebenwirkungen
		PA-CL-05A Behandlungsphase 1: Serumphosphatspiegel ≥ 1,94 mmol/l (in der Auswaschphase)	PA-CL-05A Behandlungsphase 1 (bis Woche 24): ▪ Sucroferric Oxyhydroxid 5,0–15,0 g/Tag (N = 710) ▪ Sevelamerkarbonat 2,4–14,4 g/Tag (N = 349)	PA-CL-05A Behandlungsphase 1: 24 Wochen, davon Titrationsphase: 8 Wochen Erhaltungsphase: 16 Wochen		
		PA-CL-05A Behandlungsphase 2: Serumphosphatspiegel < 1.78 mmol/l in Woche 20 und Hämodialyse	PA-CL-05A Behandlungsphase 2 (Woche 24 bis 27): re-randomisiert aus Sucroferric-Oxyhydroxid-Arm (N = 99) ▪ Erhaltungsdosis (N = 50) ▪ niedrige Dosis: 1,25 g/Tag (N = 49)	PA-CL-05A Behandlungsphase 2: Behandlungsphase: 3 Wochen		
				Patienten, die Studienteilnahme nach PA-CL-05A beendeten: Nachbeobachtungsphase: 14 Tage		

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxid vs. Sevelamer (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PA-CL-05A/05B (Fortsetzung)		Weitere Kriterien für den Einschluss in PA-CL-05B: <ul style="list-style-type: none"> ▪ alle Patienten, die PA-CL-05A beendet hatten, außer Patienten, die in Behandlungsphase 2 1,25 g/Tag Sucroferric Oxyhydroxid erhalten hatten ▪ Patienten, die nicht an Behandlungsphase 2 in PA-CL-05A teilnahmen, konnten nach Behandlungsphase 1 von PA-CL-05A direkt in PA-CL-05B teilnehmen; ▪ Serumkalziumspiegel in Woche 20 (PA-CL-05A, Behandlungsphase 1) bzw. Woche 26 (PA-CL-05A Behandlungsphase 2) $\leq 2,75$ mmol/l 	PA-CL-05B <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sucroferric Oxyhydroxid (n = 391) 5,0–15,0 g/Tag ▪ Sevelamerkarbonat (n = 268) 2,4–14,4 g/Tag 	PA-CL-05B Behandlungsphase: 28 Wochen Nachbeobachtungsphase: 14 Tage		
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: zulassungskonforme Startdosis CKD: chronic kidney disease; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sucroferric Oxyhydroxid vs. Sevelamer

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
PA-CL-03A	Sucroferric Oxyhydroxid Fixe Dosierung: Gruppe 3: 7,5 g/Tag, oral Titration nicht erlaubt	Sevelamerhydrochlorid Fixe Dosierung: 4,8 g/Tag, oral Titration nicht erlaubt	Verbotene Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ aluminium- und magnesiumhaltige Antazida ▪ orale Eisenpräparate ▪ Phosphatbinder außer Studienmedikation ▪ Medikamente, die einen direkten Einfluss auf den Serumphosphat Spiegel haben (z. B. Vitamin D, Vitamin-D-Analoga), waren nur bei Vorbehandlung mit stabiler Dosis ≥ 1 Monat vor Screening zur weiteren Einnahme erlaubt, die Dosis musste während der Studie konstant bleiben ▪ Antibiotika, Antiarrhythmika und Antiepileptika
PA-CL-05A/05B	PA-CL-05A Behandlungsphase 1 (Woche 1 bis 24): Sucroferric Oxyhydroxid 5,0–15,0 g/Tag, oral Startdosis: 5 g/Tag, oral Titration bis Woche 8 danach Erhaltungsdosis (Dosisanpassung wegen Wirksamkeit, und Verträglichkeit möglich)	Sevelamerkarbonat, 2,4–14,4 g/Tag, oral Startdosis: 4,8 g/Tag, oral Titration bis Woche 8 danach Erhaltungsdosis (Dosisanpassung wegen Wirksamkeit, und Verträglichkeit möglich)	Verbotene Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ aluminium-, magnesium- und kalziumhaltige Antazida ▪ Phosphatbinder außer Studienmedikation ▪ Orale Eisenpräparate und die Eisenaufnahme fördernde Substanzen Erlaubte Begleitmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einnahme von Vitamin D, Vitamin-D-Metaboliten, Kalzimetika und die diätetische Phosphatrestriktion sollte, soweit wie möglich, während der Studie gleich bleiben; Änderungen aus Verträglichkeits- und Sicherheitsgründen waren jederzeit möglich
	PA-CL-05A Behandlungsphase 2 (Woche 24 bis 27): Sucroferric Oxyhydroxid bisherige Erhaltungsdosis (aus Erhaltungsphase in PA-CL-05A), oral keine Möglichkeit der Dosisanpassung	Sucroferric Oxyhydroxid niedrige Dosis: 1,25 g/Tag, oral keine Möglichkeit der Dosisanpassung	
	PA-CL-05B: Fortsetzung der Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxid entsprechend PA-CL-05A	Fortsetzung der Behandlung mit Sevelamerkarbonat entsprechend der Behandlungsphase 1 in PA-CL-05A	
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs. versus			

Studie PA-CL-03A

Bei der Studie PA-CL-03A handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte multizentrische 6-armige Phase-II-Studie. Verglichen wurde Sucroferric Oxyhydroxid in 5 fixen Dosierungen mit Sevelamerhydrochlorid in der fixen Dosierung von 4,8 g/Tag.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse und mit einem Serumphosphat Spiegel von mindestens 1,78 mmol/l eingeschlossen. Die Patienten mussten mindestens 1 Monat vor dem Screening eine stabile Phosphatbinderdosis erhalten haben.

Insgesamt wurden 128 Patienten den 5 Interventionsgruppen (Sucroferric Oxyhydroxid) und 26 Patienten der Kontrollgruppe (Sevelamerhydrochlorid) randomisiert zugeteilt. Für die vorliegende Bewertung ist die Interventionsgruppe von Sucroferric Oxyhydroxid in der Dosierung von 7,5 g/Tag potenziell relevant.

Die Patienten nahmen den jeweiligen Wirkstoff jeweils mit den Mahlzeiten ein. Die Wirkstoffe wurden gemäß Zulassung zerkaut (Sucroferric Oxyhydroxid) bzw. unzerkaut (Sevelamerhydrochlorid) geschluckt. Sofern die Patienten Vitamin D oder seine Analoga oder Kalziummimetika erhielten, durften sie diese auch in der Studie einnehmen, mussten aber seit mindestens 1 Monat auf eine konstante Dosis eingestellt sein und durften diese während der Studie nicht ändern.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung des Serumphosphat Spiegels.

Die Behandlungsdauer betrug 6 Wochen, die Nachbeobachtungsdauer 2 Wochen.

Die Studie PA-CL-03A ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da Sevelamerhydrochlorid für einen bedeutsamen Anteil der Patienten überdosiert war und beide Wirkstoffe nicht gemäß Zulassung titriert werden konnten. Darüber hinaus wurde der multiple Therapieansatz, in den Sucroferric Oxyhydroxid eingebettet sein sollte, nicht bzw. nur sehr restriktiv umgesetzt.

Nicht zulassungskonforme Verabreichung der Wirkstoffe***Überdosierung von Sevelamerhydrochlorid***

Gemäß Fachinformation [3] hängt die Startdosis von Sevelamerhydrochlorid vom Serumphosphat Spiegel des Patienten ab. Wenn der Serumphosphat Spiegel zwischen 1,76 mmol/l und 2,42 mmol/l liegt, beträgt die zugelassene Startdosis 2,4 g/Tag Sevelamerhydrochlorid. Liegt der Serumphosphat Spiegel über 2,42 mmol/l, dann soll die Therapie laut Zulassung mit 4,8 g/Tag begonnen werden.

In der Studie PA-CL-03A wurde die Startdosis von Sevelamerhydrochlorid für alle Patienten mit 4,8 g/Tag festgesetzt. Diese würde der Zulassung entsprechen, wenn alle Patienten zu Studienbeginn einen Serumphosphat Spiegel von über 2,42 mmol/l aufweisen würden. Aus

Tabelle 4-54 in Modul 4A sind die Angaben zu den geschätzten Mittelwerten und Standardabweichungen zum Serumphosphatspiegel der verschiedenen Therapiearme und Studien angegeben. Unter Annahme einer Normalverteilung des Serumphosphatspiegels lässt sich der Anteil an Patienten mit einem Serumphosphatspiegel $< 2,42$ mmol/l über die dazugehörige Verteilungsfunktion schätzen. Zu Studienbeginn zeigt sich für die Patienten des Sevelamer-Arms der Studie PA-CL-03A ein mittlerer Serumphosphatspiegel (Standardabweichung [SD]) von 2,24 (0,52) mmol/l. Hieraus lässt sich ableiten, dass ungefähr 64 % (eigene Berechnung) der Patienten im Sevelamer-Arm überdosiert behandelt wurden.

Der pU äußert sich in Modul 4A nicht dazu, dass mehr als die Hälfte der Patienten im Sevelamer-Arm überdosiert behandelt wurden. In den Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien für seine Nutzenbewertung legt der pU nicht fest, dass die Kontrollintervention gemäß Zulassung einzusetzen ist (siehe auch Abschnitt 2.7.2.1). Das Problem der Überdosierung wird durch die fehlende Titrationsmöglichkeit in der Studie verstärkt (siehe nachfolgende Beschreibung).

Fehlende Titration von Sucroferric Oxyhydroxid und von Sevelamerhydrochlorid

Gemäß der jeweiligen Zulassung [3,4] soll die Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxid und Sevelamerhydrochlorid patientenindividuell abhängig vom Serumphosphatspiegel des Patienten angepasst werden (Titration). Eine Titration war in der Studie PA-CL-03A generell nicht erlaubt. Die Wirkstoffe wurden in der 6-wöchigen Behandlungsphase jeweils in fixer Dosierung verabreicht.

Der pU problematisiert zwar die fehlende Titration in der Studie PA-CL-03A, allerdings begegnet er dem Problem, indem er keine Meta-Analysen durchführt, da im Gegensatz zur Studie PA-CL-03A in der Studie PA-CL-05A/05B titriert werden konnte (siehe Dossier, Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.3). Darüber hinaus geht der pU wegen der „nicht zulassungskonformen fixen Dosierungen“ von einer geringeren Aussagekraft der Studie aus (siehe Dossier, Modul 4A, Abschnitt 4.4.2).

Dem pU wird nicht gefolgt, die Studie PA-CL-03A trotz fehlender Titration in die Nutzenbewertung einzuschließen. Wie oben bereits beschrieben, verstärkt die fehlende Titration das Problem der bereits genannten Überdosierung im Sevelamer-Arm, da die Patienten auch zeitnah zu Studienbeginn keine Möglichkeit erhielten, ihre Dosierung zu reduzieren. Darüber hinaus wurde die hohe Dosierung aufrechterhalten, obwohl der Serumphosphatspiegel der Patienten im Verlauf der Studie im Mittel weiter absank.

Multipler Therapieansatzes nicht umgesetzt bzw. sehr restriktiv gehandhabt

Sucroferric Oxyhydroxid soll im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, wozu die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ oder einem seiner Analoga oder Kalzimumimetika zählen. In der Studie PA-CL-03A war es nicht allen Patienten erlaubt solche Medikamente einzunehmen. Nur Patienten, die bereits 1 Monat vor dem Screening für die Studie PA-CL-03A konstante Dosen von Vitamin D, Vitamin-D-

Analoga und/ oder Kalziummimetika erhielten, durften diese im Studienverlauf beibehalten, dann aber während der Studie nicht patientenindividuell anpassen. Patienten, die oben genannte Medikamente zu Beginn der Studie noch nicht erhielten, war es nicht erlaubt, während der Studie mit deren Einnahme zu beginnen. Beide Studienarme zusammengenommen, erhielten insgesamt weniger als die Hälfte der Patienten solche Medikamente als Begleittherapie. Es bleibt unklar, ob die anderen Patienten eine solche Begleittherapie benötigt hätten.

Studie PA-CL-05A/05B

Bei der Studie PA-CL-05A/05B handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie. Verglichen wurde Sucroferric Oxyhydroxid mit Sevelamerkarbonat. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämo- oder Peritonealdialyse und mit einem Serumphosphatspiegel von mindestens 1,94 mmol/l eingeschlossen.

Die Studie PA-CL-05A/05B besteht aus 2 Teilstudien, PA-CL-05A und PA-CL-05B. Die Teilstudie PA-CL-05A besteht aus 2 Phasen, „Stage 1“ und „Stage 2“ (nachfolgend als Behandlungsphase 1 und 2 benannt). Für die Behandlungsphase 1 wurden insgesamt 710 Patienten zu Sucroferric Oxyhydroxid und 349 Patienten zu Sevelamerkarbonat randomisiert. Nach 24 Wochen wurde die 3-wöchige Behandlungsphase 2 bis Woche 27 eingebettet. Es wurden systematisch die ersten 100 Patienten aus dem Sucroferric-Oxyhydroxid-Arm, die sich einer Hämodialyse unterzogen und einen Serumphosphatspiegel von $< 1,78$ mmol/l in Woche 20 erreichten, ausgewählt und 99 erneut randomisiert (Gruppe 1: Sucroferric Oxyhydroxid als Erhaltungsdosis; Gruppe 2: Sucroferric Oxyhydroxid 1,25 g/Tag). Alle anderen Patienten der Behandlungsphase 1 wurden nach Ende der Studie PA-CL-05A gemäß ihrer Zuteilung weiterbehandelt. Die Extensionsstudie PA-CL-05B wurde bis Woche 52 fortgeführt. Hier konnten alle Patienten teilnehmen, die die Studie PA-CL-05A beendet hatten und zu einem bestimmten Zeitpunkt (siehe Tabelle 5) einen Serumkalziumspiegel von $\leq 2,75$ mmol/l aufwiesen. Patienten, die in der Behandlungsphase 2 Sucroferric Oxyhydroxid in der Dosis 1,25 g/Tag erhalten hatten (N = 49), konnten nicht in PA-CL-05B teilnehmen. An PA-CL-05B nahmen noch 62,2 % der randomisierten Patienten teil (n = 391 im Sucroferric-Oxyhydroxid-Arm, n = 268 im Sevelamerkarbonat-Arm). Eine detaillierte Darstellung des Studiendesigns der Studie PA-CL-05A/05B ist in Abbildung 1 in Anhang A dargestellt. (Zur potenziell für eine Nutzenbewertung relevanten Studiendauer siehe Abschnitt 2.7.2.3.2.)

Die in der Behandlungsphase 1 (PA-CL-05A) zu Sucroferric Oxyhydroxid zugeteilten Patienten erhielten alle eine Startdosis von 5 g/Tag (was 1000 mg Eisen entspricht). Die Patienten im Sevelamer-Arm erhielten alle eine Startdosis von 4,8 g/Tag. Eine patientenindividuelle Dosisanpassung abhängig vom Serumphosphatspiegel war für beide Studienarme in den ersten 8 Wochen vorgesehen. Danach erhielten die Patienten zwar eine Erhaltungsdosis, aber Dosisanpassungen waren jeweils aus Gründen der Verträglichkeit und Wirksamkeit möglich. Die Patienten nahmen den Wirkstoff jeweils mit den Mahlzeiten ein

(Sucroferric Oxyhydroxid als Kautablette; Sevelamerkarbonat wurde unzerkaut geschluckt). Vitamin D, seine Analoga oder Kalzimetika sollten während der Studie, sofern möglich, in konstanter Dosierung verabreicht werden. Dosisänderungen dieser Begleitmedikation waren aus Gründen der Sicherheit oder der Verträglichkeit möglich. In PA-CL-05B setzten die Patienten ihre Behandlung aus PA-CL-05A fort.

Die Studie PA-CL-05A/05B ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sowohl Sucroferric Oxyhydroxid als auch Sevelamerkarbonat nicht gemäß Zulassung eingesetzt wurden.

Nicht zulassungskonforme Verabreichung der Wirkstoffe

Unterdosierung von Sucroferric Oxyhydroxid und Überdosierung von Sevelamerkarbonat

Die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxid soll gemäß Zulassung [4] in einer Startdosis von 1500 mg Eisen beginnen und dann in 2- bis 4-Wochen-Schritten abhängig vom Serumphosphatspiegel patientenindividuell titriert werden (1500 mg Eisen entsprechen 7,5 g/Tag Sucroferric Oxyhydroxid). Die Startdosis von Sevelamerkarbonat hängt gemäß Fachinformation [5] vom Serumphosphatspiegel des Patienten ab. Wenn der Serumphosphatspiegel zwischen 1,78 mmol/l und 2,42 mmol/l liegt, soll der Patient 2,4 g/Tag Sevelamerkarbonat als Startdosis erhalten. Liegt der Serumphosphatspiegel über 2,42 mmol/l, dann soll die Therapie mit 4,8 g/Tag Sevelamerkarbonat begonnen werden. Auch hier schließt sich dann eine patientenindividuelle Titration an.

Beide Wirkstoffe wurden nicht gemäß entsprechender Zulassung eingesetzt. So lag die Startdosis von Sucroferric Oxyhydroxid in der Studie PA-CL-05A/05B mit 1000 mg Eisen für alle Patienten unter der zugelassenen Startdosis. Die Startdosis von Sevelamerkarbonat wurde für alle Patienten unabhängig von ihrem Serumphosphatspiegel mit 4,8 g/Tag festgesetzt. Aus Tabelle 4-54 in Modul 4 sind die Angaben zu den geschätzten Mittelwerten und Standardabweichungen zum Serumphosphatspiegel der verschiedenen Therapiearme und Studien angegeben. Unter Annahme einer Normalverteilung des Serumphosphatspiegels lässt sich der Anteil an Patienten mit einem Serumphosphatspiegel $< 2,42$ mmol/l über die dazugehörige Verteilungsfunktion schätzen. Bei einem mittleren Serumphosphatspiegel (SD) von 2,41 (0,57) mmol/l (zu Studienbeginn) ist von einer Überdosierung des Wirkstoffs zu Studienbeginn ungefähr für 51 % (eigene Berechnung) der Patienten im Sevelamerkarbonat-Arm auszugehen.

Möglicherweise könnten die Studien trotz von der Zulassung abweichenden Startdosierungen für eine Nutzenbewertung geeignet sein, wenn zumindest zeitnah zu Behandlungsbeginn die Dosis der Patienten auf eine der zugelassenen Startdosis entsprechenden Dosis titriert worden wären. Dies war allerdings in beiden Studienarmen nicht der Fall. So erhielten nach 4 Wochen Studiendauer immer noch ungefähr 31 % der Patienten im Sucroferric-Oxyhydroxid-Arm 1000 mg Eisen [6]. In den ersten 28 Tagen der Studie erhielten nur ca. 7 % aller Patienten des Sevelamer-Arms im Rahmen der Titration eine der zugelassenen Startdosis entsprechende Dosis von 2,4 g/Tag Sevelamerkarbonat.

Teilpopulation Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder

Der pU stellt für seine Nutzenbewertung die Ergebnisse der gesamten Studienpopulationen der Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B dar. Darüber hinaus stellt er die Ergebnisse einer Teilpopulation dar, die Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder umfasst (vom pU im Dossier als „Teilpopulation A2“ benannt) (n = 776). Dabei orientiert er sich an der Dossierbewertung A13-15 Colestilan [7].

Das Vorgehen des pU ist nicht nachvollziehbar.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie stellt 3 gleichwertige Therapieoptionen zur Auswahl: kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat. Da für bestimmte Patienten eine Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder vorliegen kann, bildet der G-BA 2 Teilpopulationen: Patienten ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder können eine der 3 genannten Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten. Bei Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder kommen von den oben genannten Wirkstoffen nur Sevelamer oder Lanthankarbonat als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage. Da der pU Sevelamer auswählt, ist eine Unterscheidung in Teilpopulationen nicht nötig, weil sowohl für die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxid als auch mit Sevelamer eine Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder nicht relevant ist. Daher ist es nachvollziehbar, dass der pU die Gesamtpopulation ohne Unterteilung in Teilpopulationen mit und ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder betrachtet.

Aber auch, wenn dem Vorgehen des pU zur Betrachtung der Teilpopulationen gefolgt werden würde, ist dieses nicht adäquat durchgeführt. So hätte der pU zudem, wenn er Teilpopulationen betrachtet, in der Konsequenz beide Teilpopulationen betrachten müssen: mit und ohne Kontraindikation und nicht die Gesamtpopulation und dann noch einmal die Patienten mit Kontraindikation alleine. Der pU begründet darüber hinaus nicht, warum für den Vergleich von Sucroferric Oxyhydroxid mit Sevelamer die Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder ein potenzieller Effektmodifikator sein könnte. Er prüft auch nicht, ob Interaktionen bestehen.

Der pU beschreibt zwar, sich an der Dossierbewertung A13-15 zu orientieren, da dort aufgrund der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung zwischen den oben genannten Teilpopulationen unterschieden werden musste. Die Situation in der vorliegenden Dossierbewertung ist allerdings anders, da (Sucroferric Oxyhydroxid und) Sevelamer sowohl für Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder als auch für Patienten ohne eine solche Kontraindikation geeignet sind.

Zusammenfassung

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen keine geeigneten Daten vor. Dies ist für die Studie PA-CL-03A in der nicht zulassungskonformen Startdosierung für Sevelamerhydrochlorid und der fehlenden Möglichkeit einer Titration für beide Wirkstoffe begründet.

Darüber hinaus wurde der multiple Therapieansatz nicht umgesetzt bzw. sehr restriktiv gehandhabt. Für die Studie PA-CL-05A/05B liegt der Grund in der nicht zulassungskonformen Startdosierung von Sucroferric Oxyhydroxid und Sevelamerkarbonat.

Die vom pU betrachtete Teilpopulation von Patienten mit einer Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber Sevelamer nicht relevant. Beide Wirkstoffe sind sowohl für Patienten mit als auch für Patienten ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder geeignet. Darüber hinaus ist das methodische Vorgehen inadäquat: Es ist nicht ausreichend die Gesamtpopulation und 1 von 2 Teilpopulationen darzustellen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das Ergebnis weicht von dem Ergebnis des pU ab. Der pU leitet für die Gesamtpopulation einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für die Teilpopulation mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid ab.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Sucroferric Oxyhydroxid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse unterziehen Sucroferric Oxyhydroxid sollte im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, dazu zählen die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzिमimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kalziumhaltige Phosphatbinder^b (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat ▪ bei Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder^b laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Diese Bewertung weicht von der Bewertung des pU ab, der für die Gesamtpopulation einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für die Teilpopulation mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, weil die vom pU eingeschlossenen Studien aus den zuvor genannten Gründen zur Bestimmung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Wie in Abschnitt 2.3 ausführlich dargestellt, basiert das Dossier des pU auf 2 Studien, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet sind. Der pU hat somit in seinem Dossier keine relevanten Daten vorgelegt. Im Folgenden werden daher nur solche Abschnitte des Dossiers kommentiert, die für die Feststellung der Relevanz der vom pU eingeschlossenen Studien von Bedeutung sind. Auf eine ausführliche Kommentierung weiterer methodischer Aspekte des Dossiers sowie der Ergebnisse der vom pU in die Bewertung einbezogenen Studien wird verzichtet.

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

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

Das Anwendungsgebiet von Sucroferric Oxyhydroxid besteht in der Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), die sich einer Hämodialyse (HD) oder einer Peritonealdialyse (PD) unterziehen. Dabei sollte Sucroferric Oxyhydroxid im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen. Dazu zählen die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzिमimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden [4].

Der pU benennt kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder gemäß Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie), benennt der pU Sevelamer oder Lanthankarbonat als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU weist daraufhin, dass auch Phosphatbinder unter die Kategorie kalziumhaltige Phosphatbinder fallen, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten. Für seine Untersuchung wählt der pU Sevelamer.

Der pU folgt mit seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und seiner Wahl von Sevelamer der Festlegung des G-BA.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird entsprechend im Vergleich zu Sevelamer durchgeführt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei der Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse im Rahmen eines umfassenden therapeutischen Ansatzes an, der Kalziumergänzungsmittel, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder eines seiner Analoga oder Kalziummimetika umfassen kann, um die Entwicklung renaler Knochenkrankungen zu vermeiden. Die Bewertung sollte auf Basis von RCT im Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid oder Sevelamerkarbonat durchgeführt werden. Der pU nennt die aus seiner Sicht relevanten Endpunkte.

Der vom pU genannten Fragestellung und den von ihm genannten Kriterien für die Studienauswahl wird weitestgehend gefolgt. Hinsichtlich der Studiendauer nimmt der pU keine Einschränkung vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ebenfalls keine Einschränkung vorgenommen. Abweichungen vom pU zur vorliegenden Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Vergleichstherapie

Für den Komparator beschreibt der pU als Einschlusskriterium alle Auswahlmöglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie und beschränkt sich nicht auf seine zuvor getroffene Auswahl von Sevelamer, die er allerdings in der Formulierung seiner Fragestellung vornimmt. Zudem beschreibt der pU nicht, dass der Einsatz des Komparators dem deutschen Zulassungsstatus entsprechen muss.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber Sevelamer durchgeführt, es werden ausschließlich Studien eingeschlossen, die dem deutschen Zulassungsstatus entsprechen.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nennt der pU solche, die aus seiner Sicht relevant sind. Für einige dieser Endpunkte, ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine Prüfung der Patientenrelevanz einzelner Endpunkte wurde nicht vorgenommen, da keine geeignete Studie für die Nutzenbewertung vorlag.

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 4A (Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5) des Dossiers.

Der pU hat keine geeigneten Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daher 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

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für Sucroferric Oxyhydroxid 4 Studien, von denen 1 Studie (PA-CL-05A/05B) aus 2 Teilen (PA-CL-05A und PA-CL-05B) besteht. Für die Fragestellung erachtet der pU die beiden Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B als relevant. Es gibt kein Anzeichen dafür, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

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

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und Embase in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat für die Einschränkung der Suche auf den Studientyp in den Datenbanken keine validierten Studienfilter verwendet. Er hat aber z. B. in MEDLINE die Suche mit den Suchzeilen „*ti(random*) OR ab(random*)*“, „*ti(RCT*) OR ab(RCT*)*“ und „*clinical* AND trial**“ stark eingeschränkt (Modul 4, Anhang A-A1, S. 1272, Suchzeilen S20 bis S22).

Suche in Studienregistern

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

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU in ClinicalTrials.gov ergab 20 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 13. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf

der Suchoberfläche für den Zeitraum von 25.07.2014 (Suche des pU) bis 07.10.2014 (eigene Suche) keine neuen Treffer ergab.

Zusammenfassung

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

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Recherche überprüft.

Dabei wurden keine relevanten Studien zu Sucroferric Oxyhydroxid identifiziert.

Weitere Recherchen

Darüber hinaus hat der pU unter Abschnitt 4.5 des Moduls 4A „Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte“ weitere Recherchen dargelegt. Dort hat der pU zusätzlich, um relevante Studien zur Verwendung der Surrogatendpunkte Phosphat-, Kalzium- und PTH-Spiegel in der Nutzenbewertung zu identifizieren, eine Leitlinienrecherche und eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Informationsbeschaffung des pU ist zur Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet (zum Umgang mit Surrogatendpunkten siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid enthält die Studien PA-CL-03A (Sucroferric Oxyhydroxid versus [vs.] Sevelamerhydrochlorid) und PA-CL-05A/05B (Sucroferric Oxyhydroxid vs. Sevelamercarbonat). Beide Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

In der Studie PA-CL-03A wurde die Kontrollintervention (Sevelamerhydrochlorid) nicht zulassungsgemäß eingesetzt, da die Startdosis für einen bedeutsamen Anteil Patienten zu hoch war. Sowohl für Sucroferric Oxyhydroxid als auch für Sevelamerhydrochlorid fehlte eine patientenindividuelle, sich am Serumphosphat Spiegel ausrichtende Titration, die laut Zulassung vorgesehen ist. Darüber hinaus wurde der multiple Therapieansatz, in den Sucroferric Oxyhydroxid eingebettet sein sollte, nicht bzw. nur sehr restriktiv umgesetzt.

In der Studie PA-CL-05A/05B wurden sowohl Sucroferric Oxyhydroxid als auch Sevelamerkarbonat nicht zulassungsgemäß eingesetzt. Während die Startdosis von Sucroferric Oxyhydroxid für alle Patienten zu niedrig war, erhielten im Sevelamerkarbonat-Arm circa die Hälfte der Patienten eine zu hohe Startdosis. In beiden Gruppen führte auch die Titration der Behandlung nicht dazu, dass zeitnah zu Behandlungsbeginn ein bedeutender Anteil der Patienten eine der zugelassenen Startdosis entsprechende Dosierung erhielt.

Die detaillierte Darstellung der Studien und Begründungen für den Ausschluss der Studien aus der Nutzenbewertung sind Abschnitt 2.3.2 zu entnehmen.

Die Studiendauer der Studie PA-CL-05A/05B betrug 52 Wochen. Der pU zieht für seine Nutzenbewertung Auswertungen sowohl nach 24 Wochen als auch nach 52 Wochen heran.

Dem Vorgehen des pU sowohl die Auswertungen zu Woche 24 und 52 in die Nutzenbewertung heranzuziehen, wird nicht gefolgt. Die Auswertungen zu Woche 52 werden für eine potenzielle Nutzenbewertung (wenn die Studie PA-CL-05A/05B nicht aus anderen Gründen hätte ausgeschlossen werden müssen) als ungeeignet angesehen. Der Grund ist, dass die Ergebnisse nach 52 Wochen zu stark verzerrt sind, da ein hoher Anteil von Patienten die Studie nicht für 52 Wochen durchlaufen hat. So wurde ein Teil der Patienten aus dem Sucroferric-Oxyhydroxid-Arm systematisch ausgewählt, um für eine eingebettete 3-wöchige Studie neu randomisiert zu werden. Etwa die Hälfte der Patienten wurde danach von der Teilnahme am weiteren Studienverlauf bis Woche 52 ausgeschlossen. Außerdem beendete ein großer Teil von Patienten die Studie nach 24 Wochen. Insgesamt haben somit zum Ende von PA-CL-05B, also nach 52 Wochen, stark unterschiedliche Anteile an Patienten, 45,4 % (Sucroferric Oxyhydroxid) vs. 65,0 % (Sevelamerkarbonat), die Studie abgeschlossen (siehe Modul 4A, S. 1328). Bei prinzipieller Eignung der Studie PA-CL-05A/05B für die Bewertung des Zusatznutzens wären die Auswertungen zum Zeitpunkt von 24 Wochen herangezogen worden (Behandlungsphase 1, PA-CL-05A).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Angaben des pU werden deshalb nicht 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 randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid 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 Sucroferric Oxyhydroxid herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid herangezogen.

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 4A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossenen Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Eine Kommentierung seiner Ausführungen entfällt daher.

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 zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Daten vor. Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf die nicht geeigneten Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B.

Auf Basis der Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B leitet der pU für die Gesamtpopulation einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid ab. Für die von ihm benannte Teilpopulation der Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Diese Einschätzung des pU wird nicht geteilt (siehe Abschnitt 2.3.2).

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 randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid 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 und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid herangezogen.

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.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4A (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Da der pU in seiner Nutzenbewertung keine relevanten Studien zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid vorlegt, werden seine Angaben zur Verwendung von Surrogatendpunkten nicht kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische Nierenerkrankung ist vom pU nachvollziehbar dargestellt worden. Gemäß der Zulassung wird Sucroferric Oxyhydroxid angewendet zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse unterziehen [4].

Sucroferric Oxyhydroxid sollte im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen. Dazu zählen die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalziummimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden [4].

Die Zielpopulation bilden erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse unterziehen und deren Serumphosphat Spiegel der Kontrolle bedarf.

Im Weiteren differenziert der pU im Modul 3A gemäß den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch zwischen:

- Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation **nicht kontraindiziert** sind, und
- Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation **kontraindiziert** sind.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Sucroferric Oxyhydroxid den Phosphat Spiegel senkt, sich im Vergleich zu bisherigen Therapien nicht im Körper ansammelt und die Lebensqualität der Patienten durch eine reduzierte Tablettenlast positiv beeinflusst.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Ausgangspunkt für die Berechnungen ist die Prävalenz der erwachsenen Patienten, die sich dauerhaft einer Dialyse unterziehen (Hämo- und Peritonealdialyse).

Die Angaben zur Obergrenze der Patientenzahlen in den Gruppen wurden aus den Daten des Projekts „QuaSi-Niere“ aus dem Jahre 2006 berechnet. Im Rahmen dieses Registers wurden in den Jahren 2002 bis 2006 sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich Daten zur

Qualitätssicherung der chronischen Nierenersatztherapie erhoben. Die Rücklaufquote betrug 90 % [8].

Die Angaben zur Untergrenze der Patientenzahlen in den Gruppen entstammen dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (RSA) und wurden auf Basis des Durchschnitts der Daten der Morbiditätsgruppe HMG130 aus den Jahren 2011 bis 2013 ermittelt [9].

Bei der Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten geht der pU in folgenden Schritten vor:

Zunächst wurden die Kinder und Jugendlichen (bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres) von der Gesamtzahl der Personen abgezogen. Die Anzahl wurde für beide Datensätze („QuaSi-Niere“ und RSA) dem Projekt „QuaSi-Niere“ entnommen und entspricht laut pU einem Anteil von ca. 1 %.

Im nächsten Schritt werden die Daten des Projekts „QuaSi-Niere“ auf 100 % Rücklaufquote hochgerechnet und um den Anteil der nicht GKV-Versicherten (17 %) bereinigt. Da es sich beim RSA um eine Vollerhebung im Rahmen der GKV handelt, war dieser Zwischenschritt bei den RSA-Daten nicht notwendig.

Im Weiteren wurden die Daten aus den Jahren 2006 („QuaSi-Niere“) und 2011 bis 2013 (RSA) auf 2014 hochgerechnet. Grundlage war die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate von 3,99 % im Projekt „QuaSi-Niere“ in den Jahren 2002 bis 2006.

Anschließend wurde auf Grundlage der Studie Dialysis Outcomes and Patterns die Anzahl der Dialysepatienten mit medikamentöser Behandlung zur Einstellung des Phosphatspiegels (Patienten unter Phosphatbindertherapie) in Deutschland ermittelt. Es wurde jeweils der Anteil aus dem Jahr der Datenerhebung („QuaSi-Niere“ 2006: 85,4 %; RSA 2011 bis 2013: 82,2 %) zugrunde gelegt [10,11].

Laut pU ergibt sich für die Zielpopulation (erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse unterziehen und deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf) eine Spanne von 56 604 (Datengrundlage RSA) bis 71 496 (Datengrundlage „QuaSi-Niere“).

Zur Berechnung der Patienten ohne und mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder wurde auf Grundlage des G-BA-Beschlusses zu Colestilan [12] davon ausgegangen, dass 51 % der Patienten für eine Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet sind und 49 % der Patienten in der Zielpopulation eine Kontraindikation haben könnten.

Laut pU liegt die Anzahl der Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation nicht kontraindiziert sind, zwischen 28 868 (Datengrundlage RSA) und 36 463 (Datengrundlage „QuaSi-Niere“).

Die Anzahl der Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind, wird mit 27 736 (Datengrundlage RSA) und 35 033 (Datengrundlage „QuaSi-Niere“) angegeben.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten ist anhand der präsentierten Daten im Wesentlichen nachvollziehbar. Die Patientenzahlen liegen aber deutlich über bisherigen Abschätzungen in vergleichbaren Anwendungsgebieten [13].

Ein möglicher Grund kann die Projektion der Daten des Projekts „QuaSi-Niere“ aus dem Jahre 2006 auf 2014 unter Zugrundelegung einer konstanten jährlichen Änderungsrate von 3,99 % sein. Die Daten des RSA aus den Jahren 2011 bis 2013 zeigen dagegen ein Absinken der Anzahl der Dialysepatienten. Der pU führt dies auf Veränderungen in der Berichtsstruktur und der Rücklaufquote zurück und berücksichtigt diese Daten nicht weiter. Insgesamt erscheint daher eine konstante jährliche Steigerung der Anzahl der Patienten um 3,99 % nicht plausibel.

Es ist davon auszugehen, dass die vom pU angegebenen Zahlen in den Patientengruppen, insbesondere die Obergrenzen, eine Überschätzung darstellen. Die Untergrenzen sind trotz der zu hohen Steigerungsrate in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht auf Basis der Daten aus dem Projekt „QuaSi-Niere“ aus den Jahren 2002 bis 2006 davon aus, dass die Inzidenz wie auch Prävalenz zukünftig in Deutschland steigen werden. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar, wobei die Höhe der zugrunde gelegten jährlichen Steigerungsrate von 3,99 % nicht plausibel ist.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In dieser Dossierbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid auf Basis der vom pU vorgelegten Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5).

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

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapien wurden vom G-BA im Beratungsgespräch kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat festgelegt. Bei Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder kontraindiziert sind, wurden vom G-BA Sevelamer und Lanthankarbonat benannt. Unter

kalziumhaltige Phosphatbinder fallen auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten.

In Deutschland zugelassene kalziumhaltige Phosphatbinder sind Kalziumazetat, Kalziumkarbonat sowie die Kombination aus Kalziumazetat und Magnesiumkarbonat. Der pU macht lediglich Angaben zu den Kosten von Kalziumazetat. Es fehlen Angaben zu den Kosten von Kalziumkarbonat und der Kombination aus Kalziumazetat und Magnesiumkarbonat im Dossier.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer der Therapie mit Sucroferric Oxyhydroxid und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Angaben in der jeweiligen Fachinformation [3-5,14,15].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch von Sucroferric Oxyhydroxid, Lanthankarbonat und Kalziumazetat sind zum Teil nicht nachvollziehbar, da sie nicht den Dosierangaben in den jeweiligen Fachinformationen entsprechen.

Die Obergrenze des Verbrauchs von Sucroferric Oxyhydroxid wird vom pU mit einer Tagesdosis von 2000 mg angegeben. Gemäß der Zulassung beträgt die maximal empfohlene Tagesdosis jedoch 3000 mg [4].

Bei Lanthankarbonat wurde vom pU eine Tagesdosis von 1500 mg bis 3000 mg angegeben. Gemäß der Fachinformation kann die Tagesdosis zwischen 750 mg und 3750 mg angesetzt werden [15]. Diese Spanne wurde auch dem Beschluss des G-BA zu Colestilan zugrunde gelegt [13].

Kalziumazetat ist in verschiedenen Wirkstärken mit unterschiedlichen Dosierungen verfügbar. Die Obergrenze wurde vom pU mit 12 000 mg pro Tag angegeben. Aus den jeweiligen Fachinformationen geht diese Angabe nicht hervor [14,16,17]. Der Dosisbereich wird von 2850 mg (Calcet 475 mg) bis 7600 mg (Calciumacetat-Nefro 950 mg) angegeben [16,17]. Diese Spanne wurde auch dem Beschluss des G-BA zu Colestilan zugrunde gelegt [13].

Die Angaben zum Verbrauch von Sevelamer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der jeweiligen Fachinformation [3,5].

3.2.3 Kosten

Sucroferric Oxyhydroxid ist erstmals mit Stand vom 15.10.2014 in der Lauer-Taxe gelistet. Den Apothekenverkaufspreis von Sucroferric Oxyhydroxid stellt der pU korrekt mit 129,33 € (30 Kautabletten) und 366,01 € (90 Kautabletten) dar. Der Apothekenrabatt von 1,80 € sowie der Rabatt nach § 130a SGB V wurden berücksichtigt.

Die Kosten für Sevelamer und Lanthankarbonat werden korrekt entsprechend der Lauer-Taxe am 01.07.2014 bzw. 15.10.2014 angegeben.

Für die Berechnung der Kosten von Kalziumazetat wurde vom pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße gewählt. Es wurden die Kosten für Calciumacetat-Nefro 500 mg Filmtabletten in der Packungsgröße 200 Stück zugrunde gelegt. Wirtschaftlichere Packungsgrößen sind aber verfügbar, z. B. Calciumacetat-Nefro 950 mg in der Packungsgröße 200 Stück.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Phosphatbinder werden üblicherweise als Teil eines multiplen Therapieansatzes verabreicht, welcher Kalziumergänzungsmittel, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder eines seiner Analoga oder Kalzिमimetika umfassen kann.

Für beide Patientengruppen werden vom pU für Sucroferric Oxyhydroxid zusätzliche GKV-Kosten pro Patient und Jahr in Höhe von 3421,00 € für eine Begleittherapie mit Kalziumkarbonat und Calcitriol oder mit Kalziumkarbonat und Cinacalcet berechnet. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Sevelamer und Lanthankarbonat werden vom pU die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für eine Begleittherapie mit Kalziumkarbonat und Calcitriol mit 840,00 € angegeben. Für Kalziumazetat werden die Kosten für eine Begleittherapie mit Calcitriol mit 538,00 € beziffert.

Für die Berechnung der Kosten wurden vom pU durchschnittliche Angaben zum Verbrauch und nicht die Dosierungsspanne laut Fachinformation zugrunde gelegt. Insgesamt sind die Berechnungen der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen auf Basis der Angaben des pU nicht vollständig nachvollziehbar und wurden daher neu berechnet.

Bei beiden Patientengruppen muss die Begleitmedikation differenziert betrachtet werden, da nicht nur der Kalziumspiegel allein zur Therapiesteuerung herangezogen werden darf.

Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation nicht kontraindiziert sind, erhalten im Regelfall Kalziumergänzungsmittel und 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder eines seiner Analoga. Kalziumergänzungsmittel sind als nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V nicht erstattungsfähig. Davon ausgenommen sind Phosphatbinder zur Behandlung der Hyperphosphatämie [18,19]. Im § 12 Abs. 7 der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA heißt es weiterhin, dass nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, die begleitend zu einer medikamentösen Haupttherapie mit zugelassenen, im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung verordnungsfähigen Arzneimitteln eingesetzt werden (Begleitmedikation), verordnungsfähig sind, wenn das nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel in der Fachinformation des Hauptarzneimittels als Begleitmedikation zwingend vorgeschrieben ist [18,19].

Daher wird in dieser Bewertung davon ausgegangen, dass die Kalziumergänzungsmittel erstattungsfähig sind.

Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind, erhalten bei unkontrollierbarem sekundärem Hyperparathyreoidismus Cinacalcet, das aber möglichst nicht als Dauermedikation gegeben werden soll. Die weitere Kombination von Cinacalcet mit Phosphatbindern und / oder 1,25-Dihydroxyvitamin D3 ist patientenindividuell abzuwägen. Wenn bei Patienten mit Kontraindikationen gegen kalziumhaltige Phosphatbinder eine Hyperkalzämie vorliegt, wären Kalziumergänzungsmittel dann nicht zu verabreichen. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder eines seiner Analoga kommen aber zur Therapie der renalen Osteodystrophie zum Einsatz.

Aufgrund der patientenindividuellen Begleittherapie werden die Kosten für die einzelnen Arzneimittel getrennt ausgewiesen und nicht aufsummiert.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für beide Patientengruppen werden die Jahrestherapiekosten für Sucroferric Oxyhydroxid vom pU mit einer Spanne von 7613,00 € bis 9010,00 € angegeben. Aufgrund des zu niedrig angesetzten Verbrauchs, der nicht nachvollziehbaren Berechnungen der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und der patientenindividuellen Begleittherapie können sich sowohl niedrigere minimale als auch höhere maximale Jahrestherapiekosten ergeben. Auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien können sich sowohl niedrigere minimale als auch höhere maximale Jahrestherapiekosten ergeben.

Aufgrund der oben genannten Punkte wurden für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien sowohl die Arzneimittelkosten als auch die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unter Zugrundelegung der minimalen und maximalen Angaben zur Dosierung gemäß Fachinformation neu berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient nach Neuberechnung

Bezeichnung der Patientengruppe	Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient laut Institut in €	Arzneimittelkosten pro Patient laut Institut in €
Erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse unterziehen und deren Serumphosphat Spiegel der Kontrolle bedarf und bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation nicht kontraindiziert sind	Sucroferric Oxyhydroxid	Kalziumkarbonat ^a	241,41–804,72	4192,03–8384,05
		Calcitriol	295,26–590,57	
		Cinacalcet	2869,52–16 911,30	
	Sevelamer	Kalziumkarbonat	241,41–804,72	1664,40–8322,00
		Calcitriol	295,26–590,57	
	Lanthankarbonat	Kalziumkarbonat ^a	241,41–804,72	1116,16–5580,80
		Calcitriol	295,26–590,57	
	Kalziumazetat	Calcitriol	295,26–590,57	173,09–363,39
Erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse unterziehen und deren Serumphosphat Spiegel der Kontrolle bedarf und bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind	Sucroferric Oxyhydroxid	Kalziumkarbonat ^{ab}	241,41–804,72	4192,03–8384,05
		Calcitriol ^b	295,26–590,57	
		Cinacalcet ^b	2869,52–16 911,30	
	Sevelamer	Kalziumkarbonat ^{ab}	241,41–804,72	1664,40–8322,00
		Calcitriol ^b	295,26–590,57	
	Lanthankarbonat	Kalziumkarbonat ^{ab}	241,41–804,72	1116,16–5580,80
		Calcitriol ^b	295,26–590,57	

a: Kalziumergänzungsmittel sind gemäß § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V nicht erstattungsfähig. Gemäß der Regelungen in der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA (§ 12 Abs. 7 und Abschnitt F) wird davon ausgegangen, dass diese erstattungsfähig sind.

b: Bei Patienten mit Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder müssen eine renale Osteodystrophie und ein Hyperparathyreoidismus medikamentös behandelt werden. Die Therapie umfasst in der Regel 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder eines seiner Analoga. Ggf. können Kalziumergänzungsmittel oder Cinacalcet verabreicht werden.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht Angaben zu den Versorgungsanteilen für Patienten mit Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder. Für diese Patientengruppe geht der pU von einem Versorgungsanteil von 2 % im Jahr der Markteinführung 2014 aus. Insgesamt wird ein Anstieg des Versorgungsanteils von Sucroferric Oxyhydroxid auf 16,3 % bis zum Jahr 2017 erwartet.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebenen Obergrenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und in den beiden Teilpopulationen ohne und mit Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder stellt aufgrund der nicht nachvollziehbaren Hochrechnung der Daten auf 2014 eine Überschätzung dar. Die Untergrenzen der Patientenzahlen sind trotz der zu hohen zugrunde gelegten Steigerungsrate in ihrer Größenordnung plausibel.

Bei Zugrundelegung der Dosierungsangaben laut Fachinformation für die Berechnung der Arzneimittelkosten und für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie bei Berücksichtigung der patientenindividuellen Begleittherapie können sich für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sowohl niedrigere minimale als auch höhere maximale Jahrestherapiekosten ergeben.

Es fehlen Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien Kalziumkarbonat und zu den Kosten der Kombination aus Kalziumazetat und Magnesiumkarbonat.

Aufgrund der oben genannten Punkte wurden für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien sowohl die Arzneimittelkosten als auch die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unter Zugrundelegung der minimalen und maximalen Angaben zur Dosierung gemäß Fachinformation neu berechnet.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1 des Dossiers befinden sich allgemeine Angaben zum Wirkmechanismus von Sucroferric Oxyhydroxid und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Im Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den gültigen Zulassungsstatus von Sucroferric Oxyhydroxid [4] in Deutschland dar. Die Angaben sind ausreichend.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben im Dossier sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (z. B. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [4], Risk-Management-Plan) weitgehend vollständig. Der pU beschreibt nicht, dass es sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel handelt, die Maximaldosis laut Zulassung bei 3000 mg Eisen liegt und die Tabletten nicht als Ganzes geschluckt werden dürfen.

Da der European Public Assessment Report (EPAR) zu Sucroferric Oxyhydroxid keinen Annex IV enthält, wurden vom pU keine entsprechenden Angaben gemacht.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Sucroferric Oxyhydroxid wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) eingesetzt, die sich einer Hämodialyse (HD) oder einer Peritonealdialyse (PD) unterziehen.

Sucroferric Oxyhydroxid sollte im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, dazu zählen die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzिमimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden [4].

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Sucroferric Oxyhydroxid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse unterziehen Sucroferric Oxyhydroxid sollte im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, dazu zählen die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzिमimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kalziumhaltige Phosphatbinder^b (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat ▪ bei Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder^b laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat. 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Sucroferric Oxyhydroxid	Erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse unterziehen und deren Serumphosphat Spiegel der Kontrolle bedarf	56 604–71 496	Die vom pU angegebene Obergrenze der Zielpopulation stellt aufgrund der nicht nachvollziehbaren Hochrechnung der Daten auf das Jahr 2014 eine Überschätzung dar. Die vom pU angegebene Untergrenze der Zielpopulation ist trotz der zu hohen Steigerungsrate in ihrer Größenordnung plausibel.
	davon: Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder ^b laut Fachinformation nicht kontraindiziert sind	28 868–36 463	
	Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder ^b laut Fachinformation kontraindiziert sind	27 736–35 033	
<p>a: Angaben des pU b: Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Sucroferric Oxyhydroxid	Erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse unterziehen und deren Serumphosphat Spiegel der Kontrolle bedarf und bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder ^b laut Fachinformation nicht kontraindiziert sind	7613,00–9010,00	Durch eine Neuberechnung ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 4192,03–8384,05 € plus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 0–804,72 € für Kalziumkarbonat ^c , 0–590,57 € für Calcitriol, 0–16 911,30 € für Cinacalcet.
Sevelamer		2505,00–9162,00	Durch eine Neuberechnung ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 1664,40–8322,00 € plus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 0–804,72 € für Kalziumkarbonat ^c , 0–590,57 € für Calcitriol.
Lanthankarbonat		3072,00–5305,00	Durch eine Neuberechnung ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 1116,16–5580,80 € plus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 0–804,72 € für Kalziumkarbonat ^c , 0–590,57 € für Calcitriol.
Kalziumazetat		807,00–1256,00	Durch eine Neuberechnung ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 173,09–363,39 € plus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 0–590,57 € für Calcitriol.
Kalziumkarbonat		Keine Angaben im Dossier	
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat		Keine Angaben im Dossier	

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Sucroferric Oxyhydroxid	Erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die sich einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse unterziehen und deren Serumphosphat Spiegel der Kontrolle bedarf und bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder ^b laut Fachinformation kontraindiziert sind	7613,00–9010,00	Durch eine Neuberechnung ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 4192,03–8384,05 € plus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 0–804,72 € für Kalziumkarbonat ^{cd} , 0–590,57 € für Calcitriol ^d , 0–16 911,30 € für Cinacalcet ^d .
Sevelamer		2505,00–9162,00	Durch eine Neuberechnung ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 1664,40–8322,00 € plus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 0–804,72 € für Kalziumkarbonat ^{cd} , 0–590,57 € für Calcitriol ^d .
Lanthankarbonat		3072,00–5305,00	Durch eine Neuberechnung ergeben sich Arzneimittelkosten in Höhe von 1116,16–5580,80 € plus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 0–804,72 € für Kalziumkarbonat ^{cd} , 0–590,57 € für Calcitriol ^d .
<p>a: Angaben des pU b: Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten. c: Kalziumergänzungsmittel sind gemäß § 34 Abs. 1 Satz 1 SGB V nicht erstattungsfähig. Gemäß der Regelungen in der Arzneimittel-Richtlinie des G-BA (§ 12 Abs. 7 und Abschnitt F) wird davon ausgegangen, dass diese erstattungsfähig sind. d: Bei Patienten mit Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder müssen eine renale Osteodystrophie und ein Hyperparathyreoidismus medikamentös behandelt werden. Die Therapie umfasst in der Regel 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder eines seiner Analoga. Ggf. können Kalziumergänzungsmittel oder Cinacalcet verabreicht werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch</p>			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Sucroferric Oxyhydroxide wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit CKD eingesetzt, die sich einer HD oder einer PD unterziehen und sollte im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen. Dazu zählen die Zuführung von Kalzium-Präparaten, 1,25Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzिमimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.

Die empfohlene Startdosis liegt bei 1.500 mg pro Tag (3 Tabletten). Sucroferric Oxyhydroxide wird oral angewendet und muss direkt mit den Mahlzeiten eingenommen werden.

Der Serumphosphatspiegel muss überwacht und die Sucroferric Oxyhydroxide-Dosis alle 2–4 Wochen in Schritten von 500 mg Eisen pro Tag (1 Tablette) titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphatspiegel erzielt wird. Dieser muss weiterhin regelmäßig überwacht werden.

Gegenanzeigen sind die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie Hämochromatose oder sonstige Eisenüberladungskrankheiten.

Bei Patienten, bei denen innerhalb der letzten 3 Monate Peritonitis oder schwere gastrische oder hepatische Störungen festgestellt wurden und Patienten, die sich größeren gastro-intestinalen Operationen unterzogen haben, sollte Sucroferric Oxyhydroxide nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Sucroferric Oxyhydroxide kann verfärbten (schwarzen) Stuhl verursachen. Dies kann optisch eine gastrointestinale Blutung verdecken.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Sucroferric Oxyhydroxide eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Hyperphosphatämie gewährt.

Bisher liegen keine klinischen Daten über die Verwendung in der Schwangerschaft oder bei stillenden Frauen vor. Die unbedeutende Absorption des Eisens aus Sucroferric Oxyhydroxide macht eine Ausscheidung von über die Muttermilch unwahrscheinlich. Bei der Frage, ob weiter gestillt oder die Sucroferric Oxyhydroxide-Therapie fortgesetzt werden sollte, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Mutter abzuwägen.

Wenngleich das Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gering erscheint, sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit engem therapeutischen Fenster bei Einleitung der Therapie oder Dosisanpassung von Sucroferric Oxyhydroxide oder dem begleitenden Arzneimittel klinische Wirkung und unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Alternativ sollte der Arzt eine Messung der Blutspiegel in Erwägung ziehen. Bei Gabe eines Arzneimittels, das bekannte Wechselwirkungen mit Eisen hat oder bei dem allein auf Basis von In-vitro-Studien die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Sucroferric Oxyhydroxide besteht, sollte das betreffende Arzneimittel mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach Sucroferric Oxyhydroxide angewendet werden.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) ergeben sich keinen abweichenden Forderungen als für die Zielpopulation.

Dies ist eine Zusammenfassung. Detailangaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.

6 Literatur

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]. 25.09.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf.
3. Genzyme. Renagel 800 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2011 [Zugriff: 09.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency. Velphoro: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 13.10.2014 [Zugriff: 06.11.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002705/WC500175254.pdf.
5. Genzyme. Renvela 800 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 13.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. Rapporteurs' day 150 joint response assessment report: clinical; assessment of the responses to the CHMP list of questions; Velphoro (Zyphorel): mixture of polynuclear iron(III)-oxyhydroxide, sucrose, and starches; EMEA/H/C/2705 [unveröffentlicht]. 2013.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Colestilan: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-15 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.07.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 173). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
8. Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland: Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. Berlin: QuaSi-Niere; 2007. URL: http://www.bundesverband-niere.de/fileadmin/user_upload/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf.
9. Bundesversicherungsamt. Risikostrukturausgleich: Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2013 [online]. 31.03.2014 [Zugriff: 28.11.2014]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien%20und%20Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_IV_2013.xlsx.
10. Arbor Research Collaborative for Health. Medications: phosphate binder use by country [online]. In: 2012 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. [Zugriff: 27.06.2014]. URL: http://www.dopps.org/annualreport/html/pb_any_c_mostrec2011.htm.

11. Arbor Research Collaborative for Health. Medications: phosphate binder use; Germany [online]. In: 2012 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. [Zugriff: 27.06.2014]. URL: http://www.dopps.org/annualreport/html/pb_any_c_Germany2011.htm.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Colestilan [online]. 20.02.2014 [Zugriff: 30.06.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2692/2014-02-20_AM-RL-XII_Colestilan_Aenderungsbeschluss_TrG.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Colestilan [online]. 20.02.2014 [Zugriff: 30.06.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1821/2013-10-01_AM-RL-XII_Colestilan_BAnz_WZ.pdf.
14. Medice. Calciumacetat-Nefro 500/700 mg: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 27.07.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Shire. Fosrenol Kautabletten: Fachinformation [online]. 10.2013 [Zugriff: 26.06.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Medice. Calciumacetat-Nefro 950 mg: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 27.07.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. TEVA. Calcet 475/950 mg: Fachinformation [online]. 03.2014 [Zugriff: 21.11.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) [online]. 18.09.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-936/AM-RL_2014-09-18_iK-2014-11-05.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen; zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) [online]. 05.06.2013 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-323/AM-RL-I-OTC-2013-06-05.pdf>.
20. Fresenius Medical Care Deutschland. Sucroferric Oxyhydroxid (Velphoro): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Modul 4A; Kontrolle des Phosphatspiegels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. [Demnächst verfügbar unter <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung>].

Anhang A

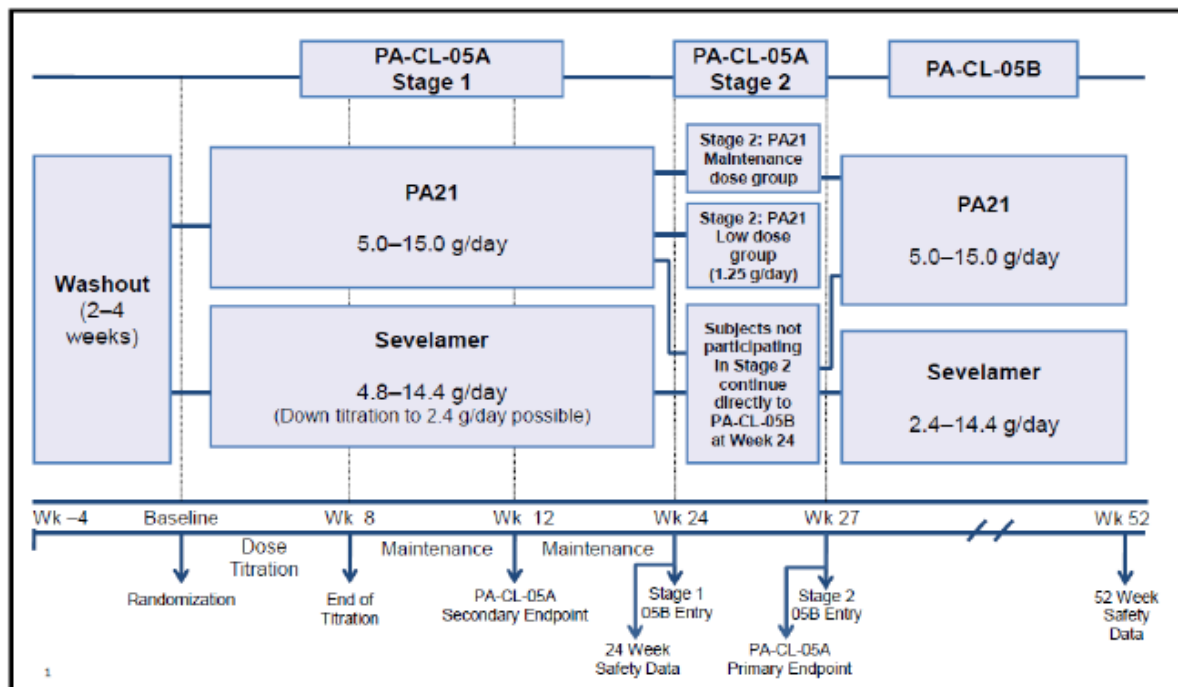


Figure 1 Study Design

g: Gramm; PA21: Sucroferric Oxyhydroxid; Wk: Woche

Abbildung 1: Studiendesign der Studie PA-CL-05A/05B [20]