

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sucroferric Oxyhydroxide gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.12.2020 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung(CKD)-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD. Tabelle 2 zeigt die Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|--|
| Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD | eine Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In Leitlinien werden zur Senkung des Phosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) und Sevelamercarbonat empfohlen. Kalziumhaltige Phosphatbinder sind in der vorliegenden Indikation nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Sevelamercarbonat ist zugelassen zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz im Alter von > 6 Jahren und mit einer Körperoberfläche von $> 0,75 \text{ m}^2$. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden: kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat als Komparatoren.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | |

Der pU folgt der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool besteht aus der Studie PA-CL-PED-01. Diese ist eine offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumazetat zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD.

In die Studie PA-CL-PED-01 wurden Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 2 Jahren bis < 18 Jahren mit einer Hyperphosphatämie aufgrund einer CKD im Stadium 4 oder 5 eingeschlossen. Die CKD musste im Stadium 4 oder 5 (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73m²) oder im Stadium 5D (≥ 2 Monate ausreichende Erhaltungshämodialyse oder Peritonealdialyse vor dem Studieneinschluss) sein. Insgesamt wurden 85 Kinder und Jugendliche stratifiziert nach Altersgruppe randomisiert ihrer Behandlung zugeteilt, 66 Kinder und Jugendliche dem Sucroferric-Oxyhydroxide-Arm und 19 Kinder und Jugendliche dem Kalziumazetat-Arm.

Die Studie PA-CL-PED-01 bestand aus einer Titrationsphase von bis zu 10 Wochen (Phase 1) und einer Erhaltungsphase von 24 Wochen (Phase 2). Die Kinder und Jugendlichen konnten von der Titrationsphase in die Erhaltungsphase wechseln, wenn sie mindestens 4 Wochen behandelt worden waren und die Serumphosphatkonzentration innerhalb des altersspezifischen Zielbereichs lag. Daraus ergibt sich eine minimale Behandlungsdauer von 28 Wochen und eine maximale Behandlungsdauer von 34 Wochen.

Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte gemäß der Fachinformation von Sucroferric Oxyhydroxide. Die Behandlung im Kontrollarm – Kalziumazetat – ist für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen; Kalziumazetat wird aber in Leitlinien empfohlen und vom G-BA als mögliche Kontrolle in einer klinischen Studie benannt. Die Dosierung in der Studie PA-CL-PED-01 steht in Einklang mit Angaben in Leitlinien. In der Studie PA-CL-PED-01 war eine angemessene Therapie der Grunderkrankung gegeben.

Primärer Endpunkt der Studie war der Verlauf der Serumphosphatkonzentration im Interventionsarm bis zum Ende der Titrationsphase. Sekundäre Endpunkte waren der Vergleich der Serumphosphatkonzentrationen im Interventions- und Kontrollarm sowie Nebenwirkungen (inklusive Todesfälle). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität wurden nicht erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung nach Maßgabe des Arztes festgelegt und dabei kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat als mögliche Komparatoren in einer klinischen Studie benannt. In der Studie PA-CL-PED-01 wurde Kalziumazetat als einziger Wirkstoff im Kontrollarm eingesetzt. Aussagen z. B. zu einem Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide können daher nur gegenüber Kalziumazetat getroffen werden. Zu anderen Phosphatbindern liegen keine Daten im Dossier des pU vor.

Daten der Studie PA-CL-PED-01 nicht verwertbar

Die Daten der Studie PA-CL-PED-01 sind nicht geeignet, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten. Dies ergibt sich aus deutlich systematisch verkürzten Beobachtungsdauern.

Für Patientinnen und Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen hatten, wurde die Nachbeobachtung per Studienplanung abgebrochen. Dadurch sind die Beobachtungszeiten für alle Endpunkte systematisch verkürzt. Um verlässliche Aussagen über den gesamten Studienzeitraum von mindestens 24 Wochen machen zu können, hätten die Endpunkte über den gesamten Zeitraum erhoben werden müssen (unter etwaiger Weiterbehandlung mit Folgetherapien).

Der Abbruch der Einnahme der Studienmedikation erfolgte bei einem sehr hohen Anteil der Patientinnen und Patienten, wobei die Abbrüche sehr früh und in deutlich unterschiedlicher Häufigkeit zwischen den Studienarmen auftraten. Etwas mehr als ein Drittel der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm haben die Einnahme der Studienmedikation bereits in der Titrationsphase abgebrochen. Deutlich weniger als die Hälfte der Patientinnen und Patienten hat die Studienmedikation bis zum Ende der Erhaltungsphase eingenommen. Die häufigsten Abbruchgründe waren Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis (UE) (12 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 6 im Kontrollarm) und Nierentransplantation (11 vs. 4 Patientinnen und Patienten). Aus den Angaben zur Behandlungsdauer ergibt sich, dass im Interventionsarm weniger als etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten und im Kontrollarm vermutlich sogar weniger als etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten 24 Wochen durchlaufen haben; sicher ist, dass die Behandlungsdauer im Kontrollarm bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten höchstens 7 Wochen betrug.

Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, die die 24 Wochen der Studie durchlaufen haben, ist eine Aussage zum Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide nach einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht möglich.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet zentrale patientenrelevante Endpunkte nicht erhoben

In der Studie PA-CL-PED-01 wurden lediglich Endpunkte zu Laborwerten und den Nebenwirkungen erhoben, wobei der Endpunkt Gesamtmortalität über UEs mit Todesfolge operationalisiert wurde. Damit liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zur Symptomatik bzw. zu Folgekomplikationen vor. Zur Erhebung patientenrelevanter Endpunkte zur Morbidität wie beispielsweise renaler Osteopathien, Entwicklungsstörungen oder kardiovaskulärer Ereignisse sind dabei Langzeiterhebungen mit einer Dauer von mindestens 12 Monaten erforderlich.

Zusammenfassung

Zwar ist die Studie PA-CL-PED-01 aufgrund ihres Designs zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumazetat relevant. Die Daten sind jedoch nicht verwertbar, da in der Studie PA-CL-PED-01 die erforderliche Beobachtungsdauer von

Sucroferric Oxyhydroxide

(Serumphosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD)

10.03.2021

24 Wochen bei einer chronischen Erkrankung für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht gegeben war. Dies ergibt sich daraus, dass ein sehr großer Anteil der Patientinnen und Patienten die Einnahme der Studienmedikation sehr früh abgebrochen hat und die Beobachtung protokollbedingt 2 Wochen nach dem Abbruch der Einnahme der Studienmedikation endete. Die Anteile der Patienten und Patientinnen, die ihre Studienteilnahme abbrachen, unterscheiden sich zudem stark zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zudem wurden zentrale patientenrelevante Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Studie nicht erhoben.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die Daten aus der Studie PA-CL-PED-01 sind nicht zur Beurteilung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumazetat geeignet. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumazetat, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Da für die anderen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl der Therapie aus kalziumhaltigen Phosphatbindern und Sevelamercarbonat) im Dossier des pU keine Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu diesen Therapieoptionen. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Sucroferric Oxyhydroxide – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|---|
| Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD | eine Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In Leitlinien werden zur Senkung des Phosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) und Sevelamercarbonat empfohlen. Kalziumhaltige Phosphatbinder sind in der vorliegenden Indikation nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Sevelamercarbonat ist zugelassen zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz im Alter von > 6 Jahren und mit einer Körperoberfläche von > 0,75 m². Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten / in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden: kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat als Komparatoren.</p> <p>CKD: chronische Nierenerkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.