

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
<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.

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 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.

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 Serumphosphatspiegel 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 Kalzिमimetika 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 Serumphosphatspiegel patientenindividuell titriert werden (1500 mg Eisen entsprechen 7,5 g/Tag Sucroferric Oxyhydroxid). Die Startdosis von Sevelamerkarbonat hängt gemäß Fachinformation 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 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 Serumphosphatspiegel 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.