



**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**

Vom 1. Oktober 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß Kapitel 5 § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Colestilan ist der 1. April 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 1 VerfO am 28. März 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im Kapitel 5 § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß

Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Colestilan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Colestilan (BindRen®) gemäß Fachinformation

BindRen® wird angewendet zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan im Anwendungsgebiet „zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen“:

- Kalziumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer oder Lanthankarbonat.

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

Kriterien nach Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:¹

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerFO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach Kapitel 5 § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Zur Senkung des Phosphatspiegels bei niereninsuffizienten Patienten sind nicht verschreibungspflichtige aluminium- oder kalzium(und magnesium)haltige Phosphatbinder zugelassen, sowie die verschreibungspflichtigen Phosphatbinder Sevelamer und Lanthan(III)-karbonat.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie, AM-RL) führt in Anlage 1 unter Nr. 37 „Phosphatbinder nur zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei chronischer Niereninsuffizienz und Dialyse“ auf. Anlage 1 („OTC-Übersicht“) listet diejenigen apothekenpflichtigen, nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel (sogenannte OTC(Over-The-Counter)-Präparate), die bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gemäß § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V gelten und daher mit Begründung vom Vertragsarzt ausnahmsweise zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden können.
4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Auf der Grundlage der Evidenz ergaben sich für die unter Nummer 1 genannten Wirkstoffe keine besonderen Vor- oder Nachteile hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.
5. Zum Zeitpunkt der Bestimmung der dem Dossier zur Nutzenbewertung von Colestilan zugrunde zu legenden zweckmäßigen Vergleichstherapie vor Inkrafttreten des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften war das Kriterium der Wirtschaftlichkeit bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie noch anzuwenden.

Zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit der unter Nummer 1 genannten Arzneimittel wurde eine Kostenübersicht erstellt. Als wirtschaftlichere Therapien ergaben sich die nicht verschreibungspflichtigen aluminium- oder kalziumhaltigen Phosphatbinder. Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten. Nur für Patienten, bei denen kalzium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) aufgrund gemäß der Fachinformation vorliegenden Kontraindikationen (z. B. Hyperkalzämie) nicht infrage kommen, wurden die Therapien mit Sevelamer oder Lanthankarbonat als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

In der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 9. Oktober 2012 wurde unter Berücksichtigung des Kriteriums der Wirtschaftlichkeit bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei

erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Kalzium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder einzeln oder in Kombination.
- Bei Patienten bei denen kalzium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat.

In der Beratung nach § 8 AM-NutzenV, die der pharmazeutische Unternehmer beim G-BA unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert hat, wurde dem pharmazeutische Unternehmer die vom G-BA für das Anwendungsgebiet von Colestilan festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie mitgeteilt und erläutert.

In seinem am 28. März 2013 zur Nutzenbewertung von Colestilan vorgelegten Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer eine Unterteilung der Patienten in Patienten ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder („A I“) und Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder („A II“) vorgenommen. Für „Teilpopulation A I“ hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Kalziumazetat“ vorgelegt, für „Teilpopulation A II“ Ergebnisse gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Sevelamer“. Dabei wurde „Teilpopulation A II“ über das Vorliegen einer Hyperkalzämie (Serumkalziumspiegel $\geq 2,54$ mmol/l) und einer Überschreitung des Kalzium x Phosphat-Ionenproduktes von 4,5 mmol/l charakterisiert (81 der insgesamt 331 Patienten der Studie MCI-196-E07, siehe auch Seite 9). Der pharmazeutische Unternehmer hat die Ergebnisse für „Teilpopulation A II“ gesondert dargestellt und in seinem Dossier der Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Sevelamer“ zugrunde gelegt.

Nachdem der Gesetzgeber das Wirtschaftlichkeitskriterium in § 6 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV als Auswahlkriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgehoben hat, (vgl. Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, BGBl I S. 3108 ff.), erfolgte am 6. August 2013 im Unterausschuss Arzneimittel eine Überprüfung der am 9. Oktober 2012 konsentierten zweckmäßigen Vergleichstherapie für Colestilan, um zu gewährleisten, dass das Plenum des G-BA im Zeitpunkt der Beschlussfassung einen den aktuell gültigen gesetzlichen Vorgaben zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden Beschluss über die Nutzenbewertung von Colestilan fassen kann.

Dabei ist der Unterausschuss zu folgendem Ergebnis gelangt:

Grundsätzlich kommen aufgrund des Wegfalls des Auswahlkriteriums der Wirtschaftlichkeit kalzium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Im Rahmen der Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Colestilan zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingegangenen Stellungnahmen zum Einsatz von aluminiumhaltigen Phosphatbindern berücksichtigt. Entsprechend dem

allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sind aluminiumhaltige Phosphatbinder aufgrund der Akkumulationsgefahr für die Langzeittherapie ungeeignet. Aluminiumhaltige Phosphatbinder werden daher nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Es wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan im Anwendungsgebiet „zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen“ festgelegt:

- Kalziumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer oder Lanthankarbonat.

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

Der G-BA hat den pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 27. August 2013 über die Änderung der Gesetzeslage hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit als Auswahlkriterien bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die in der Folge geänderte zweckmäßige Vergleichstherapie informiert. Dem pharmazeutischen Unternehmer wurde die Möglichkeit gegeben, sofern sich aus seiner Sicht Änderungen hinsichtlich des Nachweises des Zusatznutzens für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten(gruppen) für das am 28. März 2013 beim G-BA eingereichte Dossier für Colestilan ergeben, ein von dem vorliegenden Dossier abweichendes Dossier unter Berücksichtigung der aktuell festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan erneut beim G-BA einzureichen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. September 2013 das Antwortschreiben des pharmazeutischen Unternehmers vom 9. September 2013 beraten.

Unter Würdigung des Schreibens des pharmazeutischen Unternehmers ist der Unterausschuss zu dem Ergebnis gekommen, dass der Beschluss über die Nutzenbewertung von Colestilan nach § 35a Abs. 3 SGB V nach Maßgabe der im Zeitpunkt der Beschlussfassung aktuell gültigen Rechtslage zu treffen und die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf den Wegfall der bisherigen Unterteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten ohne bzw. mit Kontraindikation unter medizinisch-fachlichen Gesichtspunkten gerechtfertigt ist.

Für die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage des vorliegenden Dossiers, der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen ergibt sich aus der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass die bisherige Unterteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten ohne bzw. mit Kontraindikation wegfällt. Für den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Kalziumazetat“ ergibt sich daraus hinsichtlich der Nachweisgrundlage keine Änderung. Für den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Sevelamer“ ändert sich die Nachweisgrundlage dadurch insofern, als die Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation zum Nachweis des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber Sevelamer herangezogen werden können, anstatt nur die vom pharmazeutischen Unternehmer aus der Gesamtstudien-

population für „Teilpopulation A II“ (Patienten mit Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder) extrahierten Ergebnisse. Die Ergebnisse für die Gesamtstudienpopulation liegen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vor und das IQWiG hat diese in seiner Nutzenbewertung auf der Grundlage des Dossiers mit bewertet. Eine Einschränkung der Nachweisgrundlage aufgrund des Wegfalls des Wirtschaftlichkeitskriteriums bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für den G-BA daher nicht ersichtlich.

Der Nutzenbewertung von Colestilan werden unverändert die Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Kalziumazetat“, sowie die Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation der Studie MCI-196-E07 zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Sevelamer“ zugrunde gelegt.

Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Colestilan wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Colestilan zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen sowohl zwei randomisierte direkt vergleichende Zulassungsstudien gegenüber Kalziumazetat vor, als auch eine randomisierte, direkt vergleichende Zulassungsstudie gegenüber Sevelamerhydrochlorid vor. Im Folgenden wird die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Kalziumazetat“ und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Sevelamer“ getrennt dargestellt.

Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Kalziumazetat

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Kalziumazetat“ liegen zwei randomisierte, vergleichende, nicht-verblindete Zulassungsstudien (MCI-196-A01 und MCI-196-A03) mit ihrer jeweiligen Extensionsstudie (MCI-196-A02 und MCI-196-A04) vor. Beide Studien MCI-196-A01 (MCI-196-A02) und MCI-196-A03 (MCI-196-A04) untersuchen Colestilan gegenüber Kalziumazetat und stellen damit direkt vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „kalziumhaltige Phosphatbinder“ dar.

In den Studien MCI-196-A01 (MCI-196-A02) und MCI-196-A03 (MCI-196-A04) betrug die Anfangsdosis von Colestilan in den ersten zwei Behandlungswochen 3 g täglich. Dies entspricht jedoch nur höchstens der Hälfte der empfohlenen Anfangsdosis von 6 bis 9 g täglich gemäß Fachinformation. In den Studien MCI-196-A01 (MCI-196-A02) und MCI-196-A03 (MCI-196-A04) wurde im Vergleichsarm als Studienmedikation Kalziumazetat in Tagesdosen zwischen 667 mg und 8 004 mg bzw. 1 334 mg und 13 245 mg eingesetzt. Damit wurden Patienten außerhalb der für Deutschland empfohlenen Dosierungen behandelt, die gemäß den Fachinformationen von Kalziumazetat zwischen 2 850 mg und 6 650 mg täglich betragen (Fachinformation Calcet® 475 mg/950 mg Filmtabletten, Stand Januar 2013; Fachinformation Calciumacetat-Nefro® 500/700 mg, Stand September 2009). Angaben zur Anzahl der Patienten, die mit diesen gegenüber der für Deutschland empfohlenen deutlich höheren oder auch geringeren Dosierungen behandelt wurden, liegen nicht vor. Darüber hinaus erhielten fast alle Patienten in beiden Studien, sowohl im Colestilan- als auch im Kalziumazetat-Arm, entgegen der Vorgaben des Studienprotokolls, zusätzlich zur Studienmedikation aluminium- und/oder kalziumhaltige Phosphatbinder. Daher ist einerseits ein valider Vergleich von Colestilan gegenüber Kalziumazetat nicht möglich; andererseits verstärkt die Begleitbehandlung das Problem einer möglichen Überdosierung von Kalzium im Vergleichs-Arm. Eine Verzerrung der Studienergebnisse hinsichtlich einer Überschätzung der Wirksamkeit von Colestilan und insbesondere einer Überschätzung der kalzium-bedingten Nebenwirkungen für den Kalziumazetatarms ist wahrscheinlich. Aufgrund der beschriebenen Mängel sind die Ergebnisse der Studien MCI-196-A01 (MCI-196-A02) und MCI-196-A03 (MCI-196-A04) für eine Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber Kalziumazetat nicht geeignet.

Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sevelamer

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt eine randomisierte, vergleichende, nicht-verblindete Zulassungsstudie (MCI-196-E07) mit ihrer Extensionsstudie (MCI-196-E10) vor. Die Studie untersucht Colestilan gegenüber Sevelamer und stellt damit eine direkt vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Sevelamer“ dar.

Studie MCI-196-E07 bestand aus drei aufeinanderfolgenden Perioden: einer Phosphatbinder-Auswaschphase, einer 12-wöchigen offenen aktiv kontrollierten Phase von Colestilan gegenüber und Sevelamerhydrochlorid und einer 4-wöchigen doppelt verblindeten, plazebo-kontrollierten Absetzungsperiode zum Vergleich von Colestilan und Placebo.

Studie MCI-196-E10 stellt eine Extensionsstudie dreier Zulassungsstudien (plazebo-kontrollierte Studien MCI-196-E08 und -E09, sowie Studie MCI-196-E07) dar. Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer sowohl die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie MCI-196-E10 dargestellt, als auch die Ergebnisse nur der aus Studie MCI-196-E07 weitergeführten Patienten. Nur 59,5 % der 336 in der Studie MCI-196-E07 randomisierten Patienten wurden in der Extensionsstudie MCI-196-E10 weitergeführt. Da aus diesem Grund von einer Strukturgleichheit zwischen den Gruppen nicht ausgegangen werden kann, wird die Studie MCI-196-E10 zur Bewertung des Zusatznutzens als nicht geeignet bewertet.

Der Bewertung des Zusatznutzes werden die Ergebnisse der aktiv kontrollierten Phase (Vergleich von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid bei insgesamt 331 Patienten) der Studie MCI-196-E07 zugrunde gelegt. Aufgrund des offenen Studiendesigns werden die Ergebnisse als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde in Studie MCI-196-E07 als „Todesfälle im Studienzeitraum“ erfasst. Die Studie war hinsichtlich der Studiendauer und der Patientenzahlen nicht dafür ausgelegt, um Unterschiede im Gesamtüberleben zu zeigen. Aufgrund des zu geringen Anteils von Patienten mit Ereignis und der kurzen Studiendauer ist der Endpunkt „Gesamtüberleben“ für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Morbidität

Kardiovaskuläre Ereignisse (Herzerkrankungen, Gefäßerkrankungen)

Der Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ wurde in Studie MCI-196-E07 als Gesamtrate des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse erfasst (Safety-Population). Als kardiovaskuläres Ereignis wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, das in den Systemorganklassen (System Organ Classes, SOC) „Kardiale Störungen“ oder „Vaskuläre Störungen“ der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Klassifikation auftritt. Die einzelnen SOC werden hierbei getrennt dargestellt. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Colestilan-Arm und dem Sevelamer-Arm. Daher lässt sich für den Endpunkt „Kardiovaskuläre Ereignisse“ ein höherer Nutzen von Colestilan gegenüber Sevelamer nicht ableiten.

Erkrankungen des Nervensystems

Der Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ wurde in Studie MCI-196-E07 als Gesamtrate des Auftretens von Störungen des Nervensystems erfasst (Safety-Population). Als Störungen des Nervensystems wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass in der Systemorganklasse „Störungen des Nervensystems“ der MedDRA-Klassifikation auftritt. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit Ereignis lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Colestilan-Arm und dem Sevelamer-Arm feststellen. Für den Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ lassen sich somit keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

Symptomatische Frakturen (Vertebrale Frakturen, Non-vertebrale Frakturen)

Der Endpunkt „Symptomatische Frakturen“ wurde in Studie MCI-196-E07 als Gesamtrate des Auftretens symptomatischer vertebraler und non-vertebraler Frakturen erfasst (Safety-Population). Als symptomatische vertebrale bzw. non-vertebrale Fraktur wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch eine entsprechende bevorzugte Kategorie (Preferred Term) der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird (z. B. „spinal compression fracture“ für vertebrale Frakturen oder „fibula fracture“ oder „radius fracture“ für non-

vertebrale Frakturen). Vertebrale und non-vertebrale Frakturen werden getrennt dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit Ereignis lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Colestilan-Arm und dem Sevelamer-Arm feststellen. Für den Endpunkt „Symptomatische Frakturen“ lassen sich daher keine Aussagen über einen höheren Nutzen oder Schaden von Colestilan gegenüber Sevelamer ableiten.

Hyperkalzämie (Symptomatische Hyperkalzämie, Hyperkalzämische Krise)

Der Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämie“ wurde in Studie MCI-196-E07 als Gesamtrate des Auftretens symptomatischer Hyperkalzämien erfasst. Als symptomatische Hyperkalzämie wird jedes unerwünschte Ereignis gewertet, dass durch die bevorzugte Kategorie „Hyperkalzämie“ in der MedDRA-Klassifikation beschrieben wird. Die Operationalisierung der hyperkalzämischen Krise wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Hyperkalzämie, die u. a. durch das Auftreten eines Serumkalziumspiegels $\geq 4,5$ mmol/l gekennzeichnet ist, beschrieben. Eine hyperkalzämische Krise trat in keinem der Studienarme auf. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit einem hyperkalzämischen Ereignis lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Colestilan-Arm und dem Sevelamer-Arm feststellen. Für den Endpunkt „Symptomatische Hyperkalzämie“ lassen sich somit keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben. Der Endpunkt „Lebensqualität“ ist daher zur Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan nicht verwertbar.

Nebenwirkungen

Für den Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (gastrointestinale Störungen) auftrat waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Colestilan-Arm und dem Sevelamer-Arm festzustellen. Es traten statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse im Colestilan-Arm gegenüber dem Sevelamer-Arm auf. Eine Herabstufung des Zusatznutzens auf einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der höheren Rate an Therapieabbrüchen im Colestilan-Arm erscheint auch wegen durch das Studiendesign bedingten Unsicherheiten als nicht gerechtfertigt.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Sevelamer“ kein Zusatznutzen.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene und vom IQWiG in ihrer Herleitung und Größenordnung als plausibel bewertete Spanne von 44 464 bis 56 927 Patienten für das gesamte Anwendungsgebiet von Colestilan (unabhängig vom Vorliegen einer Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder) zugrunde. Für die Darstellung wird die Patientenzahl auf ca. 44 500 bis 57 000 Patienten gerundet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu BindRen® (Wirkstoff: Colestilan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Juli 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002377/WC500139119.pdf

Seitens der EMA werden im öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR – Assessment Report – Variation) im Risikominimierungsplan (Risk-Management-Plan) Obstipation, Blutungen, gastrointestinale Blutungen, gastrointestinale Obstruktion und Ileus als bekannte Risiken benannt. Erhöhte Blutungsneigung, Darmperforation und Vitaminmangel wurden als mögliche Risiken in den Risikominimierungsplan aufgenommen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2013).

Kosten der Arzneimittel:

Entsprechend der Fachinformation für BindRen® (Stand März 2013) beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Colestilan 6 bis 9 g pro Tag. Die maximale Tagesdosis von Colestilan, die in klinischen Studien untersucht wurde, betrug 15 g pro Tag. Der Kostenangabe für die Behandlung mit Colestilan wird eine Spanne von 6 bis 15 g Colestilan pro Tag zugrunde gelegt.

Der Berechnung der Therapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie mit „kalziumhaltigen Phosphatbindern“ wurden für den Wirkstoff Kalziumkarbonat die Fachinformationen für CC Nefro® (Stand Februar 2010) und Dreisacarb® (Stand Januar 2012) zugrunde gelegt, für den Wirkstoff Kalziumazetat die Fachinformationen für Calcet® (Stand Januar 2013), Calciumacetat KyraMed (Stand Februar 2009) und Calciumacetat-Nefro® (Stand September 2009) und für die Wirkstoffkombination von Kalziumazetat und Magnesiumkarbonat die Fachinformation für OsvaRen® (Stand Februar 2011).

Die empfohlene Anfangs-Tagesdosis für Kalziumkarbonat beträgt laut der Fachinformation von CC Nefro® 3 g und kann auf 2 bis 3 g mehrmals täglich jeweils zu den Mahlzeiten (bis zu 10 g Kalziumkarbonat täglich) gesteigert werden. Laut der Fachinformation von Dreisacarb® liegt der Dosierungsbereich bei 3 bis 6 g täglich. Der Therapiekostenberechnung für die Behandlung mit Kalziumkarbonat wird eine Spanne von 3 bis 10 g pro Tag zugrunde gelegt.

Für Kalziumkarbonat besteht ein Stufe I-Festbetrag. Der Festbetrag für die größte Packungsgröße mit 200 Stück zu jeweils 500 mg ist auf 24,54 € festgesetzt.

Der Dosisbereich von Kalziumazetat wird von 2,85 g (Calcet® 475 mg) bis 7,6 g (Calciumacetat-Nefro® 950 mg) täglich angegeben. Diese Dosisspanne wird der Kostenberechnung der Therapiekosten von Kalziumazetat zugrunde gelegt. Für Kalziumazetat besteht ein Stufe I-Festbetrag. Der Festbetrag für die größte Packungsgröße mit 200 Stück zu jeweils 950 mg ist auf 27,70 € festgesetzt.

Die empfohlene Tagesdosis für die Wirkstoffkombination von Kalziumazetat und Magnesiumkarbonat beträgt 3 bis 10 Filmtabletten pro Tag. Sofern erforderlich kann die Dosis auf bis zu maximal 12 Filmtabletten pro Tag erhöht werden. Der Kostenberechnung für die Behandlung mit Kalziumazetat in Kombination mit Magnesiumkarbonat wird eine Spanne von 3 bis 12 Filmtabletten pro Tag zugrunde gelegt. Für die Wirkstoffkombination von Kalziumazetat und Magnesiumkarbonat liegt mit OsvaRen® das einzige Fertigarzneimittel vor.

Der Berechnung der Therapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie „Sevelamer“ wurden für den Wirkstoff Sevelamerkarbonat die Fachinformationen für Renvela® (Stand Dezember 2011) und für den Wirkstoff Sevelamerhydrochlorid die Fachinformationen für Renagel® (Stand Dezember 2011) zugrunde gelegt. Für Sevelamerkarbonat geht die Fachinformation von einer durchschnittlichen täglichen Dosis von ca. 6 g aus. Für Sevelamerhydrochlorid gibt die Fachinformation eine durchschnittliche tatsächliche Tagesdosis in der chronischen Phase einer einjährigen klinischen Studie von 7 g an; die Dosis kann zwischen 0,8 und 4 g pro Mahlzeit variieren. Der Kostenberechnung wird eine Spanne von 2,4 bis 12 g Sevelamerkarbonat bzw. -hydrochlorid pro Tag zugrunde gelegt.

Der Berechnung der Therapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lanthan-
karbonat wurden die Fachinformationen für Fosrenol® (Stand November 2011) zugrunde
gelegt: Mit Dosen ab 0,75 g täglich wurde eine Kontrolle der Serum-Phosphatspiegel nach-
gewiesen; die im Rahmen klinischer Studien untersuchte Maximaldosis beträgt 3,75 g. In der
Regel werden mit Tagesdosen von 1,5 bis 3 g akzeptable Phosphatserumspiegel erreicht.
Der Kostenberechnung wird eine Spanne von 0,75 bis 3,75 g Lanthankarbonat pro Tag
zugrunde gelegt.

Behandlungsdauer

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Als die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen der Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer

Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum Kapitel 1 Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH hat mit Schreiben vom 27. August 2012, eingegangen am 28. August 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Oktober 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. Oktober 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. März 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5 § 11 Absatz 2 Verfo eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 28. März 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß Kapitel 5 § 8 Nr. 1 Satz 2 Verfo des Wirkstoffs Colestilan ist der 1. April 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. April 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Colestilan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Juni 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 2013 statt.

Während des laufenden Nutzenbewertungsverfahrens von Colestilan hat sich die Gesetzeslage hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit als Auswahlkriterien bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geändert.

Der G-BA hat den pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 27. August 2013 über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Grundlage des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften informiert. Zudem wurde der pharmazeutische Unternehmer um Stellungnahme gebeten und ihm wurde die Möglichkeit eingeräumt – sofern aus seiner Sicht erforderlich – erneut ein Dossier zur Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan einzureichen.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. September 2013 das Antwortschreiben des pharmazeutischen Unternehmers vom 9. September 2013 beraten, mit dem Ergebnis, dass der Beschluss über die Nutzenbewertung von Colestilan nach § 35a

Abs. 3 SGB V nach Maßgabe der im Zeitpunkt der Beschlussfassung aktuell gültigen Rechtslage zu treffen ist.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan erfolgte auf Grundlage des am 28. März 2013 beim G-BA eingereichten Dossiers, der vom IQWiG erstellten Nutzenbewertung und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen entsprechend den gesetzlichen Fristen.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. September 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	2. Oktober 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Feststellung der formalen Vollständigkeit
AG § 35a	30. Juli 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. August 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2013	Beratung über die Auswirkung der gesetzlichen Änderungen auf die zweckmäßige Vergleichstherapie
AG § 35a	13. August 2013 20. August 2013	Beratung über die Auswirkung der Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Colestilan
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2013	Beratung über die Information des pharmazeutischen Unternehmers über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zum weiteren Nutzenbewertungsverfahren für Colestilan.
AG § 35a	17. September 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, die Auswertung des Stellung-

		nahmeverfahrens und das Antwortschreiben des pharmazeutischen Unternehmers
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Oktober 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Wurde durch Beschluss vom 20.02.2014 geändert