



über die 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 / 5. Dezember 2013 / 20. Februar 2014

A. Tragende Gründe und Beschlüsse	3
1. Tragende Gründe und Beschluss vom 1. Oktober 2013	3
1.1 Rechtsgrundlage	3
1.2 Eckpunkte der Entscheidung	3
1.3 Bürokratiekosten	13
1.4 Verfahrensablauf	14
1.5 Beschluss	16
1.6 Anhang	23
1.6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	23
2. Tragende Gründe und Beschluss vom 5. Dezember 2013	28
2.1 Rechtsgrundlage	28
2.2 Eckpunkte der Entscheidung	28
2.3 Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V	29
2.4 Verfahrensablauf	30
2.5 Beschluss	31
2.6 Anhang	33
2.6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	33
3. Tragende Gründe und Beschluss vom 20. Februar 2014	35
3.1 Rechtsgrundlage	35
3.2 Eckpunkte der Entscheidung	35
3.3 Bürokratiekosten	46
3.4 Verfahrensablauf	47
3.5 Beschluss	50
3.6 Anhang	59
3.6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	59

B. Bewertungsverfahren	66
1. Bewertungsgrundlagen	66
2. Bewertungsentscheidung	66
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
2.2 Nutzenbewertung	66
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	67
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
2.1.4 Therapiekosten	67
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	68
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	69
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	74
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	75
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	75
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	76
5.1 Stellungnahme der Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH	76
5.2 Stellungnahme der Genzyme/Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	132
5.3 Stellungnahme der Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH.....	140
5.4 Stellungnahme des Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	242
5.5 Stellungnahme des vfa - Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	249
5.6 Stellungnahme Prof. Dr. med. Jürgen Bommer, Dialysezentrum Heidelberg.....	255
5.7 Stellungnahme Professor Dr. Ketteler und Professor Dr. Wanner.	270
D. Anlagen.....	290
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	290
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	309

A. Tragende Gründe und Beschlüsse

1. Tragende Gründe und Beschluss vom 1. Oktober 2013

1.1 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:

- zugelassene Anwendungsgebiete,
- medizinischer Nutzen,
- medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
- Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
- 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.

1.2 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 Dossier-bewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnah-

men 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:

1.2.1 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.

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 zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
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 kalzium-haltige Phosphatbinder) extrahierten Ergebnisse. Die Ergebnisse für die Gesamt-studienpopulation 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 Vergleichs-therapie „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 Kalziumazetatarm 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, SOCs) „Kardiale Störungen“ oder „Vaskuläre Störungen“ der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Klassifikation auftritt. Die einzelnen SOCs 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, das 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, das 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, das 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.

1.2.2 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.

1.2.3 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.

1.2.4 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-Phosphat Spiegel nachgewiesen; 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 Lanthan- karbonat 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.

1.3 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

1.4 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 Dokuments 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 Dokuments 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 Dokuments, 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 Nutzenbewertungs-Verfahren für Colestilan.
AG § 35a	17. September 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, die Auswertung des Stimmnahmeverfahrens 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

1.5 Beschluss

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 8. Oktober 2013 (BAnz AT 29.10.2013 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Colestilan wie folgt ergänzt:**

Colestilan

Beschluss vom: 1. Oktober 2013

In Kraft getreten am: 1. Oktober 2013

BAnz AT 15.11.2013 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, sind kalziumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer oder Lanthankarbonat.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (kalziumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer oder Lanthankarbonat):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Sevelamer“¹

Colestilan		Sevelamer		Colestilan vs. Sevelamer	
N	Patienten mit Ereignissen	N	Patienten mit Ereignissen	RR [95 %-KI], Absolute Differenz	p-Wert
Mortalität (Gesamtmortalität)					
162	2 (1,2 %)	169	1 (0,6 %)	2,04 [0,21; 19,77] ²	0,558
Morbidität					
Kardiovaskuläre Ereignisse					
Herzerkrankungen					

Colestilan		Sevelamer		Colestilan vs. Sevelamer	
N	Patienten mit Ereignissen	N	Patienten mit Ereignissen	RR [95 %-KI], Absolute Differenz	p-Wert
162	10 (6,2 %)	169	17 (10,1 %)	0,61 [0,29; 1,30]	0,245
Gefäßerkrankungen					
162	17 (10,5 %)	169	21 (12,4 %)	0,84 [0,46; 1,54]	0,603
Erkrankungen des Nervensystems					
162	13 (8,0 %)	169	12 (7,1 %)	1,13 [0,53; 2,40]	0,807
Symptomatische Frakturen³					
Vertebrale Frakturen					
162	1 (0,6 %)	169	0	entfällt ⁴	- / -
Non-vertebrale Frakturen					
162	1 (0,6 %)	169	0	entfällt ⁴	- / -
Hyperkalzämie⁵					
Symptomatische Hyperkalzämie					
162	0	169	0	entfällt ⁴	- / -
Hyperkalzämische Krise					
162	0	169	0	entfällt ⁴	- / -
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt in der Studie nicht erhoben.					
Unerwünschte Ereignisse⁶					
Unerwünschte Ereignisse					
162	136 (84,0 %)	169	131 (77,5 %)	1,08 [0,97; 1,20]	k.A.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
162	26 (16,0 %)	169	25 (14,8 %)	1,08 [0,65; 1,80]	0,807
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
162	34 (21,0 %)	169	13 (7,7 %)	2,73 [1,50; 4,99]	< 0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Gastrointestinale Störungen (SUE)					
162	4 (2,5 %)	169	1 (0,6 %)	3,52 [0,60; 20,54] ²	0,167
Stoffwechselazidose (SUE)					
162	0	169	0	entfällt ⁴	- / -

Verwendete Abkürzungen: k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; PT = Preferred Term (bevorzugte Kategorie der MedDRA-Klassifikation); RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

¹ Daten der Studie MCI-196-E07 aus der Nutzenbewertung des IQWiG vom 27. Juni 2013 (A13-15), dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und dem Stellungnahme-Verfahren. Intention-to-Treat (ITT)-Auswertung (außer unerwünschte Ereignisse).

² Peto Odds Ratio, da die Raten in mindestens einer Zelle unter 1 % lagen.

³ Erfasst über einen entsprechenden MedDRA-Preferred Term (z. B. „spinal compression fracture“ für vertebrale Frakturen oder „fibula fracture“ oder „radius fracture“ für non-vertebrale Frakturen).

⁴ Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis.

⁵ Erfasst über den MedDRA-Preferred Term „Hyperkalzämie“.

⁶ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden unerwünschten Ereignis. Auswertung basierend auf der Safety-Population.

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

Zielpopulation: ca. 44 500 bis 57 000 Patienten.

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.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus, Tagesdosis	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Colestilan	3 x täglich, 6 bis 15 g	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Kalziumhaltige Phosphatbinder oder				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus, Tagesdosis	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Kalziumkarbonat	3 x täglich, 3 bis 10 g	kontinuierlich	365	365
Kalziumazetat	3 bis 4 x täglich, 2,85 bis 7,6 g	kontinuierlich	365	365
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	3 x täglich, 3 bis 12 Tabletten	kontinuierlich	365	365
Sevelamer oder	3 x täglich, 2,4 bis 12 g	kontinuierlich	365	365
Lanthankarbonat	3 x täglich, 0,75 bis 3,75 g	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁷	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Colestilan	1 / 2 / 3 g	198 Filmtabletten (1 g) / 90 Granulatbeutel (2 g) / 90 Granulatbeutel (3 g)	2 190 bis 5 475 Tabletten / 1 095 bis 4 380 Granulatbeutel
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Kalziumhaltige Phosphatbinder oder			
Kalziumkarbonat	500 mg	200 Filmtabletten	2 190 bis 7 300 Tabletten
Kalziumazetat	475 / 500 / 660 / 700 / 950 mg	200 Filmtabletten	1 095 bis 2 920 Tabletten
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	435 mg + 235 mg	200 Filmtabletten	1 095 bis 4 380 Tabletten
Sevelamer oder	800 mg / 2,4 g	180 Filmtabletten / 60 Sachets	1 095 bis 5 475 Tabletten
Lanthankarbonat	250 / 500 / 750 mg / 1 g	90 Kautabletten	1 095 bis 1 825 Tabletten

⁷ Größte Packung.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Colestilan	253,80 € (1 g, 198 Stück)	221,03 € [1,85 € ⁸ ; 30,73 € ⁹]
	231,73 € (2 g, 90 Stück)	201,75 € [1,85 € ⁸ ; 27,94 € ⁹]
	342,11 € (3 g, 90 Stück)	298,17 € [1,85 € ⁸ ; 41,90 € ⁹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Kalziumhaltige Phosphatbinder oder		
Kalziumkarbonat	24,53 € (500 mg, 200 Stück) ¹⁰	22,05 € [1,23 € ⁸ ; 1,25 € ⁹]
Kalziumazetat	27,69 € (950 mg, 200 Stück) ¹⁰	24,89 € [1,38 € ⁸ ; 1,42 € ⁹]
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	53,86 € (200 Filmtabletten)	49,37 € [2,69 € ⁸ ; 1,80 € ⁹]
Sevelamer oder	290,90 € (800 mg, 180 Stück)	253,63 € [1,85 € ⁸ ; 35,42 € ⁹]
Lanthankarbonat	169,41 € (250 mg, 90 Stück)	147,51 € [1,85 € ⁸ ; 20,05 € ⁹]
	292,61 € (750 mg, 90 Stück)	255,12 € [1,85 € ⁸ ; 35,64 € ⁹]

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹⁰ Festbetrag.

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Colestilan	2 446,83 € bis 4 913,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Kalziumhaltige Phosphatbinder oder	
Kalziumkarbonat	241,45 € bis 804,83 €
Kalziumazetat	136,27 € bis 363,39 €
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	270,30 € bis 1 081,20 €
Sevelamer oder	1 542,92 € bis 7 714,58 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Lanthankarbonat	1 794,71 € bis 5 173,27 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. Oktober 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

1.6 Anhang

1.6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Colestilan**

Vom 1. Oktober 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 8. Oktober 2013 (BAnz AT 29.10.2013 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Colestilan wie folgt ergänzt:

Colestilan

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, sind kalziumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer oder Lanthankarbonat.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (kalziumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer oder Lanthankarbonat):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Sevelamer“¹

Colestilan		Sevelamer		Colestilan vs. Sevelamer	
N	Patienten mit Ereignissen	N	Patienten mit Ereignissen	RR [95 %-KI], Absolute Differenz	p-Wert
Mortalität (Gesamt mortalität)					
162	2 (1,2 %)	169	1 (0,6 %)	2,04 [0,21; 19,77] ²	0,558
Morbidität					
Kardiovaskuläre Ereignisse					
Herzerkrankungen					
162	10 (6,2 %)	169	17 (10,1 %)	0,61 [0,29; 1,30]	0,245
Gefäßerkrankungen					
162	17 (10,5 %)	169	21 (12,4 %)	0,84 [0,46; 1,54]	0,603
Erkrankungen des Nervensystems					
162	13 (8,0 %)	169	12 (7,1 %)	1,13 [0,53; 2,40]	0,807

¹ Daten der Studie MCI-196-E07 aus der Nutzenbewertung des IQWiG vom 27. Juni 2013 (A13 – 15), dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmens und dem Stellungnahme-Verfahren. Intention-to-Treat (ITT)-Auswertung (außer unerwünschte Ereignisse).

² Peto Odds Ratio, da die Raten in mindestens einer Zelle unter 1 % lagen.



Colestilan		Sevelamer		Colestilan vs. Sevelamer	
N	Patienten mit Ereignissen	N	Patienten mit Ereignissen	RR [95 %-KI], Absolute Differenz	p-Wert
Symptomatische Frakturen³					
Vertebrale Frakturen					
162	1 (0,6 %)	169	0	entfällt ⁴	- / -
Non-vertebrale Frakturen					
162	1 (0,6 %)	169	0	entfällt ⁴	- / -
Hyperkalzämie⁵					
Symptomatische Hyperkalzämie					
162	0	169	0	entfällt ⁴	- / -
Hyperkalzämische Krise					
162	0	169	0	entfällt ⁴	- / -
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt in der Studie nicht erhoben.					
Unerwünschte Ereignisse⁶					
Unerwünschte Ereignisse					
162	136 (84,0 %)	169	131 (77,5 %)	1,08 [0,97; 1,20]	k. A.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
162	26 (16,0 %)	169	25 (14,8 %)	1,08 [0,65; 1,80]	0,807
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
162	34 (21,0 %)	169	13 (7,7 %)	2,73 [1,50; 4,99]	< 0,001
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse					
Gastrointestinale Störungen (SUE)					
162	4 (2,5 %)	169	1 (0,6 %)	3,52 [0,60; 20,54] ²	0,167
Stoffwechselazidose (SUE)					
162	0	169	0	entfällt ⁴	- / -

Verwendete Abkürzungen: k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; PT = Preferred Term (bevorzugte Kategorie der MedDRA-Klassifikation); RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

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

Zielpopulation: ca. 44 500 bis 57 000 Patienten.

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.

³ Erfasst über einen entsprechenden MedDRA-Preferred Term (z. B. „spinal compression fracture“ für vertebrale Frakturen oder „fibula fracture“ oder „radius fracture“ für non-vertebrale Frakturen).

⁴ Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis.

⁵ Erfasst über den MedDRA-Preferred Term „Hyperkalzämie“.

⁶ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden unerwünschten Ereignis. Auswertung basierend auf der Safety-Population.

**4. Therapiekosten**

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus, Tagesdosis	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Colestilan	3 x täglich, 6 bis 15 g	kontinuierlich	365	365

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kalziumhaltige Phosphatbinder oder

Kalziumkarbonat	3 x täglich, 3 bis 10 g	kontinuierlich	365	365
Kalziumazetat	3 bis 4 x täglich, 2,85 bis 7,6 g	kontinuierlich	365	365
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	3 x täglich, 3 bis 12 Tabletten	kontinuierlich	365	365
Sevelamer oder	3 x täglich, 2,4 bis 12 g	kontinuierlich	365	365
Lanthankarbonat	3 x täglich, 0,75 bis 3,75 g	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁷	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Colestilan	1/2/3 g	198 Filmtabletten (1 g)/ 90 Granulatbeutel (2 g)/ 90 Granulatbeutel (3 g)	2 190 bis 5 475 Tabletten/ 1 095 bis 4 380 Granulatbeutel

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kalziumhaltige Phosphatbinder oder

Kalziumkarbonat	500 mg	200 Filmtabletten	2 190 bis 7 300 Tabletten
Kalziumazetat	475/500/660/700/950 mg	200 Filmtabletten	1 095 bis 2 920 Tabletten
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	435 mg + 235 mg	200 Filmtabletten	1 095 bis 4 380 Tabletten
Sevelamer oder	800 mg/2,4 g	180 Filmtabletten/ 60 Sachets	1 095 bis 5 475 Tabletten
Lanthankarbonat	250/500/750 mg/1 g	90 Kautabletten	1 095 bis 1 825 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Colestilan	253,80 € (1 g, 198 Stück)	221,03 € [1,85 € ⁸ ; 30,73 € ⁹]
	231,73 € (2 g, 90 Stück)	201,75 € [1,85 € ⁸ ; 27,94 € ⁹]
	342,11 € (3 g, 90 Stück)	298,17 € [1,85 € ⁸ ; 41,90 € ⁹]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kalziumhaltige Phosphatbinder oder

Kalziumkarbonat	24,53 € (500 mg, 200 Stück) ¹⁰	22,05 € [1,23 € ⁸ ; 1,25 € ⁹]
-----------------	---	--

⁷ Größte Packung.⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.⁹ Rabatt nach § 130a SGB V.¹⁰ Festbetrag.



Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Kalziumazetat	27,69 € (950 mg, 200 Stück) ¹⁰	24,89 € [1,38 € ^B ; 1,42 € ^C]
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	53,86 € (200 Filmtabletten)	49,37 € [2,69 € ^B ; 1,80 € ^C]
Sevelamer oder	290,90 € (800 mg, 180 Stück)	253,63 € [1,85 € ^B ; 35,42 € ^C]
Lanthankarbonat	169,41 € (250 mg, 90 Stück) 292,61 € (750 mg, 90 Stück)	147,51 € [1,85 € ^B ; 20,05 € ^C] 255,12 € [1,85 € ^B ; 35,64 € ^C]

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Colestilan	2 446,83 € bis 4 913,87 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Kalziumhaltige Phosphatbinder oder	
Kalziumkarbonat	241,45 € bis 804,83 €
Kalziumazetat	136,27 € bis 363,39 €
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	270,30 € bis 1 081,20 €
Sevelamer oder	1 542,92 € bis 7 714,58 €
Lanthankarbonat	1 794,71 € bis 5 173,27 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. Oktober 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

2. Tragende Gründe und Beschluss vom 5. Dezember 2013

2.1 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:

- zugelassene Anwendungsgebiete,
- medizinischer Nutzen,
- medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
- Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
- 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.

2.2 Eckpunkte der Entscheidung

In seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 hat der G-BA über die Nutzenbewertung Colestilan gemäß § 35a SGB V beschlossen. Im Nachgang zu der Veröffentlichung des Beschlusses auf der Internetseite des G-BA sind Fehler in der Berechnung und Darstellung der Therapiekosten für Colestilan und für die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgefallen.

Bei den Therapiekosten wurde für Colestilan in der Tabelle „Verbrauch“ für die Granulatbeutel die Anzahl der Granulatbeutel für die Höchstdosierung (15 g/Tag) versehentlich nochmals addiert, so dass ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4 380 statt 2 190 Granulatbeutel angegeben wurde.

In der Tabelle „Kosten der Arzneimittel“ wurden für Colestilan die Kosten (Apothekerverkaufspreise) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V in korrekter Höhe angegeben. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte wurden in der Tabelle jedoch fehlerhaft dargestellt. Die weitere Berechnung erfolgte auf der Grundlage der korrekt berechneten Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.

In der Tabelle „Jahrestherapiekosten“ wurde zur Berechnung der Obergrenze die Tageshöchst-dosis von 15 g zugrunde gelegt; jedoch anstatt 3 x täglich je ein 2-Gramm-Granulatbeutel plus ein 3-Gramm-Granulatbeutel (entsprechend $3 \times (2 \text{ g} + 3 \text{ g}) = 15 \text{ g}$) nur 3 x täglich je zwei 2-Gramm-Granulatbeutel (entsprechend $3 \times (2 \text{ g} + 2 \text{ g}) = 12 \text{ g}$) berechnet. Für die geänderte Darstellung der Jahrestherapiekosten werden die Kosten für Tagesdosierungen von 6 bis 15 Gramm sowohl für die Filmtabletten, als auch für das Granulat abgebildet.

Der Berechnung der Therapiekosten für Kalziumkarbonat und Kalziumazetat wurde jeweils der Stufe I-Festbetrag zugrunde gelegt und in den Tragenden Gründen korrekt mit 24,54 € für die größte Packungsgröße mit 200 Stück zu jeweils 500 mg für Kalziumkarbonat bzw. 27,70 € für die größte Packungsgröße mit 200 Stück zu jeweils 950 mg für Kalziumazetat angegeben. Im Beschluss wurde jedoch in der Tabelle „Kosten der Arzneimittel“ in der Spalte „Kosten“ sowie in der Spalte „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte“ die Kosten der jeweiligen Fertigarzneimittel angegeben; dies sind für Kalziumkarbonat die gleichpreisigen Fertigarzneimittel CC Nefro[®] und Dreisacarb[®] und für Kalziumazetat die gleichpreisigen Fertigarzneimittel Calcet[®], Calciumacetat 950 mg, Calciumacetat Nefro[®], Phosphosorb[®] und Renacet[®]. Für Kalziumazetat ergibt sich keine Änderung der Jahrestherapiekosten. Für Kalziumkarbonat ergeben sich Jahrestherapiekosten von 241,56 € bis 805,19 €.

Für den Wirkstoff Lanthankarbonat wurden für die Tages-Höchst-dosierung von 3 750 mg ein Verbrauch von 5 Kautabletten zu jeweils 750 mg zugrunde gelegt. Eine gleichmäßige Verteilung der Tagesdosis auf die drei Hauptmahlzeiten ist jedoch sinnvoller. Dies kann durch die Einnahme von dreimal täglich jeweils 1 250 mg in Form von einer Kautablette mit 1 000 mg und einer Kautablette mit 250 mg erreicht werden. In der Tabelle „Verbrauch“ werden daher als obere Grenze der Spanne 2 190 ($3 \times (1+1) \times 365$) anstatt bisher 1 825 (5×365) Kautabletten angegeben.

Die Darstellung der Kosten in der Tabelle „Kosten der Arzneimittel“ wird für den Wirkstoff Lanthankarbonat um die Kosten für die 1 000 mg-Kautabletten ergänzt.

Die Jahrestherapiekosten für den Wirkstoff Lanthankarbonat verringern sich für die Tages-Höchst-dosierung auf 5 078,37 €.

Aus Gründen der Nachvollziehbarkeit der Änderungen hält der Unterausschuss Arzneimittel eine Änderung der Angaben in der Arzneimittel-Richtlinie zu der Nutzenbewertung von Colestilan unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ für erforderlich.

2.3 Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 3a SGB V

Für die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie bedarf es nicht der Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens nach § 92 Abs. 3a SGB V. Pharmazeutische Unternehmen werden durch die Berichtigung der Angaben zu den Kosten von Colestilan nicht beschwert; mit der Änderung wird lediglich eine Anpassung der Kostendarstellung an die bestehende unstreitige Sach- und Rechtslage vorgenommen.

2.4 Verfahrensablauf

Nach der Beschlussfassung ist eine Unrichtigkeit im Beschluss hinsichtlich der Kostenberechnung und -darstellung von Colestilan und der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgefallen.

Der Sachverhalt wurde in der Arbeitsgruppe AG § 35a und im Unterausschuss Arzneimittel beraten und ein Änderungsbeschluss konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie hinsichtlich einer sachlichen Richtigstellung der Kostendarstellung von Colestilan im Beschluss vom 1. Oktober 2013 beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	29. Oktober 2013	Beratung über den Sachverhalt
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Beratung über einen Änderungsbeschluss hinsichtlich der Kostendarstellung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013; Notwendigkeit weiterer Korrekturen der Therapiekosten und Rückverweisung an die AG § 35a
AG § 35a	12. November 2013	Beratung über weitere Korrekturen der Therapiekosten
Unterausschuss Arzneimittel	19. November 2013	Beratung über einen Änderungsbeschluss hinsichtlich der Kostendarstellung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013
Plenum	5. Dezember 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

2.5 Beschluss

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 5. Dezember 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Oktober 2013 (BAnz AT 06.12.2013 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII werden die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Colestilan unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ wie folgt geändert:

a) In der Tabelle „Verbrauch“

- wird für den Wirkstoff Colestilan in der Spalte „Jahresdurchschnittsverbrauch“ die Angabe „1 095 bis 4 380 Granulatbeutel“ durch die Angabe „1 095 bis 2 190 Granulatbeutel“ ersetzt;
- wird für den Wirkstoff Lanthankarbonat in der Spalte „Jahresdurchschnittsverbrauch“ die Angabe „1 095 bis 1 825 Tabletten“ durch die Angabe „1 095 bis 2 190 Tabletten“ ersetzt.

b) In der Tabelle „Kosten der Arzneimittel“

- wird für den Wirkstoff Colestilan in der Spalte „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte“ in Zeile 1 die Angabe „221,03“ durch die Angabe „221,22“ ersetzt, in Zeile 2 die Angabe „201,75“ durch die Angabe „201,94“ ersetzt und in Zeile 3 die Angabe „298,17“ durch die Angabe „298,36“ ersetzt;
- wird für den Wirkstoff Kalziumkarbonat in der Spalte „Kosten“ die Angabe „22,53“ durch die Angabe „22,54“ ersetzt und in der Spalte „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte“ die Angabe „22,05“ durch die Angabe „22,06“ ersetzt;
- wird für den Wirkstoff Kalziumazetat in der Spalte „Kosten“ die Angabe „27,69“ durch die Angabe „27,70“ ersetzt und in der Spalte „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte“ die Angabe „1,38“ durch die Angabe „1,39“ ersetzt;
- wird für den Wirkstoff Lanthankarbonat in der Spalte „Kosten“ die Angabe „309,52 € (1 000 mg, 90 Stück)“ ergänzt und in der Spalte „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte“ die Angabe „269,89 € [1,85 €⁸; 37,78 €⁹]“ ergänzt.

c) In der Tabelle „Jahrestherapiekosten“

- wird für den Wirkstoff Colestilan in der Spalte „Jahrestherapiekosten pro Patient“ die Angabe „2 446,83 € bis 4 913,87 €“ durch die Angabe „2 446,83 € bis 6 117,07 € (Filmtabletten) bzw. 2 456,94 € bis 6 086,98 € (Granulat)“ ersetzt;
- wird für den Wirkstoff Kalziumkarbonat in der Spalte „Jahrestherapiekosten pro Patient“ die Angabe „241,45 € bis 804,83 €“ durch die Angabe „241,56 € bis 805,19 €“ ersetzt;
- wird für den Wirkstoff Lanthankarbonat in der Spalte „Jahrestherapiekosten pro Patient“ die Angabe „5 173,27“ durch die Angabe „5 078,37“ ersetzt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Dezember 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

2.6 Anhang

2.6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Colestilan**

Vom 5. Dezember 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Oktober 2013 (BANz AT 06.12.2013 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Colestilan unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ wie folgt geändert:

a) In der Tabelle „Verbrauch“

- wird für den Wirkstoff Colestilan in der Spalte „Jahresdurchschnittsverbrauch“ die Angabe „1 095 bis 4 380 Granulatbeutel“ durch die Angabe „1 095 bis 2 190 Granulatbeutel“ ersetzt;
- wird für den Wirkstoff Lanthankarbonat in der Spalte „Jahresdurchschnittsverbrauch“ die Angabe „1 095 bis 1 825 Tabletten“ durch die Angabe „1 095 bis 2 190 Tabletten“ ersetzt.

b) In der Tabelle „Kosten der Arzneimittel“

- wird für den Wirkstoff Colestilan in der Spalte „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte“ in Zeile 1 die Angabe „221,03“ durch die Angabe „221,22“ ersetzt, in Zeile 2 die Angabe „201,75“ durch die Angabe „201,94“ ersetzt und in Zeile 3 die Angabe „298,17“ durch die Angabe „298,36“ ersetzt;
- wird für den Wirkstoff Kalziumkarbonat in der Spalte „Kosten“ die Angabe „22,53“ durch die Angabe „22,54“ ersetzt und in der Spalte „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte“ die Angabe „22,05“ durch die Angabe „22,06“ ersetzt;
- wird für den Wirkstoff Kalziumazetat in der Spalte „Kosten“ die Angabe „27,69“ durch die Angabe „27,70“ ersetzt und in der Spalte „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte“ die Angabe „1,38“ durch die Angabe „1,39“ ersetzt;
- wird für den Wirkstoff Lanthankarbonat in der Spalte „Kosten“ die Angabe „309,52 € (1 000 mg, 90 Stück)“ ergänzt und in der Spalte „Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte“ die Angabe „269,89 € [1,85 €⁸; 37,78 €⁹]“ ergänzt.

c) In der Tabelle „Jahrestherapiekosten“

- wird für den Wirkstoff Colestilan in der Spalte „Jahrestherapiekosten pro Patient“ die Angabe „2 446,83 € bis 4 913,87 €“ durch die Angabe „2 446,83 € bis 6 117,07 € (Filmtabletten) bzw. 2 456,94 € bis 6 086,98 € (Granulat)“ ersetzt;
- wird für den Wirkstoff Kalziumkarbonat in der Spalte „Jahrestherapiekosten pro Patient“ die Angabe „241,45 € bis 804,83 €“ durch die Angabe „241,56 € bis 805,19 €“ ersetzt;
- wird für den Wirkstoff Lanthankarbonat in der Spalte „Jahrestherapiekosten pro Patient“ die Angabe „5 173,27“ durch die Angabe „5 078,37“ ersetzt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Dezember 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

3. Tragende Gründe und Beschluss vom 20. Februar 2014

3.1 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.

3.2 Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 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. 5. Kapitel, § 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.

Aus den in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 dargelegten Erwägungen hatte der G-BA nach der Aufhebung des in § 6 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV geregelten Wirtschaftlichkeitskriteriums² die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Colestilan bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (

- Kalzium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder einzeln oder in Kombination.

² vgl. Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, BGBl I S. 3108 ff.

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

wie folgt gefasst:

- Kalziumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer oder Lanthankarbonat

und auf dieser Grundlage den Beschluss über die Nutzenbewertung zu Colestilan nach § 35a Abs. 3 SGB V vom 1. Oktober 2013 gefasst.

Mit Schreiben vom 15. November 2013 hat der pharmazeutische Unternehmer zu dem Beschluss vom 1. Oktober 2013 Stellung genommen. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seinen Sitzungen am 10. Dezember 2013 und 11. Februar 2014 über die Stellungnahme beraten und ist in der Folge zu dem Ergebnis zu gekommen, die mit Beschluss vom 1. Oktober 2013 in der Arzneimittel-Richtlinie getroffenen Feststellungen zur Nutzenbewertung von Colestilan abzuändern auf der Grundlage einer wie folgt abgeänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat.
Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten.
- Bei Patienten bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z.B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Colestilan gegenüber der vorbezeichneten zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie der vom pharmazeutischen Unternehmer im Nachgang zum Beschluss vom 1. Oktober 2013 eingereichten Stellungnahme 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 zu folgender Bewertung gelangt:

3.2.1 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 Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, sind

- Kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat.
Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten.
- Bei Patienten bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z.B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat.

Kriterien nach Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:³

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.
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 Hyper-phosphatämie 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

³ 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.

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.

Grundsätzlich kommen 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 ursprünglich 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.

Die dem Beschluss vom 1. Oktober 2013 zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „kalziumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer oder Lanthankarbonat“ beruht auf der Feststellung, dass für die Mehrzahl der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten alle drei Wirkstoffgruppen bzw. Wirkstoffe gleichermaßen geeignet sind. Unter Anwendung des in § 6 Abs. 2a AM-NutzenV festgelegten Grundsatzes, dass wenn für die Vergleichstherapie mehrere Alternativen gleichermaßen zweckmäßig sind, der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden kann, folgt daraus für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Teilanwendungsgebiet von Colestilan: Patientengruppe „a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist“, dass die Arzneimittel Sevelamer und Lanthankarbonat als weitere Alternativen für eine zweckmäßige Vergleichstherapie neben kalziumhaltigen Phosphatbindern anzugeben sind. Diese aus rechtlicher Sicht gebotene Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Verhältnis zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Fassung vom 9. Oktober 2012 war bereits Gegenstand des Beschlusses des G-BA vom 1. Oktober 2013. Insoweit weicht der Beschluss vom 20. Februar 2014 von diesem Beschluss nicht ab.

Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind jedoch sowohl Patienten umfasst, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder, Sevelamer und Lanthankarbonat in einem Alternativverhältnis stehen, also beide Wirkstoffgruppen gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen.

Dabei stellen Hyperkalzämie und/oder andere Kontraindikationen eine Limitation für die Anwendung kalziumhaltigen Phosphatbinder dar. Für Patienten mit Hyperkalzämie und/oder anderen Kontraindikationen sind kalziumhaltige Phosphatbinder nicht gleichermaßen geeignet. Diese Patienten stellen eine Patientengruppe dar, für die der G-BA eine gesonderte Betrachtung in der Nutzenbewertung als sachgerecht erachtet.

Die Festlegung einer separaten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Gruppe derjenigen Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie) wird daher wieder aufgenommen. Aluminiumhaltige Phosphatbinder werden aus den oben ausgeführten Gründen nicht mehr benannt.

In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer Nachweise zum Zusatznutzen gegenüber beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Das IQWiG hat diese Nachweise in seinem Bericht (Colestilan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte – Nr. 173, Auftrag: A13-15, Version: 1.0, vom 27.06.2013) bewertet. Diese Unterlagen waren Gegenstand des schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens.

Vor diesem Hintergrund werden der Abänderung des Beschlusses über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Colestilan das vorliegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, die vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung, die hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen, sowie die Einwände gegen den Beschluss vom 1. Oktober 2013 zugrunde gelegt. Die Durchführung eines erneuten Nutzenbewertungsverfahrens ist nicht erforderlich. Soweit aluminiumhaltige Phosphatbinder im Unterschied zu der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr berücksichtigt werden, trägt der G-BA mit dieser Änderung dem sowohl von dem pharmazeutischen Unternehmer als auch in dem durchgeführten Stellungnahmeverfahren vorgetragene Einwand Rechnung, dass diese Arzneimittel nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht mehr als zweckmäßige Therapie in dem Anwendungsgebiet von Colestilan angesehen werden können. Soweit die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Angaben im ersten Spiegelstrich erweitert wird um „Sevelamer oder Lanthankarbonat“, vollzieht der G-BA, wie bereits ausgeführt, hiermit lediglich eine sich aus der Änderung der AM-Nutzen⁴ ergebende Folgeänderung für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach, die bereits Gegenstand der Beschlussfassung vom 1. Oktober 2013 war. Der sich daraus ergebende Möglichkeit, den Zusatznutzen von Colestilan auch gegenüber Sevelamer oder Lanthankarbonat nachzuweisen, auf die der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 27. August 2013 hingewiesen hat, hat der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 9. September 2013 widersprochen⁵, den Widerspruch in einem anwaltlich begründeten Schreiben seiner Verfahrensbevollmächtigten vom 15. November 2013 aufrecht erhalten und darin zusätzlich für dieses Teilanwendungsgebiet die Festsetzung von kalziumhaltigen Phosphatbindern als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie beantragt. Da der pharmazeutische Unternehmer seinen Widerspruch in einem an das Bundesministerium für Gesundheit gerichteten Schreiben vom 18. Dezember 2013 insoweit bekräftigt hat, durfte der G-BA unter Gesamtwürdigung aller Umstände davon ausgehen, dass der pharmazeutische Unternehmer nicht beabsichtigt, den Zusatznutzen von Colestilan gegenüber den Arzneimitteln Sevelamer und Lanthankarbonat nachzuweisen. Insoweit wird die Durchführung einer erneuten Nutzen-

⁴ Wegfall des Wirtschaftlichkeitskriteriums und Einfügung eines neuen Absatz 2a in § 6 AM-NutzenV.

⁵ Entsprechend der Darstellung der von ihm beauftragten Verfahrensbevollmächtigten in einem an das Bundesministerium für Gesundheit gerichteten Schreiben vom 18. Dezember 2013 hat der pharmazeutische Unternehmer der vom G-BA mit Schreiben vom 27. August 2013 Möglichkeit, wegen der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein neues Dossier beim G-BA einzureichen, widersprochen.

bewertung nicht für erforderlich gehalten. Soweit es die gesonderte Ausweisung der Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind, betrifft, trägt der G-BA mit dieser Änderung den vom pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 15. November 2013 vorgetragene Einwendungen Rechnung.

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

Ausgehend hiervon werden für den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe „a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist“ die Nachweise zum Zusatznutzen für das „Teilanwendungsgebiet A I (ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)“ des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen und für die Patientengruppe „b) Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind“ die Nachweise zum Zusatznutzen für das „Teilanwendungsgebiet A II (mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)“ des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Colestilan wie folgt bewertet:

a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist

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 „kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat“ ist nicht belegt.

Begründung:

Zusatznutzen gegenüber „kalziumhaltigen Phosphatbindern“

Zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 Kalzium-azetat 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 kalziumbedingten Nebenwirkungen für den Kalziumazetatarm 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.

b) Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind

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 „Sevelamer“ ist nicht belegt.

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, plazebokontrollierten 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 200 Patienten (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 der Studie MCI-196-E07 zugrunde gelegt. Von der gesamten Studienpopulation von 331 Patienten wurden vom pharmazeutischen Unternehmer 81 Patienten (24,5 %) als Zielpopulation (Patienten mit Kontraindikation gegenüber kalziumhaltigen Phosphat-bindern) definiert. Die Patienten verteilten sich gleichmäßig auf beide Studienarme: 39 von 162 Patienten (24,1 %) im Colestilan-Arm und 42 von 169 Patienten (24,9 %) im Sevelamer-Arm. Charakterisiert waren die Patienten über das Vorliegen einer Hyperkalzämie (Serumkalziumspiegel $\geq 2,54$ mmol/l) und einer Überschreitung des Kalzium x Phosphat-Ionenproduktes von 4,5 mmol/l. Die Definition wird als ausreichende Annäherung an die eigentliche Zielpopulation erachtet. Die Ergebnisse zu der dadurch definierten Patientengruppe werden der Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber Sevelamer in der Patientengruppe der Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert, sind zugrunde gelegt.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen der Zielpopulation sind die Ergebnisse wenig aussagekräftig. Das Verzerrungspotenzial ist wegen des offenen Studiendesigns hoch.

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, SOCs) „Kardiale Störungen“ oder „Vaskuläre Störungen“ der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Klassifikation auftritt. Die einzelnen SOCs 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, das 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 oder geringeren Nutzen 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, das 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 „symptomatische Hyperkalzämie“ oder eine „hyperkalzämische Krise“ trat in keinem der Studienarme auf. Es lassen sich für diese Endpunkte 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. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten im Colestilan-Arm numerisch häufiger auf als im Sevelamer-Arm auf, jedoch nicht statistisch signifikant. Eine Herabstufung des Zusatznutzens auf einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der höheren Rate an Therapieabbrüchen im Colestilan-Arm erscheint auch wegen der durch das Studien-design bedingten Unsicherheiten der Aussagekraft für diesen Endpunkt, insbesondere auch hinsichtlich der Sevelamer-Vorbehandlung, als nicht gerechtfertigt.

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

3.2.2 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) sowie die auf Basis der Daten nach § 217 f Abs. 7 SGB V⁶ für das Jahr 2012 ermittelte Anzahl von 49 633 GKV-Patienten zugrunde. Die Anzahl von ca. 50 000 Patienten wird als geeignete Näherung erachtet. Für die Patientengruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist, wird eine Obergrenze von 37 355 Patienten; für Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind, eine Spanne von 17 786 bis 56 927 vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitet und vom IQWiG als plausibel bewertet. Abweichend hiervon geht der G-BA nicht davon aus, dass bei bis zu 100 % der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sein können.

Entsprechend den ambulanten Verordnungen für das Jahr 2012⁵ wurden 18 815 Patienten (das entspricht 38 % der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten) ausschließlich Sevelamer oder Lanthankarbonat verordnet und 18 333 Patienten (37 %) wurden ausschließlich kalziumhaltige Phosphatbinder verordnet. Für diese 18 333 Patienten kann das Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern ausgeschlossen werden. Daneben wurden 12 485 Patienten (25 %) über das Jahr sowohl kalziumhaltige Phosphatbinder als auch kalziumfreie Phosphatbinder (Sevelamer oder Lanthankarbonat) verordnet; davon liegen für die zweite Jahreshälfte für 6 864 Patienten (14 %) Verordnungen entweder nur für kalziumhaltige Phosphatbinder oder sowohl für kalziumhaltige als auch für kalziumfreie Phosphatbinder vor. Daher kann auch für diese 6 864 Patienten das Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern ausgeschlossen werden. Damit umfasst die Patientengruppe, für die kalziumhaltige Phosphatbinder geeignet sind, 25 197 Patienten (51 %). Über die verbleibenden 5 621 (11 %) Patienten der Gruppe, denen im Jahr 2012 kalziumhaltige und kalziumfreie Phosphatbinder verordnet wurden, liegen keine ausreichenden Angaben vor, um sie sicher der Patientengruppe a) oder b) zuordnen zu können. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei diesen Patienten eine Kontra-indikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder vorliegt, werden diese Patienten der Patientengruppe b) zugeordnet. Damit umfasst die Patientengruppe b) mit Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder 24 436 Patienten (49 %). Da nicht für alle Patienten, die der Patientengruppe b) zugeordnet werden, von einer vorliegenden Kontraindikation ausgegangen werden kann, stellt die Anzahl von 24 436 Patienten lediglich die Obergrenze der Patienten dar, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern nicht geeignet ist und dementsprechend stellt die Anzahl von 25 197 Patienten lediglich die Untergrenze der Patienten dar, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist. Für die Darstellung werden die Patientenzahlen auf jeweils ca. 25 000 Patienten gerundet.

⁶ Anhand der ambulanten Verordnungen (auf PZN-Basis) in Verbindung mit der ambulanten (Diagnosecode für mindestens zwei Quartale im Jahr 2012 dokumentiert) und stationären Diagnose „Chronische Nierenkrankheit Stadium 5“ (ICD-10 GM Version 2012: N18.5) und „Dialyse“ (ICD-10 GM Version 2012: Z49.1 und Z49.2) ermittelt.

3.2.3 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: 4. Februar 2014): 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 aufgrund verminderter Resorption fettlöslicher Vitamine (A, D, E, K) und Darmperforation wurden als mögliche Risiken in den Risikominimierungsplan aufgenommen.

3.2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2014).

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 Renegel[®] (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 nachgewiesen; 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.

3.3 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.

3.4 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 Vorprüfung auf formale 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.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. September 2013 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage XII hinsichtlich der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Colestilan nach § 35a SGB V abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert. In der Sitzung des Plenums am 1. Oktober 2013 erfolgte die Beschlussfassung.

Nach der Beschlussfassung am 1. Oktober 2013 sind Fehler in der Kostenberechnung und -darstellung der Therapiekosten für Colestilan sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgefallen die zu einer fehlerhaften Angabe der Jahrestherapiekosten geführt haben.

Der Sachverhalt wurde in der Arbeitsgruppe AG § 35a und im Unterausschuss Arzneimittel beraten. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 19. November 2013 über die Änderung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 abschließend beraten und einen Ände-

rungsbeschluss konsentiert, der in der Sitzung des Plenums am 5. Dezember 2013 vom G-BA beschlossen wurde.

Nachdem der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 15. November 2013 zu dem Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Colestilan vom 1. Oktober 2013 Stellung genommen hat, hat der Unterausschuss Arzneimittel in seinen Sitzungen am 10. Dezember 2013 und 11. Februar 2014 über diese Stellungnahme beraten und ist in der Folge zu dem Ergebnis zu gekommen, die mit Beschluss vom 1. Oktober 2013 in der Arzneimittel-Richtlinie getroffenen Feststellungen zur Nutzenbewertung von Colestilan abzuändern.

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 sowie unter Würdigung der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vom 15. November 2013.

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.

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 Nutzenbewertungs-Verfahren für Colestilan.

AG § 35a	17. September 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens 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
AG § 35a	29. Oktober 2013	Nach der Beschlussfassung am 1. Oktober 2013 sind Fehler in der Kostenberechnung und -darstellung der Therapiekosten für Colestilan sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgefallen die zu einer fehlerhaften Angabe der Jahrestherapiekosten geführt haben. Beratung über den Sachverhalt
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Beratung über einen Änderungsbeschluss hinsichtlich der Kostendarstellung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013; Notwendigkeit weiterer Korrekturen der Therapiekosten und Rückverweisung an die AG § 35a
AG § 35a	12. November 2013	Beratung über weitere Korrekturen der Therapiekosten
Unterausschuss Arzneimittel	19. November 2013	Beratung über einen Änderungsbeschluss hinsichtlich der Kostendarstellung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013
Plenum	5. Dezember 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2013 28. Januar 2014	Beratung über weiteres Vorgehen hinsichtlich der gegen den Beschluss vom 1. Oktober 2013 vorgebrachte Einwände
AG § 35a	4. Februar 2014	Beratung über weiteres Vorgehen hinsichtlich der gegen den Beschluss vom 1. Oktober 2013 vorgebrachte Einwände
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Beratung der Beschlussvorlage für die Abänderung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013
Plenum	20. Februar 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

3.5 Beschluss

**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 20. Februar 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Februar 2014 (BAnz AT 27.02.2014 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Abänderung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Colestilan werden in Anlage XII die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Colestilan wie folgt gefasst:**

Colestilan

Beschluss vom: 20. Februar 2014

In Kraft getreten am: 20. Februar 2014

BAnz AT 12.03.2014 B1

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, sind

- kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat
- bei Patienten bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist

Es liegen keine aussagekräftigen Nachweise für die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

b) Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind¹

Population	Colestilan		Sevelamer		Colestilan vs. Sevelamer	
Studie MCI-196-E07	N	Patienten mit Ereignissen	N	Patienten mit Ereignissen	RR [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität (Gesamtmortalität)						
Studienpopulation	162	2 (1,2 %)	169	1 (0,6 %)	2,04 [0,21; 19,77] ²	0,558
Zielpopulation	39	1 (2,6 %)	42	0	2,15 [0,07; 62,4] ²	k.A.
Morbidität						
Kardiovaskuläre Ereignisse						
Kardiale Störungen (Herzerkrankungen)						
Studienpopulation	162	10 (6,2 %)	169	17 (10,1 %)	0,61 [0,29; 1,30]	0,245
Zielpopulation	39	1 (2,6 %)	42	4 (9,5 %)	0,27 [0,03; 2,31]	0,240
Vaskuläre Störungen (Gefäßerkrankungen)						
Studienpopulation	162	17 (10,5 %)	169	21 (12,4 %)	0,84 [0,46; 1,54]	0,603
Zielpopulation	39	5 (12,8 %)	42	7 (16,7 %)	0,77 [0,27; 2,22]	0,716
Erkrankungen des Nervensystems						
Studienpopulation	162	13 (8,0 %)	169	12 (7,1 %)	1,13 [0,53; 2,40]	0,807
Zielpopulation	39	2 (5,1 %)	42	2 (4,8 %)	1,08 [0,16; 7,28]	0,998
Symptomatische Frakturen³						
Vertebrale Frakturen						
Studienpopulation	162	1 (0,6 %)	169	0	entfällt ⁴	- / -
Zielpopulation	39	1 (2,6 %)	42	0	2,15 [0,07; 62,4] ²	k.A.
Non-vertebrale Frakturen						
Studienpopulation	162	1 (0,6 %)	169	0	entfällt ⁴	- / -
Zielpopulation	39	1 (2,6 %)	42	0	2,15 [0,07; 62,4] ²	k.A.
Hyperkalzämie						
Symptomatische Hyperkalzämie						
Studienpopulation	162	0	169	0	entfällt ⁴	- / -
Zielpopulation	39	0	42	0	entfällt ⁴	- / -

Population	Colestilan		Sevelamer		Colestilan vs. Sevelamer	
Hyperkalzämische Krise						
Studienpopulation	162	0	169	0	entfällt ⁴	- / -
Zielpopulation	39	0	42	0	entfällt ⁴	- / -
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Endpunkt in der Studie nicht erhoben.						
Unerwünschte Ereignisse⁵						
Unerwünschte Ereignisse						
Studienpopulation	162	136 (84,0 %)	169	131 (77,5 %)	1,08 [0,97; 1,20]	k.A.
Zielpopulation	39	35 (89,7 %)	42	31 (73,8 %)	1,22 [0,99; 1,50]	k.A.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Studienpopulation	162	26 (16,0 %)	169	25 (14,8 %)	1,08 [0,65; 1,80]	0,807
Zielpopulation	39	5 (12,8 %)	42	6 (14,3 %)	0,90 [0,30; 2,71]	0,884
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
Studienpopulation	162	34 (21,0 %)	169	13 (7,7 %)	2,73 [1,50; 4,99]	< 0,001
Zielpopulation	39	10 (25,6 %)	42	4 (9,5 %)	2,69 [0,92; 7,88]	0,058
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Gastrointestinale Störungen (SUE)						
Studienpopulation	162	4 (2,5 %)	169	1 (0,6 %)	3,52 [0,60; 20,54] ²	0,167
Zielpopulation	39	2 (5,1 %)	42	0	4,31 [0,20; 92,6] ²	k.A.
Stoffwechselazidose (SUE)						
Studienpopulation	162	0	169	0	entfällt ⁴	- / -
Zielpopulation	39	0	42	0	entfällt ⁴	- / -

Verwendete Abkürzungen: k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; RR = Relatives Risiko; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

¹ Daten der Studie MCI-196-E07 aus der Nutzenbewertung des IQWiG vom 27. Juni 2013 (A13-15), dem Dossier und der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Intention-to-Treat (ITT)-Auswertung (außer unerwünschte Ereignisse).

² Peto Odds Ratio, da die Raten in mindestens einer Zelle unter 1 % lagen.

³ Erfasst über einen entsprechenden MedDRA-Preferred Term (z. B. „spinal compression fracture“ für vertebrale Frakturen oder „fibula fracture“ oder „radius fracture“ für non-vertebrale Frakturen).

⁴ Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis.

⁵ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden unerwünschten Ereignis. Auswertung basierend auf der Safety-Population.

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

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist
Zielpopulation: mindestens ca. 25 000 Patienten.
- b) Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind
Zielpopulation: bis zu ca. 25 000 Patienten.

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 Bind-Ren® (Wirkstoff: Colestilan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Februar 2014): 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 aufgrund verminderter Resorption fettlöslicher Vitamine (A, D, E, K) und Darmperforation wurden als mögliche Risiken in den Risikominimierungsplan aufgenommen.

4. Therapiekosten

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus, Tagesdosis	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Colestilan	3 x täglich, 6 bis 15 g	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Kalziumhaltige Phosphatbinder oder				
Kalziumkarbonat	3 x täglich, 3 bis 10 g	kontinuierlich	365	365

Kalziumazetat	3 bis 4 x täglich, 2,85 bis 7,6 g	kontinuierlich	365	365
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	3 x täglich, 3 bis 12 Tabl.	kontinuierlich	365	365
Sevelamer oder	3 x täglich, 2,4 bis 12 g	kontinuierlich	365	365
Lanthankarbonat	3 x täglich, 0,75 bis 3,75 g	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁶	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Colestilan	1 / 2 / 3 g	198 Filmtabletten (1 g) / 90 Granulatbeutel (2 g) / 90 Granulatbeutel (3 g)	2 190 bis 5 475 Tabletten / 1 095 bis 2 190 Granulatbeutel
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Kalziumhaltige Phosphatbinder oder			
Kalziumkarbonat	500 mg	200 Filmtabletten	2 190 bis 7 300 Tab- letten
Kalziumazetat	475 / 500 / 660 / 700 / 950 mg	200 Filmtabletten	1 095 bis 2 920 Tab- letten
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	435 mg + 235 mg	200 Filmtabletten	1 095 bis 4 380 Tab- letten
Sevelamer oder	800 mg / 2,4 g	180 Filmtabletten / 60 Sachets	1 095 bis 5 475 Tab- letten
Lanthankarbonat	250 / 500 / 750 mg / 1 g	90 Kautabletten	1 095 bis 2 190 Tab- letten

⁶ Größte Packung.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Colestilan	253,80 € (1 g, 198 Stück) 231,73 € (2 g, 90 Stück) 342,11 € (3 g, 90 Stück)	240,48 € [1,80 € ⁷ ; 11,52 € ⁸] 219,45 € [1,80 € ⁷ ; 10,48 € ⁸] 324,60 € [1,80 € ⁷ ; 15,71 € ⁸]

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Kalziumhaltige Phosphatbinder oder		
Kalziumkarbonat	24,54 € (500 mg, 200 Stück) ⁹	22,06 € [1,23 € ⁷ ; 1,25 € ⁸]
Kalziumazetat	27,70 € (950 mg, 200 Stück) ⁹	24,89 € [1,39 € ⁷ ; 1,42 € ⁸]
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	53,86 € (200 Filmtabletten)	49,37 € [2,69 € ⁷ ; 1,80 € ⁸]
Sevelamer oder	290,90 € (800 mg, 180 Stück)	275,82 € [1,80 € ⁷ ; 13,28 € ⁸]
Lanthankarbonat	169,41 € (250 mg, 90 Stück)	160,09 € [1,80 € ⁷ ; 7,52 € ⁸]
	309,52 € (1 000 mg, 90 Stück)	293,55 € [1,80 € ⁷ ; 14,17 € ⁸]

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁹ Festbetrag.

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Colestilan	2 659,85 € bis 6 649,64 € (Filmtabletten) bzw. 2 669,98 € bis 6 619,28 € (Granulat)
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Kalziumhaltige Phosphatbinder oder	
Kalziumkarbonat	241,56 € bis 805,19 €
Kalziumazetat	136,27 € bis 363,39 €
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	270,30 € bis 1 081,20 €
Sevelamer oder	1 677,91 € bis 8 389,53 €
Lanthankarbonat	1 947,76 € bis 5 519,29 €

- b) Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus, Tagesdosis	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Colestilan	3 x täglich, 6 bis 15 g	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sevelamer oder	3 x täglich, 2,4 bis 12 g	kontinuierlich	365	365
Lanthankarbonat	3 x täglich, 0,75 bis 3,75 g	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹⁰	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Colestilan	1 / 2 / 3 g	198 Filmtabletten (1 g) / 90 Granulatbeutel (2 g) / 90 Granulatbeutel (3 g)	2 190 bis 5 475 Tabletten / 1 095 bis 2 190 Granulatbeutel
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Sevelamer oder	800 mg / 2,4 g	180 Filmtabletten / 60 Sachets	1 095 bis 5 475 Tab- letten
Lanthankarbonat	250 / 500 / 750 mg / 1 g	90 Kautabletten	1 095 bis 2 190 Tab- letten

¹⁰ Größte Packung.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Colestilan	253,80 € (1 g, 198 Stück) 231,73 € (2 g, 90 Stück) 342,11 € (3 g, 90 Stück)	240,48 € [1,80 € ¹¹ ; 11,52 € ¹²] 219,45 € [1,80 € ¹¹ ; 10,48 € ¹²] 324,60 € [1,80 € ¹¹ ; 15,71 € ¹²]

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Sevelamer oder	290,90 € (800 mg, 180 Stück)	275,82 € [1,80 € ¹¹ ; 13,28 € ¹²]
Lanthankarbonat	169,41 € (250 mg, 90 Stück)	160,09 € [1,80 € ¹¹ ; 7,52 € ¹²]
	309,52 € (1 000 mg, 90 Stück)	293,55 € [1,80 € ¹¹ ; 14,17 € ¹²]

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹² Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Colestilan	2 659,85 € bis 6 649,64 € (Filmtabletten) bzw. 2 669,98 € bis 6 619,28 € (Granulat)
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Sevelamer oder	1 677,91 € bis 8 389,53 €
Lanthankarbonat	1 947,76 € bis 5 519,29 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. Februar 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

3.6 Anhang

3.6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Colestilan**

Vom 20. Februar 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Februar 2014 (BAnz AT 27.02.2014 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Abänderung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Colestilan werden in Anlage XII die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Colestilan wie folgt gefasst:

Colestilan

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, sind

- kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat
- bei Patienten bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist
Es liegen keine aussagekräftigen Nachweise für die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.



b) Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind¹

Studie	Colestilan		Sevelamer		Colestilan vs. Sevelamer	
MCI-196-E07	N	Patienten mit Ereignissen	N	Patienten mit Ereignissen	RR [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität (Gesamtmortalität)						
Studienpopulation	162	2 (1,2 %)	169	1 (0,6 %)	2,04 [0,21; 19,77] ²	0,558
Zielpopulation	39	1 (2,6 %)	42	0	2,15 [0,07; 62,4] ²	k.A.
Morbidität						
Kardiovaskuläre Ereignisse						
Kardiale Störungen (Herzerkrankungen)						
Studienpopulation	162	10 (6,2 %)	169	17 (10,1 %)	0,61 [0,29; 1,30]	0,245
Zielpopulation	39	1 (2,6 %)	42	4 (9,5 %)	0,27 [0,03; 2,31]	0,240
Vaskuläre Störungen (Gefäßerkrankungen)						
Studienpopulation	162	17 (10,5 %)	169	21 (12,4 %)	0,84 [0,46; 1,54]	0,603
Zielpopulation	39	5 (12,8 %)	42	7 (16,7 %)	0,77 [0,27; 2,22]	0,716
Erkrankungen des Nervensystems						
Studienpopulation	162	13 (8,0 %)	169	12 (7,1 %)	1,13 [0,53; 2,40]	0,807
Zielpopulation	39	2 (5,1 %)	42	2 (4,8 %)	1,08 [0,16; 7,28]	0,998
Symptomatische Frakturen³						
Vertebrale Frakturen						
Studienpopulation	162	1 (0,6 %)	169	0	entfällt ⁴	- / -
Zielpopulation	39	1 (2,6 %)	42	0	2,15 [0,07; 62,4] ²	k.A.
Non-vertebrale Frakturen						
Studienpopulation	162	1 (0,6 %)	169	0	entfällt ⁴	- / -
Zielpopulation	39	1 (2,6 %)	42	0	2,15 [0,07; 62,4] ²	k.A.
Hyperkalzämie						
Symptomatische Hyperkalzämie						
Studienpopulation	162	0	169	0	entfällt ⁴	- / -
Zielpopulation	39	0	42	0	entfällt ⁴	- / -
Hyperkalzämische Krise						
Studienpopulation	162	0	169	0	entfällt ⁴	- / -
Zielpopulation	39	0	42	0	entfällt ⁴	- / -
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Endpunkt in der Studie nicht erhoben.						
Unerwünschte Ereignisse⁵						
Unerwünschte Ereignisse						
Studienpopulation	162	136 (84,0 %)	169	131 (77,5 %)	1,08 [0,97; 1,20]	k.A.
Zielpopulation	39	35 (89,7 %)	42	31 (73,8 %)	1,22 [0,99; 1,50]	k.A.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Studienpopulation	162	26 (16,0 %)	169	25 (14,8 %)	1,08 [0,65; 1,80]	0,807
Zielpopulation	39	5 (12,8 %)	42	6 (14,3 %)	0,90 [0,30; 2,71]	0,884

¹ Daten der Studie MCI-196-E07 aus der Nutzenbewertung des IQWiG vom 27. Juni 2013 (A13-15), dem Dossier und der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Intention-to-Treat (ITT)-Auswertung (außer unerwünschte Ereignisse).

² Peto Odds Ratio, da die Raten in mindestens einer Zelle unter 1 % lagen.

³ Erfasst über einen entsprechenden MedDRA-Preferred Term (z. B. „spinal compression fracture“ für vertebrale Frakturen oder „fibula fracture“ oder „radius fracture“ für non-vertebrale Frakturen).

⁴ Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis.

⁵ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden unerwünschten Ereignis. Auswertung basierend auf der Safety-Population.



Population	Colestilan		Sevelamer		Colestilan vs. Sevelamer	
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
Studienpopulation	162	34 (21,0 %)	169	13 (7,7 %)	2,73 [1,50; 4,99]	< 0,001
Zielpopulation	39	10 (25,6 %)	42	4 (9,5 %)	2,69 [0,92; 7,88]	0,058
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
Gastrointestinale Störungen (SUE)						
Studienpopulation	162	4 (2,5 %)	169	1 (0,6 %)	3,52 [0,60; 20,54] ²	0,167
Zielpopulation	39	2 (5,1 %)	42	0	4,31 [0,20; 92,6] ²	k.A.
Stoffwechselazidose (SUE)						
Studienpopulation	162	0	169	0	entfällt ⁴	- / -
Zielpopulation	39	0	42	0	entfällt ⁴	- / -

Verwendete Abkürzungen: k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; RR = Relatives Risiko; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

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

a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist

Zielpopulation: mindestens ca. 25 000 Patienten.

b) Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind

Zielpopulation: bis zu ca. 25 000 Patienten.

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: 4. Februar 2014):

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 aufgrund verminderter Resorption fettlöslicher Vitamine (A, D, E, K) und Darmporperation wurden als mögliche Risiken in den Risikominimierungsplan aufgenommen.

4. Therapiekosten

a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus, Tagesdosis	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Colestilan	3 x täglich, 6 bis 15 g	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Kalziumhaltige Phosphatbinder oder				
Kalziumkarbonat	3 x täglich, 3 bis 10 g	kontinuierlich	365	365
Kalziumazetat	3 bis 4 x täglich, 2,85 bis 7,6 g	kontinuierlich	365	365
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	3 x täglich, 3 bis 12 Tabl.	kontinuierlich	365	365
Sevelamer oder	3 x täglich, 2,4 bis 12 g	kontinuierlich	365	365
Lanthankarbonat	3 x täglich, 0,75 bis 3,75 g	kontinuierlich	365	365



Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ⁶	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Colestilan	1/2/3 g	198 Filmtabletten (1 g)/ 90 Granulatbeutel (2 g)/ 90 Granulatbeutel (3 g)	2 190 bis 5 475 Tabletten/ 1 095 bis 2 190 Granulatbeutel

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kalziumhaltige Phosphatbinder oder

Kalziumkarbonat	500 mg	200 Filmtabletten	2 190 bis 7 300 Tabletten
Kalziumazetat	475/500/660/700/950 mg	200 Filmtabletten	1 095 bis 2 920 Tabletten
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	435 mg + 235 mg	200 Filmtabletten	1 095 bis 4 380 Tabletten
Sevelamer oder	800 mg/2,4 g	180 Filmtabletten/60 Sachets	1 095 bis 5 475 Tabletten
Lanthankarbonat	250/500/750 mg/1 g	90 Kautabletten	1 095 bis 2 190 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Colestilan	253,80 € (1 g, 198 Stück) 231,73 € (2 g, 90 Stück) 342,11 € (3 g, 90 Stück)	240,48 € [1,80 € ⁷ ; 11,52 € ⁸] 219,45 € [1,80 € ⁷ ; 10,48 € ⁸] 324,60 € [1,80 € ⁷ ; 15,71 € ⁸]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kalziumhaltige Phosphatbinder oder

Kalziumkarbonat	24,54 € (500 mg, 200 Stück) ⁹	22,06 € [1,23 € ⁷ ; 1,25 € ⁸]
Kalziumazetat	27,70 € (950 mg, 200 Stück) ⁹	24,89 € [1,39 € ⁷ ; 1,42 € ⁸]
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	53,86 € (200 Filmtabletten)	49,37 € [2,69 € ⁷ ; 1,80 € ⁸]
Sevelamer oder	290,90 € (800 mg, 180 Stück)	275,82 € [1,80 € ⁷ ; 13,28 € ⁸]
Lanthankarbonat	169,41 € (250 mg, 90 Stück) 309,52 € (1 000 mg, 90 Stück)	160,09 € [1,80 € ⁷ ; 7,52 € ⁸] 293,55 € [1,80 € ⁷ ; 14,17 € ⁸]

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Colestilan	2 659,85 € bis 6 649,64 € (Filmtabletten) bzw. 2 669,98 € bis 6 619,28 € (Granulat)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kalziumhaltige Phosphatbinder oder

Kalziumkarbonat	241,56 € bis 805,19 €
Kalziumazetat	136,27 € bis 363,39 €
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	270,30 € bis 1 081,20 €
Sevelamer oder	1 677,91 € bis 8 389,53 €
Lanthankarbonat	1 947,76 € bis 5 519,29 €

⁶ Größte Packung

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V

⁹ Festbetrag



b) Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus, Tagesdosis	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Colestilan	3 x täglich, 6 bis 15 g	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Sevelamer oder	3 x täglich, 2,4 bis 12 g	kontinuierlich	365	365
Lanthankarbonat	3 x täglich, 0,75 bis 3,75 g	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹⁰	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Colestilan	1/2/3 g	198 Filmtabletten (1 g)/ 90 Granulatbeutel (2 g)/ 90 Granulatbeutel (3 g)	2 190 bis 5 475 Tabletten/ 1 095 bis 2 190 Granulatbeutel
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Sevelamer oder	800 mg/2,4 g	180 Filmtabletten/ 60 Sachets	1 095 bis 5 475 Tabletten
Lanthankarbonat	250/500/750 mg/1 g	90 Kautabletten	1 095 bis 2 190 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Colestilan	253,80 € (1 g, 198 Stück) 231,73 € (2 g, 90 Stück) 342,11 € (3 g, 90 Stück)	240,48 € [1,80 € ¹¹ ; 11,52 € ¹²] 219,45 € [1,80 € ¹¹ ; 10,48 € ¹²] 324,60 € [1,80 € ¹¹ ; 15,71 € ¹²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Sevelamer oder	290,90 € (800 mg, 180 Stück)	275,82 € [1,80 € ¹¹ ; 13,28 € ¹²]
Lanthankarbonat	169,41 € (250 mg, 90 Stück) 309,52 € (1 000 mg, 90 Stück)	160,09 € [1,80 € ¹¹ ; 7,52 € ¹²] 293,55 € [1,80 € ¹¹ ; 14,17 € ¹²]

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Colestilan	2 659,85 € bis 6 649,64 € (Filmtabletten) bzw. 2 669,98 € bis 6 619,28 € (Granulat)
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Sevelamer oder	1 677,91 € bis 8 389,53 €
Lanthankarbonat	1 947,76 € bis 5 519,29 €

¹⁰ Größte Packung

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V

¹² Rabatt nach § 130a SGB V



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. Februar 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. März 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Colestilan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers 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. 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.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 1.2.1 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 1. Oktober 2013) sowie Abschnitt 3.2.1 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. Februar 2014) „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“.

2.2 Nutzenbewertung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 1.2.1 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 1. Oktober 2013) sowie Abschnitt 3.2.1 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. Februar 2014) „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“.

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 1.2.1 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 1. Oktober 2013) sowie Abschnitt 3.2.1 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. Februar 2014) „Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“.

Über die in Abschnitt 3.2.1 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 1. Oktober 2013) für Patientengruppe „ a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist“ dargelegte Bewertung (Bewertung des Zusatznutzen gegenüber „kalziumhaltigen Phosphatbindern“) hinaus bewertet der G-BA die verfügbare Nachweisgrundlage wie folgt:

Zusatznutzen gegenüber „Sevelamer“

In Studie MCI-196-E07 wurden sowohl Patienten untersucht, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern oder Sevelamer oder Lanthankarbonat gleichermaßen geeignet ist (123 von 162 Patienten (76 %)), als auch Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind („Zielpopulation“ Patientengruppe b; 39 von 162 Patienten (24 %)). Eine separate Auswertung der Ergebnisse aus Studie MCI-196-E07 für Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern oder Sevelamer oder Lanthankarbonat gleichermaßen geeignet ist, liegt nicht vor. Auch bei Verwertung der Studie MCI-196-E07 für diese Patientenpopulation ist nicht von einem Zusatznutzen auszugehen, da die Anteile der Patienten mit Ereignis endpunktübergreifend für beide Studienarme vergleichbar sind, ausgenommen der Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse, die auch für diese Patientengruppe im Colestilan-Arm erhöht ist. Daher kann für die Gruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist, ein Zusatznutzen nicht als nachgewiesen angesehen werden.

Zusatznutzen gegenüber „Lanthankarbonat“

Zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Lanthankarbonat“ liegen keine Nachweise vor.

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 1.2.2 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 1. Oktober 2013) sowie Abschnitt 3.2.2 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. Februar 2014) „Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“.

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 1.2.3 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 1. Oktober 2013) sowie Abschnitt 3.2.3 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. Februar 2014) „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 1.2.4 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 1. Oktober 2013), Abschnitt 2.2.4 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 5. Dezember 2013) sowie Abschnitt 3.2.4 (Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. Februar 2014) „Therapiekosten“.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Colestilan](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Colestilan

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Colestilan
- **Handelsname:** BindRen®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hyperphosphatämie
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2013

Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt. Über die angeforderten Angaben hinausgehende Informationen werden nicht zur Nutzenbewertung berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-04-01-D-062)

- **Modul 1 (483.3 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-247/2013-03-28_Modul1_Colestilan.pdf)
- **Modul 2 (435.9 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-248/2013-03-28_Modul2_Colestilan.pdf)
- **Modul 3 (1.3 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-249/2013-03-28_Modul3A_Colestilan.pdf)
- **Modul 4 (7.6 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-250/2013-03-28_Modul4A_Colestilan.pdf)
- **Unterlage gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (170.5 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-252/Colestilan_Unterlage-gem-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (298.3 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-64/Informationen%20zur%20zVT_Colestilan.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für BindRen® (Colestilan):

BindRen® ist indiziert für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat 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 Lanthancarboxylat

Stand der Information: Oktober 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(445.1 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-251/2013-06-27_A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2013
- Mündliche Anhörung: 05.08.2013 oder 06.08.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Colestilan - 2013-04-01-D-062*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)

(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 22.07.2013 elektronisch an den G-BA

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Colestilan - 2013-04-01-D-062*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene

Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.08.2013 oder 06.08.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 29.07.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.08.2013 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Colestilan**

Stand: 30.07.2013

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH	29.07.2013
Genzyme GmbH/Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	19.07.2013
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH	22.07.2013
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	22.07.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	22.07.2013
Prof. Dr. Jürgen Bommer, Dialysezentrum Heidelberg	22.07.2013
Prof. Dr. Christoph Wanner Prof. Dr. Markus Ketteler Medizinische Klinik und Poliklinik I der Universität Würzburg Schwerpunkt Nephrologie	22.07.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH	Hr. Dr. Davies Hr. Dr. Grapenthin Hr. Dr. Müller Hr. Dr. Schneider
Genzyme GmbH	Hr. Dr. Edigkauer
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH	Hr. Decker Fr. Marzell Hr. Dr. Hofmann
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Hr. Dr. Wilken Hr. Dr. Wiegand
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch
Prof. Dr. Jürgen Bommer, Dialysezentrum Heidelberg	Hr. Prof. Bommer
Prof. Dr. Christoph Wanner Prof. Dr. Markus Ketteler Medizinische Klinik und Poliklinik I der Universität Würzburg Schwerpunkt Nephrologie	Hr. Prof. Ketteler Hr. Prof. Wanner

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Datum	22.07.2013
Stellungnahme zu	Colestilan (BindRen®)
Stellungnahme von	Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme von Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH (im weiteren: MPD) bezieht sich auf die folgenden sechs Sachverhalte der Nutzenbewertung von Colestilan (BindRen[®]):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Das IQWiG beurteilt Colestilan aufgrund seiner Zulassung als verordnungsfähig zu Lasten der GKV in Teilanwendungsgebiet AI. Dies entspricht jedoch nicht dem aktuellen Rechtsstand.2. Aluminiumbasierte Phosphatbinder werden vom IQWiG als nicht grundsätzlich kontraindiziert in der Langzeittherapie der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Dialyse erhalten, angesehen. Diese Betrachtungsweise lässt jedoch wesentliche Punkte unberücksichtigt und führt daher zu einer mangelhaften Beurteilung der Prävalenz in diesem Teilanwendungsgebiet.3. In der Nutzenbewertung von Colestilan wird von einem geringeren Nutzen gegenüber Sevelamer insbesondere aufgrund einer höheren Therapieabbruchrate ausgegangen. Die Beurteilung dieser Abbruchraten ist jedoch durch eine hohe Unsicherheit gekennzeichnet und enthält methodische Mängel. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass Colestilan mindestens den gleichen Nutzen wie Sevelamer hat.4. Die Nutzenbewertung von Colestilan lässt die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UEs) unberücksichtigt, da diese ohne nähere Begründung "als nicht interpretierbar angesehen wird". Für eine vollständige Bewertung von Colestilan ist jedoch auch die Gesamt-	<p><i>Siehe ausführliche Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zu den jeweiligen Punkten.</i></p>

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rate der UEs zu betrachten. Hierbei ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Unterschied zu Ungunsten von Colestilan.</p> <p>5. Die für den direkten Vergleich in Teilanwendungsgebiet All vorgelegte Extensionsstudie MCI-196-E10 wird als nicht relevant für die Nutzenbewertung von Colestilan angesehen. Nach Dafürhalten von MPD entspricht die Population ITT/SAF2.7 dieser Studie jedoch den vom IQWiG genannten Kriterien, so dass auch die Extensionsstudie für eine vollständige Nutzenbewertung von Colestilan berücksichtigt werden muss.</p> <p>6. Bei Anwendung der gleichen Methodik, wie vom IQWiG durchgeführt, sind für eine vollständige Nutzenbewertung auch die Ergebnisse der Endpunkte "Veränderung des Serum-LDL-Cholesterin", "Veränderung des Gesamtcholesterin", "Veränderung der Triglyzeride", "Veränderung des HbA1c" und "Veränderung der Harnsäure" in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Es liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid vor.</p>	
<p>Stellungnahme:</p> <p>1. Das IQWiG beurteilt Colestilan aufgrund seiner Zulassung als verordnungsfähig zu Lasten der GKV in Teilanwendungsgebiet AI. Dies entspricht jedoch nicht dem aktuellen Rechtsstand.</p> <p>Begründung:</p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung aus, "dass Colestilan zur Behandlung der CKD 5D zugelassen ist" (S.47) und schließt daraus auf die grundsätzliche Verordnungsfähigkeit in Teilanwendungsgebiet AI.</p>	<p>Der G-BA geht primär von der grundsätzlichen Erstattungsfähigkeit von Colestilan im gesamten zugelassenen Anwendungsgebiet aus. Daher unterliegt Colestilan als erstattungsfähiges Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dem ist entgegenzuhalten, dass die Verkehrsfähigkeit ("Zulassung") eines Arzneimittels nicht gleichzusetzen ist mit seiner Verordnungsfähigkeit zur Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [1]. Vielmehr entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 31 Abs. 1 Satz 1 SGB V in Verbindung mit § 34 und § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V über die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels.</p> <p>Wie bereits im Dossier in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 dargestellt, begründet der G-BA die Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in Teilanwendungsgebiet AI folgendermaßen:</p> <p>„Durch den Beschluss des G-BA bezüglich Aufnahme der nicht verschreibungspflichtigen Phosphatbinder in die Anlage I (so genannte OTC-Übersicht) der Arzneimittel-Richtlinie werden diese als Therapiestandard zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung gemäß § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V bestimmt.“</p> <p>Diese Aussage folgt § 12 Abs. 2 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), die aussagt, dass „die Verordnung [nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel] ausnahmsweise zulässig [ist], wenn die Arzneimittel bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten“. § 12 Abs. 11 führt weitergehend aus, dass in solchen Fällen, in denen die Verordnung eines nicht verschreibungspflichtigen Medikaments medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend ist, die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Medikaments unwirtschaftlich sein kann.</p> <p>Unter Anwendung von Kriterium 5 ("Wirtschaftlichere Therapie") hat der G-BA in Teilanwendungsgebiet AI die nicht-verschreibungspflichtigen Arzneimittel als zVT von Colestilan festgelegt. Im Umkehrschluss be-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>deutet dies, dass er die verschreibungspflichtigen Arzneimittel als nicht wirtschaftlich in diesem Teilanwendungsgebiet ansieht. Als Konsequenz hieraus ergibt sich, dass unter Berücksichtigung von § 12 Abs. 2 der AM-RL auch das verschreibungspflichtige Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI ungeachtet der Zulassung als faktisch unwirtschaftlich und daher nicht verordnungsfähig zu Lasten der GKV anzusehen ist. Dies steht in Analogie zu den Empfehlungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Sevelamer in denen eine wirtschaftliche Verordnung erst dann gegeben ist, wenn calciumbasierte Phosphatbinder kontraindiziert sind [2].</p> <p>Unter der Annahme, dass Colestilan (BindRen®) entgegen der vorherigen Ausführungen in Teilanwendungsgebiet AI als verordnungsfähig anzusehen ist, ist jedoch von einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Calciumacetat auszugehen. Dies begründet sich in den folgenden zwei Vorteilen:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Aufgrund des Wirkmechanismus von Colestilan bzw. seiner calciumfreien Formulierung birgt Colestilan nicht die gleichen Risiken, wie sie in der Anwendung von Calciumacetat auftreten, d. h. insbesondere das Auftreten calciumassoziierter kardiovaskulärer Ereignisse und Knochenstörungen (zusammengefasst als <i>chronic kidney disease - mineral and bone disorder</i> CKD-MBD). Dies ist in den weltweit wichtigsten Leitlinien KDIGO und K/DOQI anerkannt und kann somit als Stand des medizinischen Wissens angesehen werden [3, 4]. b. Im Gegensatz zu Calciumacetat verringert Colestilan LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, glykosyliertes Hämoglobin A1c (HbA1c) und Harnsäure im Serum signifikant [5] und besitzt somit 	<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 Kalziumacetat und stellen damit direkt vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „kalziumhaltige Phosphatbinder“ dar.</p> <p>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 Kalziumacetat in Tagesdosen zwischen 667 mg und 8004 mg bzw. 1334 mg und 13245 mg eingesetzt. Damit wurden Patienten außerhalb der für Deutschland empfohlenen Dosierungen behandelt, die gemäß</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen deutlichen Vorteil bei Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämo- oder Peritonealdialyse erhalten. Hierbei handelt es sich um eine Patientenpopulation, die durch eine große Anzahl von Komorbiditäten, wie z. B. Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie charakterisiert ist. Der aufgrund der Lipidsenkung gegebene zusätzliche Nutzen von Colestilan wurde auch bereits von der EMA im Zulassungsprozess gewürdigt [6].</p>	<p>den Fachinformationen von Kalziumazetat zwischen 2850 mg und 6650 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 kalziumbedingten Nebenwirkungen für den Kalziumazetatarm 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.</p>
<p>Stellungnahme:</p> <p>2. Aluminiumbasierte Phosphatbinder werden vom IQWiG als nicht grundsätzlich kontraindiziert in der Langzeittherapie der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Dialyse erhalten, angesehen. Diese Betrachtungsweise lässt jedoch wesentliche Punkte un-</p>	<p>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 Langzeitthe-</p>

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigt und führt daher zu einer mangelhaften Beurteilung der Prävalenz in diesem Teilanwendungsgebiet.</p> <p>Begründung:</p> <p>Das IQWiG geht im Nutzenbewertungsbericht von Colestilan auf den S.32-34 detailliert auf die Darstellung im Nutzendossier ein, dass aluminiumhaltige Phosphatbinder für die Langzeitbehandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium 5, die eine Peritoneal- oder Hämodialyse erhalten (im weiteren: CKD 5D) grundsätzlich kontraindiziert sind, gelangt jedoch abweichend von MPD zu dem Schluss, dass diese Wirkstoffklasse zur Langzeitbehandlung in der genannten Indikation geeignet ist.</p> <p>Hierzu sind jedoch die folgenden Anmerkungen aufzuführen:</p> <p>a. Das IQWiG stützt seine Aussage, dass aluminiumhaltige Phosphatbinder für die Langzeittherapie der Hyperphosphatämie bei CKD 5D-Patienten grundsätzlich geeignet wäre, zu einem großen Anteil auf die Auswertung der entsprechenden Fachinformationen aluminiumhaltiger Phosphatbinder [7, 8]. Das IQWiG beschreibt, dass aus diesen Fachinformationen eine Beschränkung der Therapiedauer nicht hervorgeht, und schließt umgekehrt aus den regelmäßig vorzunehmenden Kontrolluntersuchungen auf die Möglichkeit einer längerfristigen Therapiedauer. Diesem Vorgehen ist jedoch entgegenzuhalten, dass die Fachinformationen – insbesondere wie hier bei bereits seit längerem zugelassenen Medikamenten (z. B. Phosphonorm®: 1981) – meist nicht den aktuellen Stand des medizinischen Wissens wiedergeben können. Vielmehr sollte, wie bereits schon im Dossier und auch im Folgenden ausgeführt, auf aktuelle</p>	<p>rapie ungeeignet. Aluminiumhaltige Phosphatbinder werden daher nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsleitlinien und Arzneimittelbewertungen abgestellt werden, da nur diese den aktuellen Stand des medizinischen Wissens darstellen.</p> <p>Ungeachtet dessen stellt auch bereits die Fachinformation von Phosphonorm® das Auftreten "manifester Aluminiumintoxikation (Dialyse-Enzephalopathie, Dialyse-Osteomalazie)" [7] als Kontraindikation für die Anwendung aluminiumhaltiger Phosphatbinder dar. Es stellt sich hierbei jedoch grundsätzlich die Frage, ob es ethisch vertretbar wäre, die Behandlung mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern erst beim Auftreten dieser Kontraindikationen, d. h. von äußerst schwerwiegenden und auch schwer zu therapierenden Nebenwirkungen, wie der Dialyse-Osteomalazie oder der Dialyse-Enzephalopathie, zu beenden.</p> <p>Wie die European Public Assessment Reports (EPAR) von Colestilan (BindRen®) und Sevelamercarbonat (Renvela®) sowie die wissenschaftliche Diskussion zur (dezentralen) Zulassung von Lanthancarbonat (Fosrenol®; hier in Bezug auf die Frage, ob Lanthan die gleiche Gefahr darstellt) zeigen, stellt die durch Akkumulation von Aluminium ausgelöste toxische Wirkung auch für die Zulassungsbehörden ein schwerwiegendes Problem in der Anwendung aluminiumbasierter Phosphatbinder dar [6, 9, 10].</p> <p>b. Im Zusammenhang mit den aluminiumhaltigen Phosphatbindern sind sicherlich auch die Warnhinweise der Fachinformation von Ulcogant® [11], einem aluminiumhaltigen Antacidum, zu beachten. In Abschnitt 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung" führt die genannte Fachinformation aus, dass</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>"bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [...] aufgrund des Aluminiumanteils mit einer Erhöhung des Plasma-Aluminium-Spiegels zu rechnen [ist]". Die Einnahme von Ulcogant[®] wird daher "bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Urämie, Dialysepatienten) nicht empfohlen". Auffallend ist hierbei, dass der Warnhinweis für Ulcogant[®] ausgesprochen wurde, wenngleich die laut Fachinformation anzuwendende <u>Maximaldosis</u> von 4 x 1 Filmtablette pro Tag (entsprechend etwa 760 mg Aluminium) weniger Aluminium enthält, als die in der Fachinformation von Antiphosphat[®] [8] genannte <u>Minimaldosis</u> für Aluminiumhydroxidgel von 3 x 1 Filmtablette pro Tag (entsprechend etwa 1100 mg Aluminium). Eine wichtige Quelle, um Aussagen zum aktuellen Stand des medizinischen Wissens zu treffen, stellen evidenzbasierte medizinische Leitlinien dar. Für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz stellt die <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> (KDIGO)-Leitlinie eine der weltweit anerkanntesten Leitlinien dar [4]. Diese Leitlinie empfiehlt bei CKD 5D-Patienten auf den langfristigen Einsatz aluminiumhaltiger Phosphatbinder zu verzichten. Wie vom IQWiG festgestellt, beruht diese Empfehlung auf geringer Evidenz (Evidenzgrad C, mit A als höchstem und D als niedrigstem Evidenzgrad); sie wurde jedoch gleichzeitig auch mit dem höchsten Empfehlungsgrad (1) ausgesprochen. Maßgeblich hierfür war nach "einstimmiger" [4] Ansicht der beteiligten Mitglieder, dass im Angesicht zahlreicher Therapiealternativen das Risiko der potentiell toxischen Wirkung aluminiumhaltiger Phosphatbinder in der Langzeittherapie nicht mehr akzeptabel sei.</p> <p>Unterstützt wird diese Ansicht durch die insbesondere im amerikani-</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen Raum anerkannte <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> (K/DOQI)-Leitlinie. Diese empfiehlt aluminiumbasierte Phosphatbinder nur bei Patienten mit einem Serumphosphatspiegel > 2,26 mmol/l und auch nur für die Kurzzeittherapie (die hier mit vier Wochen definiert wird) und nur für einen Behandlungszyklus einzusetzen [3]. In einem weiteren Abschnitt setzt sich die K/DOQI-Leitlinie zudem sehr detailliert mit der potentiell toxischen Wirkung des Aluminiums bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auseinander und kommt auch dort zu dem Schluss, dass die <i>regelmäßige</i> Aufnahme von Aluminium vermieden werden soll. Diese Empfehlung wird mit dem Empfehlungs-/Evidenzgrad "EVIDENCE" ausgesprochen.</p> <p>c. Neben den medizinischen Leitlinien geben auch die Informationsschriften verschiedener in Deutschland anerkannter Arzneimittelbewerter einen Eindruck über den aktuellen Stand des medizinischen Wissens gegenüber aluminiumhaltigen Phosphatbindern. In Übereinstimmung mit den oben genannten Leitlinien sprechen sich die Bewerter, die sich explizit auch mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern auseinandersetzen (Arzneimittelkursebuch 2010/2011 [12], Arzneiverordnungsreport 2012 [13], Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [14], Fricke und Klaus [15]), ebenfalls explizit gegen die Langzeittherapie mit Aluminium aus bzw. warnen vor den gravierenden Nebenwirkungen, die durch die Langzeitakkumulation mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern entstehen. Obwohl im Fokus weiterer Bewertungen nicht aluminiumhaltige, sondern aluminiumfreie Phosphatbinder stehen [2, 16], lässt sich auch aus diesen die grundlegend negative Haltung gegenüber alumini-</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>umhaltigen Phosphatbindern ablesen. Auffallend unter den letztgenannten Bewertungen ist, dass die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) in ihrer Bewertung von Sevelamer zwar auf die negativen Effekte aluminiumhaltiger Phosphatbinder eingehen, jedoch im Gegensatz zu den übrigen zum Zeitpunkt der Erstellung der Information verfügbaren Phosphatbinder für diese keine Kosten angeben. Es scheint daher so, als ob aluminiumhaltige Phosphatbinder von der KBV nicht als Therapieoption angesehen werden. Ebenso fällt auf, dass in der 2007 in "Arzneimitteltherapie" von Ittel veröffentlichten Bewertung verschiedener Phosphatbinder aluminiumhaltige Phosphatbinder überhaupt nicht bewertet werden [17]. Offensichtlich werden aluminiumhaltige Phosphatbinder von diesen beiden Bewertern als grundsätzlich nicht geeignet zur Behandlung von Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz angesehen.</p> <p>d. Neben den bereits genannten Quellen wurden im Nutzendossier von Colestilan zusätzlich noch die Quellen ausgewertet, die vom G-BA zur Bestimmung der zVT herangezogen wurden. Der Fokus der vom G-BA im Oktober 2012 durchgeführten Suche wird daher nicht ausschließlich auf den aluminiumhaltigen Phosphatbindern, sondern auf allen verfügbaren Phosphatbindern gelegen haben. Es ist daher nicht überraschend, dass nicht alle identifizierten Publikationen sich zu aluminiumhaltigen Phosphatbindern äußern. Unter den drei Publikationen, die sich nicht explizit zu Aluminium äußern [18-20], befinden sich ein systematischer Review [19] und eine Meta-Analyse [18], deren Zielsetzung der Vergleich calciumhaltiger mit calciumfreien Phosphatbindern war. Es verwundert, dass Aluminiumhydroxid und Aluminium-chlorid-hydroxid-Komplex, die an sich ebenfalls</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu den calciumfreien Phosphatbindern gezählt werden müssen, in diesen Analysen nicht berücksichtigt werden. Hieraus könnte geschlossen werden, dass die Autoren folglich aluminiumhaltige Phosphatbinder nicht als adäquate Therapiealternative zu calciumhaltigen Phosphatbindern ansehen.</p> <p>Die übrigen vom G-BA herangezogenen Quellen verweisen wie schon bereits zuvor die Leitlinien und die Arzneimittelbewerter einheitlich auf Sicherheitsbedenken gegenüber aluminiumhaltigen Phosphatbindern und/oder sprechen sich gegen eine Langzeittherapie bei CKD 5D-Patienten aus [18-23].</p>	
<p>Stellungnahme:</p> <p>3. In der Nutzenbewertung von Colestilan wird von einem geringeren Nutzen gegenüber Sevelamer insbesondere aufgrund einer höheren Therapieabbruchrate ausgegangen. Die Beurteilung dieser Abbruchraten ist jedoch durch eine hohe Unsicherheit gekennzeichnet und enthält methodische Mängel. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass Colestilan einen geringeren Nutzen als Sevelamer hat.</p> <p>Begründung:</p> <p>In der Nutzenbewertung von Colestilan bewertet das IQWiG den Zusatznutzen in Teilanwendungsgebiet AI gegenüber Calciumacetat und in Teilanwendungsgebiet AII gegenüber Sevelamerhydrochlorid. In Teilanwendungsgebiet AII gelangt das Institut zum Schluss, dass gegenüber Sevelamerhydrochlorid ein geringerer Nutzen von Colestilan vorliegt. Maßgeblich für diese Beurteilung sind Therapieabbrüche auf-</p>	<p>Innerhalb der Gruppe der Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (Patientenpopulation b); aus Studie MCI-196-E07 extrahierte „Zielpopulation“) traten im Colestilan-Arm Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse numerisch häufiger auf, als im Sevelamer-Arm, jedoch nicht statistisch signifikant. Eine Herabstufung des Zusatznutzens auf einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der höheren Rate an Therapieabbrüchen im Colestilan-Arm erscheint auch wegen der durch das Studiendesign bedingten Unsicherheiten der Aussagekraft für diesen Endpunkt, insbesondere auch hinsichtlich der Sevelamer-Vorbehandlung, als nicht gerechtfertigt.</p>

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>grund unerwünschter Ereignisse (UE), die in der Studienpopulation der Studie MCI-196-E07 im Colestilan-Arm signifikant höher sind als im Sevelamer-Arm, nicht jedoch in der Zielpopulation. Wie in den folgenden Punkten dargelegt wird, ist diese Beurteilung:</p> <ul style="list-style-type: none">• durch eine sehr hohe Unsicherheit gekennzeichnet• betrachtet nicht die vollständige Evidenz• und zeigt methodische Mängel. <p>Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass Colestilan einen geringeren Nutzen als Sevelamerhydrochlorid in Teilanwendungsgebiet All hat.</p> <p>a. Die Bewertung der Therapieabbrüche aufgrund von UE in MCI-196-E07 ist durch eine sehr hohe Unsicherheit gekennzeichnet. In der ursprünglichen Studienplanung zur Erprobung von Colestilan war es vorgesehen, die Studien MCI-196-E07 und -A05 in vollkommen identischem Studiendesign durchzuführen, d. h. eine 12-wöchige Dosistitrationphase sollte in eine 4-wöchige placebokontrollierte Absetzungsphase münden. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Serumphosphatspiegels von Woche 12 bis Woche 16. Auf Wunsch der regulatorischen Stellen in den Beratungsgesprächen wurde MCI-196-E07 jedoch in einer späten Phase der Protokollstellung dahingehend geändert, dass die Dosistitrationphase zusätzlich einen direkten Vergleich mit Sevelamerhydrochlorid enthalten sollte. Sekundärer Endpunkt war nun der Test auf Nicht-Unterlegenheit gegenüber Sevelamer in der offenen Dosistitrationphase. Die Patienten im Sevelamer-Arm konnten zudem in die</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Langzeitextensionsstudie MCI-196-E10 wechseln ohne zuvor an einer 4-wöchigen Absetzungsphase teilgenommen zu haben, wie es für Patienten im Colestilan-Arm vorgeschrieben war. Durch diese (späten) Änderungen des Studiendesigns, die ursprünglich nicht für den direkten Vergleich mit einem aktiven Komparator vorgesehen war, ergeben sich jedoch eine Reihe möglicher Verzerrungspotentiale, die zu Ungunsten von Colestilan gewirkt haben.</p> <p>Aufgrund der späten Änderung des Studienprotokolls durch die Aufnahme eines Vergleichs mit Sevelamerhydrochlorid war z. B. eine Formulierung von Sevelamer in zu Colestilan identischem Erscheinungsbild nicht mehr möglich. Ein <i>Double-Dummy-Design</i> war in diesem Fall aufgrund der sehr großen Anzahl Tabletten, die den Patienten hätte zugemutet werden müssen (insgesamt bis zu 30 Tabletten pro Tag), ebenfalls nicht praktikabel. Als Konsequenz musste der 12-wöchige Vergleich von Colestilan und Sevelamerhydrochlorid zwangsläufig in offenem Design durchgeführt werden. Ein offenes Studiendesign im Vergleich einer etablierten Therapie (hier: Sevelamer) mit einem neuartigen Wirkstoff (hier: Colestilan) ist jedoch mit einem signifikanten Risiko für Verzerrungen verbunden. So erscheint es sehr wahrscheinlich, dass die offene Behandlung in den ersten 12 Wochen der Studie zu einer Bevorzugung der etablierten Therapie geführt haben könnte (entweder durch den Patienten, den Prüfarzt oder durch beide).</p> <p>Weiterhin sollte in der Betrachtung der Therapieabbruchraten berücksichtigt werden, dass Patienten zum Einschluss in MCI-196-E07 seit mindestens drei Monaten vor Beginn der Studie in stabiler Dosierung mit einem Phosphatbinder behandelt werden mussten. Ein</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>wesentlicher Anteil der Patienten (28,4 % im Colestilan-Arm, 34,3 % im Sevelamer-Arm) ist hierbei vor Studieneinschluß bereits mit Sevelamer behandelt worden. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten sind folglich als tolerant gegenüber ihrer vorherigen Phosphatbindertherapie anzusehen, d. h. insbesondere auch, dass keine unerwünschten Ereignisse aufgetreten waren, die zu einer Absetzung der Therapie geführt hätten. Bei den Patienten, die zuvor mit Sevelamer behandelt wurden, wäre daher zu erwarten, dass sie weniger UEs und eine geringere Therapieabbruchrate im Sevelamer-Arm zeigen. Tatsächlich zeigt eine Subgruppenauswertung der Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 1), dass bei sevelamervorbehandelten Patienten im Sevelamer-Arm sehr viel weniger Therapieabbrüche aufgrund von UEs auftraten, als im Colestilan-Arm (0 % im Sevelamer-Arm gegenüber 27,3 % im Colestilan-Arm; RR (95 % KI): 6,55 (0,37 ; 116,6)).</p>			
<p>Tabelle 1: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in MCI-196-E07; Subgruppenanalyse nach Sevelamervorbehandlung</p>			
<p>Population</p>	<p>Anzahl der Ereignisse</p>		<p>RR [95 % KI]</p>
	<p>Colestilan</p>	<p>Sevelamer</p>	
<p>Mit Sevelamer als vorherige Behandlung</p>			
<p>Zielpopulation</p>	<p>3/11 (27,3 %)</p>	<p>0/12 (0,0 %)</p>	<p>6,55 [0,37 ; 116,6]¹</p>
<p>Studienpopulation</p>	<p>10/46 (21,7 %)</p>	<p>1/58 (1,7 %)</p>	<p>12,61 [1,67 ; 94,94]</p>
<p>Ohne Sevelamer als vorherige Behandlung</p>			

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zielpopulation	7/28 (25,0 %)	4/30 (13,3 %)	1,88 [0,62 ; 5,72]	
Studienpopula- tion	24/116 (20,7 %)	12/111 (10,8 %)	1,91 [1,01 ; 3,64]	
¹⁾ Zur Berechnung der RR wurde eine Nullzellenkorrektur vorgenommen (Addition von 0,5 zu den Ereignissen in der betreffenden Zelle) RR - Risk Ratio, KI - Konfidenzintervall				
<p>Insofern ist dieses Ergebnis nicht überraschend, weil eine Strukturgleichheit der beiden Behandlungsarme nicht gegeben war. Eine solche Strukturgleichheit wäre nur herzustellen gewesen, wenn entweder alle Patienten mit Sevelamer und Colestilan oder keiner der Patienten mit Sevelamer vorbehandelt gewesen wären.</p> <p>Die Unterschiede in den Therapieabbruchraten zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid waren auch bereits im Zulassungsverfahren von Colestilan ein Thema. In diesem Verfahren wurden ebenfalls auf die oben dargestellten Unsicherheiten aufgrund der strukturellen Besonderheiten der Studie MCI-196-E07 verwiesen, die zu einer deutlichen Verzerrung der Therapieabbrüche zu Ungunsten von Colestilan geführt haben. Als bestärkend für diese Meinung wurde von der EMA die Tatsache gesehen, dass die Therapieabbruchrate in der anschließenden placebokontrollierten Absetzungsphase sehr niedrig war (2,0 % Therapieabbrecher (jegliche Ursache) im Colestilan-Arm gegenüber 9,3 % im Placebo-Arm; Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten im Colestilan-Arm überhaupt nicht auf). Die EMA kam daher insgesamt (und damit ab-</p>				

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weichend vom IQWiG) zum Schluss, dass die Unsicherheiten für diesen Endpunkt überwiegen und ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis für Colestilan vorliegt [6].</p> <p>b. In der Betrachtung des Zusatznutzens in Teilanwendungsgebiet All wurde vom IQWiG lediglich die Dosistitrationphase der 12-wöchigen Studie MCI-196-E07 berücksichtigt, die daran anschließende Langzeitsicherheitsstudie MCI-196-E10 wurde jedoch aus der Nutzenbewertung durch das Institut ausgeschlossen. Wie in Punkt 5 dieser Stellungnahme beschrieben, ist jedoch auch die Extensionsstudie in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Aufgrund der Natur des Endpunktes "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse", der bei einem Therapieabbruch in MCI-196-E07 dazu führt, dass der Patient nicht mehr in die Extensionsstudie aufgenommen werden konnte, ist eine übergreifende Betrachtung der Therapieabbrüche über den Zeitraum von Original- und Extensionsstudie (d. h. in der Population SAF2.7), wie sie vom IQWiG in der Nutzenbewertung gefordert wurde, statistisch nicht sinnvoll. Daher wird für diesen Endpunkt alternativ auf die Ergebnisse der Population SAF1.7 zugegriffen; für eine vollständige Nutzenbewertung muss jedoch auch diese Analyse mindestens im Sinne eines nicht-randomisierten Vergleichs berücksichtigt werden.</p> <p>Wie die später in Tabelle 3 dargestellten Ergebnisse von MCI-196-E10 zeigen, ist das relative Risiko für Therapieabbrüche wegen UE in MCI-196-E10 sowohl in der Studien- (RR (95 % KI): 1,88 (0,95 ; 3,74)) als auch in der Zielpopulation (RR (95 % KI): 2,75 (0,75 ; 10,06)) zwischen den medikamentösen Interventionen nicht signifi-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kant verschieden.</p> <p>c. Ein weiteres Indiz für die Unsicherheit der Ergebnisse zu den Therapieabbrüchen aufgrund von UE in MCI-196-E07 liefert der Vergleich der Colestilan-Arme der beiden Studien MCI-196-E07 und -A05. Mit Ausnahme des offenen Vergleiches zu Sevelamerhydrochlorid sind beide Studien in ihrem Design nahezu identisch. Während in der Dosistitrationphase von MCI-196-E07 jedoch 21,0 % (34/162) der Patienten im Colestilan-Arm die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen, waren es in der gleichen Phase von MCI-196-A05 nur 14,7 % (36/245) und damit deutlich weniger Patienten, bei denen ein UE zum Therapieabbruch führte.</p> <p>Betrachtet man die Ergebnisse aller Studien, die für die klinische Erprobung von Colestilan durchgeführt wurden [6], zeigt sich ebenfalls, dass Colestilan zu einer vergleichbaren Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse wie Sevelamerhydrochlorid führt (Colestilan: 16,8 %, Sevelamerhydrochlorid: 15,4 %).</p> <p>d. Ungeachtet der oben beschriebenen Unsicherheiten in der Betrachtung der Therapieabbrüche aufgrund von UEs zeigen auch die Schlüsse, die das IQWiG aus den vorgelegten Daten zur Nutzenbewertung zieht, aus Sicht von MPD methodische Mängel.</p> <p>Basierend auf seiner erstmalig in der Nutzenbewertung von Ticagrelor (Brilique®) beschriebenen, aber weiterhin wissenschaftlich stark umstrittenen Methodik bewertet das IQWiG den Zusatznutzen bzw. Schaden von Colestilan (BindRen®) zunächst auf Endpunktebene und integriert die einzelnen Ergebnisse schließlich zum Gesamtzusatznutzen bzw. -schaden. Aufgrund der Ergebnisse im</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse" stellt das Institut als Gesamtaussage zum Zusatznutzen einen "Anhaltspunkt für einen größeren Schaden - Ausmaß nicht quantifizierbar" (S.27) fest. In § 5 Absatz 7 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA findet sich eine solche Definition des Ausmaßes jedoch nicht. Zwar beschreibt der entsprechende Abschnitt die Abstufung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit den Ausmaßen "erheblich", "beträchtlich", "gering" und "kein Zusatznutzen belegt", für eine geringere Abstufung wird ein solche Aufteilung jedoch nicht vorgenommen. Hier spricht die VerfO lediglich von einem geringeren Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Auch wenn der vom IQWiG bestimmte Begriff des "nicht quantifizierbaren Schadens" möglicherweise nur als Hilfsbegriff angewendet worden wäre, so bliebe dennoch unklar, inwieweit ein solcher "nicht quantifizierbarer Schaden" in den vom G-BA vorgegebenen "geringeren Nutzen" zu übersetzen ist. Es erscheint logisch anzunehmen, dass der vom G-BA definierte "geringere Nutzen" im Ausmaß zumindest dem "geringen Zusatznutzen" entspräche. Damit ein Arzneimittel einen solchen geringen Zusatznutzen aufweist, müsste gemäß § 5 Absatz 7 Nr. 3 des 5. Kapitels der VerfO in der Betrachtung der Therapieabbrüche aufgrund von UEs jedoch eine "relevante Vermeidung von Nebenwirkungen", aus der Perspektive eines geringeren Nutzens also eine relevante Erhöhung von Nebenwirkung vorliegen. Dies ist bei Colestilan insbesondere auch in Anbetracht der Ausführungen im nächsten Abschnitt jedoch nicht gege-</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ben.</p> <p>Ein weiterer methodischer Fehler in der Nutzenbewertung von Colestilan (BindRen[®]) liegt aus Sicht von MPD in der Übertragung der Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen von der Studienpopulation auf die Zielpopulation. Das Institut führt auf S. 23 der Nutzenbewertung aus, dass sich die Ergebnisse für die Zielpopulation nicht deutlich von den Ergebnissen für die Studienpopulation unterscheiden und auch die Ergebnisse eines Interaktionstests nicht auf einen Unterschied schließen lassen. Ein solches Vorgehen würde jedoch zwingend voraussetzen, dass die Kriterien, die zur Unterscheidung der Zielpopulation aus der Studienpopulation geführt haben, keinerlei Einfluss auf die Studienergebnisse haben. Diesen Nachweis bleibt das IQWiG schuldig. Aus Sicht von MPD lassen sich jedoch im vorliegenden Fall entsprechende Unterschiede objektiv nicht ausschließen, so dass eine zwangsläufige Übertragbarkeit nicht gegeben ist. Vielmehr noch würde eine Übertragbarkeit der Ergebnisse implizieren, dass die Kriterien, die zur Abgrenzung der Zielpopulation geführt haben, für die Bewertung der Ergebnisse nicht relevant sind, und somit letztlich auch die durch die Festlegung der zVT durchgeführte Aufteilung des Anwendungsgebietes durch den G-BA infrage stellen.</p> <p>Es lässt sich also zusammenfassend festhalten, dass aufgrund der sehr hohen Unsicherheit für den Endpunkt "Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse", aus dem der geringere Nutzen von Colestilan abgeleitet wird, der bisher in der Nutzenbewertung nicht ausreichend berücksichtigten sowie der zusätzlich vorgelegten Evidenz, sowie verschiedener methodischer Mängel ein größerer Schaden durch Co-</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>lestilan nicht belegt ist. Ein geringerer Nutzen von Colestilan (BindRen[®]) gegenüber Sevelamerhydrochlorid, wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung vorgeschlagen, muss daher abgelehnt werden.</p>							
<p>Stellungnahme:</p> <p>4. Die Nutzenbewertung von Colestilan lässt die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UEs) unberücksichtigt, da diese ohne nähere Begründung "als nicht interpretierbar angesehen wird". Für eine vollständige Bewertung von Colestilan sollte jedoch auch die Gesamtrate der UEs betrachtet werden.</p> <p>Begründung:</p> <p>Das IQWiG verzichtet in der Nutzenbewertung von Colestilan auf eine Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zur Gesamtrate der UEs und damit einhergehend auf eine Bewertung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt. Als Begründung führt das Institut an, dass die Gesamtrate der UEs als nicht interpretierbar angesehen wird, führt jedoch nicht näher aus inwiefern die Ergebnisse nicht interpretierbar sind. Den wissenschaftlichen Nachweis für diese Behauptung bleibt das Institut damit schuldig. Aus Sicht von MPD lässt sich dieses Vorgehen nicht nachvollziehen, auch die Gesamtraten der UEs sollten zur Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan herangezogen werden. Um eine Vergleichbarkeit zur Bewertung des IQWiG zu ermöglichen, sind in folgender Tabelle 2 die in Risk Ratios (RR) umgerechneten Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in MCI-196-E07 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in MCI-196-E07</p> <table border="1" data-bbox="138 1337 1077 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="138 1337 383 1385">Population</th> <th data-bbox="383 1337 846 1385">Anzahl der Ereignisse</th> <th data-bbox="846 1337 1077 1385">RR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Population	Anzahl der Ereignisse	RR				<p>Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden unerwünschten Ereignis) wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Für den Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschten Ereignis auftrat waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Colestilan-Arm und dem Sevelamer-Arm festzustellen.</p>
Population	Anzahl der Ereignisse	RR					

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Colestilan	Sevelamer	[95 % KI]	
Zielpopulation	35/39 (89,7 %)	31/42 (73,8 %)	1,22 [0,99 ; 1,50]	
Studienpopulation	136/162 (84,0 %)	131/169 (77,5 %)	1,08 [0,97 ; 1,20]	
RR - Risk Ratio, KI – Konfidenzintervall				
<p>Weder in der Ziel- noch in der Studienpopulation zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid. Ein geringerer oder größerer Nutzen ist somit für Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid nicht belegt.</p>				
<p>Stellungnahme:</p> <p>5. Die für den direkten Vergleich in Teilanwendungsgebiet All vorgelegte Extensionsstudie MCI-196-E10 wird als nicht relevant für die Nutzenbewertung von Colestilan angesehen. Nach Dafürhalten von MPD entspricht die Population ITT/SAF2.7 dieser Studie jedoch den vom IQWiG genannten Kriterien, so dass auch die Extensionsstudie für eine vollständige Nutzenbewertung von Colestilan berücksichtigt werden muss.</p> <p>Begründung:</p> <p>Das IQWiG schließt die Studie MCI-196-E10 aus folgenden Gründen aus der Nutzenbewertung von Colestilan aus:</p> <p>a. "Auswertungen von Baseline der Extensionsstudie zu deren Studienende stellen keine adäquate Auswertung dar. So kann aufgrund</p>				<p>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.</p>

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der fehlenden Randomisierung zu Studienbeginn der Extensionsstudie nicht von einer Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ausgegangen werden. Darüber hinaus führt der alleinige Einschluss solcher Patienten in die Extensionsstudie, die die Ursprungsstudie MCI-196-E07 abgeschlossen hatten, möglicherweise dazu, dass die Ergebnisse für eine andere Population vorliegen als für die zunächst in die Ursprungsstudie randomisiert wurde." S. 39</p> <p>b. "Die adäquate Population für Auswertungen von Baseline der Studie MCI-196-E07 bis Studienende der Extensionsstudie MCI-196-E10 wäre zudem die randomisierte Population zu Studienbeginn von MCI-196-E07. Diese Patienten sollten am Ende der Extensionsstudie im Sinne einer adäquaten intention to treat (ITT) Strategie in die Auswertung eingehen." S.39</p> <p>Die vom IQWiG aufgeführten Mängel in der Auswertung von Studie MCI-196-E10 sind nicht vollständig nachvollziehbar. So wurden zwar tatsächlich die Ergebnisse der Auswertung von Beginn bis Ende von MCI-196-E10 dargestellt (entsprechend ITT/SAF1.7 im Dossier), jedoch lediglich ergänzend zur Darstellung der Ergebnisse von MCI-196-E07 und der Ergebnisse von Beginn von MCI-196-E07 bis zum Ende von MCI-196-E10 (entsprechend ITT/SAF2.7 im Dossier). Die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid im Dossier wiederum erfolgte ausschließlich anhand der beiden letztgenannten Studienpopulationen. Die Studienpopulation ITT/SAF2.7 entspricht hierbei der vom IQWiG in b) geforderten Auswertung der Patienten über den gesamten Studienzeitraum von MCI-196-E07 und -E10. Es ist in diesem Zusammenhang unklar, was das IQWiG unter einer "adäquaten intention to treat (ITT) Strategie" versteht, da es sich bei</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>den vom Institut in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte ausschließlich um Sicherheitsendpunkte handelt. Eine Auswertung der Sicherheitsendpunkte mit z. B. Ersetzung von Werten durch <i>last observation carried forward</i> oder ähnliche Verfahren ist in der klinischen Forschung unüblich und zudem statistisch nicht sinnvoll.</p> <p>MPD geht daher davon aus, dass die Population ITT/SAF2.7 der Studie MCI-196-E10 den IQWiG-Anforderungen entspricht und daher auch die Ergebnisse der Extensionsstudie in die Nutzenbewertung von Colestilan einfließen sollten.</p> <p>Ungeachtet einer nach Ansicht von MPD gegebenen Eignung als RCT, müssten die Ergebnisse der Studie MCI-196-E10 jedoch zumindest als nicht-randomisierte, vergleichende Studie in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Zur besseren Vergleichbarkeit zur IQWiG-Bewertung sind die Umrechnungen der Ergebnisse dieser Studie in folgender Tabelle dargestellt:</p>									
<p>Tabelle 3: Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte für MCI-196-E10 (SAF2.7)</p>									
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Population</th> <th colspan="2">Anzahl der Ereignisse</th> <th rowspan="2">RR [95 % KI]</th> </tr> <tr> <th>Colestilan</th> <th>Sevelamer</th> </tr> </thead> </table>	Population	Anzahl der Ereignisse		RR [95 % KI]	Colestilan	Sevelamer			
Population		Anzahl der Ereignisse			RR [95 % KI]				
	Colestilan	Sevelamer							
Mortalität									
Gesamt mortalität									
Zielpopulation	1/17 (5,9 %)	0/28	3,29 ¹ [0,12 ; 93,0]						

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studienpopulation	7/76 (9,2 %)	4/124 (3,2 %)	2,86 [0,86 ; 9,43]	
Morbidität				
Kardiovaskuläre Ereignisse				
Zielpopulation				
Kardiale SOC	4/17 (23,5 %)	5/28 (17,9 %)	1,32 [0,41 ; 4,24]	
Vaskuläre SOC	8/17 (47,1 %)	16/28 (57,1 %)	0,82 [0,45 ; 1,50]	
Nervöse SOC	3/17 (17,6 %)	1/28 (3,6 %)	4,94 [0,56 ; 43,8]	
Studienpopulation				
Kardiale SOC	17/76 (22,4 %)	21/124 (16,9 %)	1,32 [0,75 ; 2,34]	
Vaskuläre SOC	33/76 (43,4 %)	56/124 (45,2 %)	0,96 [0,70 ; 1,33]	
Nervöse SOC	13/76 (17,1 %)	23/124 (18,5 %)	0,92 [0,50 ; 1,71]	
Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen				
Zielpopulation				
Vertebral	1/17 (5,9 %)	0/28	3,29 ¹ [0,12 ; 93,0]	
Non-vertebral	1/17 (5,9 %)	1/28 (3,6 %)	1,65 [0,11 ; 24,6]	
Studienpopulation				
Vertebral	1/76	0/124	3,26 ¹	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Non-vertebral	(1,3 %) 3/76 (3,9 %)	3/124 (2,4 %)	[0,11 ; 96,1] 1,63 [0,34 ; 7,88]	
Symptomatische Hyperkalzämie				
Zielpopulation	0/17	0/28	-	
Studienpopulation	0/76	1/124 (0,8 %)	0,82 ¹ [0,03 ; 24,0]	
Nebenwirkungen				
UE				
Zielpopulation	17/17 (100,0 %)	25/28 (89,3 %)	1,12 [0,99 ; 1,27]	
Studienpopulation	76/76 (100 %)	116/124 (93,5 %)	1,07 [1,02 ; 1,12]	
SUE				
Zielpopulation	4/17 (23,5 %)	7/28 (25,0 %)	0,94 [0,32 ; 2,75]	
Studienpopulation	31/76 (40,8 %)	48/124 (38,7 %)	1,05 [0,74 ; 1,50]	
Therapieabbrüche aufgrund von UE ²				
Zielpopulation	5/17 (29,4 %)	3/28 (10,7 %)	2,75 [0,75 ; 10,1]	
Studienpopulation	15/76 (19,7 %)	13/124 (10,5 %)	1,88 [0,95 ; 3,74]	
Gastrointestinale Störungen (SUE)				

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Zielpopulation	0/17	1/28 (3,6 %)	0,82 ¹ [0,03 ; 23,3]		
Studienpopulation	1/76 (1,3 %)	7/124 (5,6 %)	0,23 [0,03 ; 1,86]		
Stoffwechselazidose (SUE)					
Zielpopulation	0/17	0/28	-		
Studienpopulation	0/76	0/124	-		
¹) Zur Berechnung der RR wurde eine Nullzellenkorrektur vorgenommen (Addition von 0,5 zu den Ereignissen in der betreffenden Zelle) ²) abweichend SAF1.7 RR - Risk Ratio, KI - Konfidenzintervall, SOC - Systemorganklasse (system organ class), UE - unerwünschte Ereignisse, SUE - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Wie bereits im Dossier aufgeführt, ergibt sich ähnlich zu den Studienergebnissen in MCI-196-E07 aus keinem der patientenrelevanten Endpunkte in der Extensionsstudie MCI-196-E10 ein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Zusatznutzen von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid in Teilanwendungsgebiet All.					
Stellungnahme: 6. Bei Anwendung der gleichen Methodik, wie vom IQWiG durchgeführt, sind für eine vollständige Nutzenbewertung auch die					Bei den Endpunkten „Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins“, „Veränderung des Gesamtcholesterins“, „Veränderung der Triglyzeride“, „Veränderung des HbA1c“ und „Veränderung der Harnsäure“ handelt es sich um durch laboruntersuchungen ermittelte, asymptotische Befun-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse der Endpunkte "Veränderung des Serum-LDL-Cholesterin", "Veränderung des Gesamtcholesterin ", "Veränderung der Triglyzeride", "Veränderung des HbA1c" und "Veränderung der Harnsäure" in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid vor.</p> <p>Begründung:</p> <p>Wie in Abschnitt 3 der allgemeinen Anmerkungen zur Nutzenbewertung von Colestilan bereits ausgeführt wurde, bewertet das IQWiG den Nutzen von Colestilan als im Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid geringer. Grundlage für diese Bewertung sind die Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, die vom IQWiG von der Studienpopulation auf die Zielpopulation übertragen werden. Wie im gleichen Abschnitt ausgeführt wurde, wird ein solches Vorgehen von MPD jedoch als methodisch falsch angesehen. Sollte jedoch diese Methodik Anwendung finden, so ist sie auch auf die Betrachtung weiterer Endpunkte anzuwenden.</p> <p>Die Patienten in der Indikation von Colestilan, d. h. Patienten mit chronischem Nierenversagen, die einer regelmäßigen Dialyse bedürfen, sind neben der Hyperphosphatämie durch weitere Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren gekennzeichnet. So ist die Hyperlipidämie, die bereits in der allgemeinen Bevölkerung als Risikofaktor für erhöhte Mortalität angesehen wird, eine bei Patienten mit CKD häufig auftretende Begleiterscheinung [6, 9]. Entsprechend hat sich auch z. B. die Senkung des LDL-Cholesterin (LDL-C)-Spiegels als vorteilhaft für CKD-Patienten zur Verhinderung kardiovaskulärer Morbidität herausgestellt [6, 9]. Eben-</p>	<p>de, die nicht per se patientenrelevant sind. Daher sind diese Endpunkte zum Nachweis eines Zusatznutzens primär nicht geeignet.</p> <p>Die Aussagekraft der Endpunkte „Veränderung des Serum-LDL-Cholesterins“, „Veränderung des Gesamtcholesterins“, „Veränderung der Triglyzeride“, „Veränderung des HbA1c“ und „Veränderung der Harnsäure“ hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist im Dossier (vom pharmazeutischen Unternehmer) darzulegen. Es ist darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – der jeweilige Endpunkt Aussagen zulässt. Die Validität ist entsprechend zu belegen. Zur Verwendung von Surrogatendpunkten sei auf die Vorgaben in Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.5.4 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>falls tritt Diabetes mellitus häufig im Zusammenhang mit CKD auf, so dass auch eine verbesserte Kontrolle des Blutzuckerspiegels als vorteilhaft für die Patienten in dieser Indikation angesehen werden muss [6].</p> <p>Folglich wären, würde man wie vom IQWiG dargestellt von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von der Studienpopulation auf die Zielpopulation ausgehen, für eine vollständige Nutzenbewertung auch die Ergebnisse in den jeweiligen Studienpopulationen zu den Endpunkten "Veränderung des Serum-LDL-Cholesterin", "Veränderung des Gesamtcholesterin", "Veränderung der Triglyzeride", "Veränderung des HbA1c" und "Veränderung der Harnsäure" zu berücksichtigen.</p> <p>Die Ergebnisse der genannten Endpunkte in MCI-196-E07 und -E10 (SAF2.7) ist in der folgenden Tabelle 4 dargestellt.</p> <p>Tabelle 4: Veränderung von LDL-C, Gesamtcholesterin, Triglyzeriden, HbA1c und Harnsäure in den Studien MCI-196-E07 und -E10 (SAF2.7)</p>																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="138 1007 472 1123">Studie Subgruppe</th> <th data-bbox="472 1007 658 1123">ΔLSM (ΔCol - ΔSev)</th> <th data-bbox="658 1007 887 1123">95 % KI</th> <th data-bbox="887 1007 1099 1123">p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="138 1123 1099 1177">Veränderung des Serum-LDL-C (in mmol/l)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 1177 472 1232">MCI-196-E07</td> <td data-bbox="472 1177 658 1232">-3,97</td> <td data-bbox="658 1177 887 1232">-8,73 ; 0,79</td> <td data-bbox="887 1177 1099 1232">0,102</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 1232 472 1286"> < 65 Jahre</td> <td data-bbox="472 1232 658 1286">-5,37</td> <td data-bbox="658 1232 887 1286">-10,4 ; -0,31</td> <td data-bbox="887 1232 1099 1286">0,037</td> </tr> <tr> <td data-bbox="138 1286 472 1356"> LDL-C (Basiswert) ≥ 2,59 mmol/l</td> <td data-bbox="472 1286 658 1356">-6,37</td> <td data-bbox="658 1286 887 1356">-12,0 ; -0,74</td> <td data-bbox="887 1286 1099 1356">0,027</td> </tr> </tbody> </table>	Studie Subgruppe	Δ LSM (Δ Col - Δ Sev)	95 % KI	p-Wert	Veränderung des Serum-LDL-C (in mmol/l)				MCI-196-E07	-3,97	-8,73 ; 0,79	0,102	< 65 Jahre	-5,37	-10,4 ; -0,31	0,037	LDL-C (Basiswert) ≥ 2,59 mmol/l	-6,37	-12,0 ; -0,74	0,027	
Studie Subgruppe	Δ LSM (Δ Col - Δ Sev)	95 % KI	p-Wert																		
Veränderung des Serum-LDL-C (in mmol/l)																					
MCI-196-E07	-3,97	-8,73 ; 0,79	0,102																		
< 65 Jahre	-5,37	-10,4 ; -0,31	0,037																		
LDL-C (Basiswert) ≥ 2,59 mmol/l	-6,37	-12,0 ; -0,74	0,027																		

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MCI-196-E10	-1,36	-8,11 ; 5,38	0,691	
< 55 Jahre	-13,0	-24,9 ; -1,06	0,033	
Veränderung des Gesamtcholesterins (in prozentualer Veränderung vom Basiswert)				
MCI-196-E07	-5,46	-9,26 ; -1,65	0,005	
Mit begleitender lipidmodifizierender Therapie	-6,00	-11,9 ; -0,05	0,048	
Ohne begleitende lipidmodifizierende Therapie	-6,65	-11,2 ; -2,10	0,004	
Männlich	-6,43	-10,8 ; -2,01	0,005	
< 65 Jahre	-7,45	-11,4 ; -3,50	< 0,001	
MCI-196-E10	-3,52	-8,97 ; 1,93	0,204	
< 65 Jahre	-6,94	-13,2 ; -0,71	0,029	
Veränderung der Triglyzeride (in mmol/l)				
MCI-196-E07	-5,42	-14,7 ; 3,91	0,254	
MCI-196-E10	-18,6	-35,0 ; -2,17	0,027	
Ohne begleitende lipidmodifizierende Therapie	-22,5	-39,5 ; -5,49	0,010	
Männlich	-26,8	-51,3 ; -2,21	0,033	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Veränderung des HbA1c (in prozentualem Anteil des Gesamthämoglobins)				
MCI-196-E07	0,06	-0,07 ; 0,19	0,382	
MCI-196-E10	-0,16	-0,34 ; 0,01	0,068	
<i>Männlich</i>	<i>-0,29</i>	<i>-0,52 ; -0,07</i>	<i>0,010</i>	
Veränderung der Harnsäure (in mcmol/l)				
MCI-196-E07	-12,0	-25,4 ; 1,36	0,078	
MCI-196-E10	-27,4	-50,8 ; -3,95	0,022	
<p>Die Analyse erfolgte mit Hilfe einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Behandlung, gepoolten Ländern, Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Behandlung x Alter und Geschlecht als Faktoren sowie dem jeweiligen Basiswert als Kovariate.</p> <p>Die Differenz der LS Means beschreibt den Unterschied in der Veränderung zwischen den Interventionsgruppen; ein negativer Wert bedeutet hierbei eine stärkere Senkung durch Colestilan, ein positiver Wert eine stärkere Senkung durch Sevelamer.</p> <p>Aus Übersichtsgründen sind in der Tabelle nur diejenigen Subgruppen dargestellt, bei denen ein signifikanter Vorteil oder Nachteil von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid beobachtet wurde.</p> <p>ΔLSM - Differenz der LS Means, KI - Konfidenzintervall.</p>				
<p>Sowohl in der Studie MCI-196-E07 als auch in der darauffolgenden Extensionsstudie MCI-196-E10 wird durch Colestilan in allen dargestellten Endpunkten (mit Ausnahme von HbA1c in MCI-196-E07) eine stärkere</p>				

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verringerung des entsprechenden Wertes über den jeweiligen Beobachtungszeitraum erreicht. In etlichen Subgruppen erreichen diese Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen statistische Signifikanz.</p> <p>Setzt man eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der hier dargestellten Studienpopulation auf die Zielpopulation voraus, ist daher unter Berücksichtigung der in Tabelle 4 dargestellten Endpunkte von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid in Teilanwendungsgebiet AII auszugehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>In der Nutzenbewertung von Colestilan (BindRen®) wurde an verschiedenen Stellen auf das Fehlen statistischer Angaben hingewiesen, die jedoch aus Sicht des IQWiG für die Nutzenbewertung von Colestilan als hilfreich erscheinen. Diese wurden nun berechnet und sind im Einzelnen in den nächsten Abschnitten dargestellt. Wir bitten das Fehlen im Nutzendossier zu entschuldigen.</i>	Die weiteren Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.
S.41	<p>Aussage des IQWiG:</p> <p>"Bei der Beschreibung der Studienpopulation werden ausschließlich die Basisdaten der Studienpopulation beschrieben, Angaben zur Zielpopulation werden nicht gemacht. So fehlen Informationen über Alter und Geschlecht der Zielpopulation. Diese Informationen wären aber für die Interpretation der Ergebnisse wichtig gewesen, um zu wissen, ob sich die Zielpopulation von der Studienpopulation unterscheidet und für welche Patienten die Ergebnisse gelten."</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Auswertung der Zielpopulation wurde von MPD als Subgruppenanalyse angesehen, für die eine Beschreibung der Basisdaten gemäß Nutzendossievorlage eigentlich nicht vorgesehen ist und daher auch nicht durchgeführt wurde. Die Basisdaten der Zielpopu-</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
<p>lation sind in der folgenden Tabelle dargestellt:</p> <p>Tabelle 5: Basisdaten der Zielpopulation in MCI-196-E07 und -E10</p> <table border="1" data-bbox="271 655 1167 1350"> <thead> <tr> <th>Studie Gruppe</th> <th>N</th> <th>Alter [MW ± SD]</th> <th>Ge- schlecht w/m [%]</th> <th>Dialyse- typ HD/PD [%]</th> <th>Thera- pieab- brecher [n (%)]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MCI-196-E07</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Colestilan</td> <td>39</td> <td>53,7 ± 15,0</td> <td>48,7/51,3</td> <td>94,9/5,1</td> <td>18 (46,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Sevelamer- hydrochlorid</td> <td>42</td> <td>58,5 ± 14,7</td> <td>50,0/50,0</td> <td>95,2/4,8</td> <td>10 (23,8 %)</td> </tr> <tr> <td>MCI-196-E10, SAF2.7</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Colestilan</td> <td>17</td> <td>50,6 ± 12,1</td> <td>52,9/47,1</td> <td>100,0/0,0</td> <td>7 (41,2 %)</td> </tr> <tr> <td> Sevelamer- hydrochlorid</td> <td>28</td> <td>57,9 ± 13,3</td> <td>50,0/50,0</td> <td>96,4/3,6</td> <td>5 (17,9 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, w - weiblich, m -</p>		Studie Gruppe	N	Alter [MW ± SD]	Ge- schlecht w/m [%]	Dialyse- typ HD/PD [%]	Thera- pieab- brecher [n (%)]	MCI-196-E07						Colestilan	39	53,7 ± 15,0	48,7/51,3	94,9/5,1	18 (46,2 %)	Sevelamer- hydrochlorid	42	58,5 ± 14,7	50,0/50,0	95,2/4,8	10 (23,8 %)	MCI-196-E10, SAF2.7						Colestilan	17	50,6 ± 12,1	52,9/47,1	100,0/0,0	7 (41,2 %)	Sevelamer- hydrochlorid	28	57,9 ± 13,3	50,0/50,0	96,4/3,6	5 (17,9 %)	
Studie Gruppe	N	Alter [MW ± SD]	Ge- schlecht w/m [%]	Dialyse- typ HD/PD [%]	Thera- pieab- brecher [n (%)]																																							
MCI-196-E07																																												
Colestilan	39	53,7 ± 15,0	48,7/51,3	94,9/5,1	18 (46,2 %)																																							
Sevelamer- hydrochlorid	42	58,5 ± 14,7	50,0/50,0	95,2/4,8	10 (23,8 %)																																							
MCI-196-E10, SAF2.7																																												
Colestilan	17	50,6 ± 12,1	52,9/47,1	100,0/0,0	7 (41,2 %)																																							
Sevelamer- hydrochlorid	28	57,9 ± 13,3	50,0/50,0	96,4/3,6	5 (17,9 %)																																							

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	männlich, HD - Hämodialyse, PD - Peritonealdialyse, SAF - Sicherheitspopulation	
S. 18, S. 44	<p>Aussage des IQWiG:</p> <p>"Für die Endpunkte Gesamtmortalität, symptomatische vertebrale und nonvertebrale Frakturen und gastrointestinale Störungen (SUE) lagen keine Daten für die Zielpopulation vor."</p> <p>"Zu den Endpunkten Gesamtmortalität, symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen und symptomatische Hypercalcämie liefert der pU lediglich Analysen für die gesamte Studienpopulation, aber nicht für die Zielpopulation. Für die hypercalcämische Krise werden auch für die gesamte Studienpopulation keine Ergebnisse präsentiert. Eine Begründung hierfür fehlt." Stellungnahme:</p> <p>Wie bereits im Nutzendossier beschrieben, wurde bei den Endpunkten Gesamtmortalität, symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen und symptomatische Hyperkalzämie auf eine Auswertung in der Zielpopulation verzichtet, da aufgrund der bereits in der Studienpopulation sehr niedrigen Ereigniszahlen nicht mit</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>wesentlichen Unterschieden in der Zielpopulation zu rechnen war.</p> <p>Die Endpunkte gastrointestinale Störungen (SUE) und Stoffwechsellazidose (SUE; in obigen Zitaten vom IQWiG nicht genannt, aber in der Nutzenbewertung als relevant angesehen) waren nicht vom G-BA im Beratungsgespräch von Colestilan als patientenrelevante Endpunkte genannt, sondern wurde erst in der Nutzenbewertung durch das IQWiG definiert. Eine Auswertung dieser Endpunkte in der Zielpopulation konnte durch MPD daher nicht erfolgen.</p> <p>Die Ergebnisse für die genannten Endpunkte in der Zielpopulation von MCI-196-E07 sind in folgender Tabelle 6 dargestellt, die Ergebnisse in der Zielpopulation von MCI-196-E10 wurden bereits in Tabelle 3 aufgeführt.</p> <p>Tabelle 6: Ergebnisse fehlender Analysen in der Zielpopulation von MCI-196-E07</p> <table border="1" data-bbox="277 1098 1160 1359"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Population</th> <th colspan="2">Anzahl der Ereignisse</th> <th rowspan="2">RR [95 % KI]</th> </tr> <tr> <th>Colestilan</th> <th>Sevelamer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Mortalität</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Gesamtmortalität</td> </tr> <tr> <td>Zielpopulation</td> <td>1/39 (2,6 %)</td> <td>0/42</td> <td>2,15¹ [0,07 ; 62,4]</td> </tr> </tbody> </table>	Population	Anzahl der Ereignisse		RR [95 % KI]	Colestilan	Sevelamer	Mortalität				Gesamtmortalität				Zielpopulation	1/39 (2,6 %)	0/42	2,15 ¹ [0,07 ; 62,4]	
Population	Anzahl der Ereignisse		RR [95 % KI]																	
	Colestilan	Sevelamer																		
Mortalität																				
Gesamtmortalität																				
Zielpopulation	1/39 (2,6 %)	0/42	2,15 ¹ [0,07 ; 62,4]																	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #d3d3d3;">Morbidity</th> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #d3d3d3;">Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zielpopulation</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Vertebral</td> <td>1/39 (2,6 %)</td> <td>0/42</td> <td>2,15¹ [0,07 ; 62,4]</td> </tr> <tr> <td> Non-vertebral</td> <td>1/39 (2,6 %)</td> <td>0/42</td> <td>2,15¹ [0,07 ; 62,4]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #d3d3d3;">Symptomatische Hyperkalzämie</th> </tr> <tr> <td>Zielpopulation</td> <td>0/39</td> <td>0/42</td> <td>-</td> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #d3d3d3;">Nebenwirkungen</th> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #d3d3d3;">Gastrointestinale Störungen (SUE)</th> </tr> <tr> <td>Zielpopulation</td> <td>2/39 (5,1 %)</td> <td>0/42</td> <td>4,31¹ [0,20 ; 92,6]</td> </tr> <tr> <th colspan="4" style="background-color: #d3d3d3;">Stoffwechselazidose (SUE)</th> </tr> <tr> <td>Zielpopulation</td> <td>0/39</td> <td>0/42</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> ¹⁾ Zur Berechnung der RR wurde eine Nullzellenkorrektur vorgenommen (Addition von 0,5 zu den Ereignissen in der betreffenden Zelle) RR - Risk Ratio, KI - Konfidenzintervall, SUE - schwerwiegende </td> </tr> </tbody> </table>	Morbidity				Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen				Zielpopulation				Vertebral	1/39 (2,6 %)	0/42	2,15 ¹ [0,07 ; 62,4]	Non-vertebral	1/39 (2,6 %)	0/42	2,15 ¹ [0,07 ; 62,4]	Symptomatische Hyperkalzämie				Zielpopulation	0/39	0/42	-	Nebenwirkungen				Gastrointestinale Störungen (SUE)				Zielpopulation	2/39 (5,1 %)	0/42	4,31 ¹ [0,20 ; 92,6]	Stoffwechselazidose (SUE)				Zielpopulation	0/39	0/42	-	¹⁾ Zur Berechnung der RR wurde eine Nullzellenkorrektur vorgenommen (Addition von 0,5 zu den Ereignissen in der betreffenden Zelle) RR - Risk Ratio, KI - Konfidenzintervall, SUE - schwerwiegende				
Morbidity																																																						
Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen																																																						
Zielpopulation																																																						
Vertebral	1/39 (2,6 %)	0/42	2,15 ¹ [0,07 ; 62,4]																																																			
Non-vertebral	1/39 (2,6 %)	0/42	2,15 ¹ [0,07 ; 62,4]																																																			
Symptomatische Hyperkalzämie																																																						
Zielpopulation	0/39	0/42	-																																																			
Nebenwirkungen																																																						
Gastrointestinale Störungen (SUE)																																																						
Zielpopulation	2/39 (5,1 %)	0/42	4,31 ¹ [0,20 ; 92,6]																																																			
Stoffwechselazidose (SUE)																																																						
Zielpopulation	0/39	0/42	-																																																			
¹⁾ Zur Berechnung der RR wurde eine Nullzellenkorrektur vorgenommen (Addition von 0,5 zu den Ereignissen in der betreffenden Zelle) RR - Risk Ratio, KI - Konfidenzintervall, SUE - schwerwiegende																																																						

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unerwünschte Ereignisse</p> <p>Da sich wie erwartet keine abweichenden Erkenntnisse aus der Betrachtung der Zielpopulation zum Vergleich von Colestilan und Sevelamerhydrochlorid ergeben, haben die dargestellten Ergebnisse keine Auswirkungen auf das Ausmaß des Zusatznutzens von Colestilan in Teilanwendungsgebiet All.</p> <p>Der Endpunkt hypercalcämische Krise wurde weder in der Studien- noch in der Zielpopulation getrennt betrachtet, da er (wie im Dossier und auch in dieser Stellungnahme aufgeführt) implizit bereits in der Operationalisierung der symptomatischen Hyperkalzämie enthalten ist. Da die symptomatische Hyperkalzämie in der Studienpopulation in MCI-196-E07 überhaupt nicht und in MCI-196-E10 (SAF2.7) lediglich einmal auftrat, erscheint eine individuelle Betrachtung dieses Endpunktes wenig sinnvoll und wird daher auch weiterhin nicht durchgeführt.</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36, S. 45	<p>Aussage des IQWiG: "Der pU geht ausführlich auf die von ihm im Rahmen von Subgruppenanalysen durchgeführten Auswertungen für Patienten mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder ein.</p> <p>Die von ihm genannten Subgruppenanalysen zu Alter und Geschlecht beziehen sich ausschließlich auf die Studienpopulation der Studie MCI-196-E07. Für die Zielpopulation (Patienten mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder) liefert der pU allerdings keine Subgruppenanalysen (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3), so dass eine mögliche Effektmodifikation z. B durch Alter oder Geschlecht für die Zielpopulation nicht bewertet werden konnte.</p> <p>Der pU argumentiert für die Nichtdarstellung von Subgruppenanalysen in Studien, in denen zumindest ein Studienarm weniger als 50 Patienten enthält. Er verweist darauf, dass in der Dossierbewertung von Fingolimod das Institut dem betreffenden pU dahingehend zugestimmt habe, dass wegen niedriger Patientenzahlen die Ergebnisse als nicht interpretierbar angesehen werden.</p> <p>In der Dossierbewertung zu Fingolimod lagen die Subgruppenergebnisse allerdings vor und die Interpretierbarkeit konnte beurteilt werden. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten zur Analyse von Subgruppen. Große Subgruppeneffekte lassen sich</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch bei kleinen Patientenzahlen aufdecken. Erst durch Betrachtung der Subgruppenergebnisse kann für jeden Einzelfall beurteilt werden, ob verlässliche Aussagen getroffen werden können. Daher sollten Subgruppenergebnisse grundsätzlich unabhängig von der Fallzahl berichtet werden."</p> <p>"Der pU präsentiert Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter und Geschlecht für die Studienpopulation, aber nicht für die Zielpopulation. Aus der Analyse der Studienpopulation für den Effektmodifikator Geschlecht zeigen sich Interaktionen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass solche Interaktionen auch in der Zielpopulation vorliegen. Es ist daher nicht nachvollziehbar, dass der pU diese nicht in seinem Dossier darstellt."</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Wie auch in der Nutzenbewertung des IQWiG beschrieben, wurde innerhalb des Nutzendossiers von Colestilan auf Subgruppenanalysen innerhalb der Zielpopulation verzichtet, da aufgrund der Aussagen des IQWiG in der Nutzenbewertung von Fingolimod (Gilenya®) davon ausgegangen wurde, dass Subgruppenanalysen in Populationen mit weniger als 50 Patienten als nicht aussagekräftig angesehen werden.</p> <p>Da das IQWiG insbesondere die fehlenden Subgruppenanalysen</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
<p>zur Zielpopulation in MCI-196-E07 für den möglichen Effektmodifikator Geschlecht als relevant ansieht, wurde auf diese Subgruppenanalyse fokussiert (Tabelle 7). Weitere Subgruppenanalysen können jedoch bei Bedarf ebenfalls nachgeliefert werden.</p> <p>Tabelle 7: Subgruppenanalysen in der Zielpopulation von MCI-196-E07 in der Subgruppe Geschlecht</p> <table border="1" data-bbox="282 767 1151 1386"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th colspan="2">Anzahl der Ereignisse</th> <th rowspan="2">RR [95 % KI]</th> </tr> <tr> <th>Colestilan</th> <th>Sevelamer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Mortalität</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Gesamt mortalität</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>0/19</td> <td>0/21</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>1/20 (5,0 %)</td> <td>0/21</td> <td>2,10¹ [0,07 ; 59,2]</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Morbidität</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Kardiovaskuläre Ereignisse</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Kardiale SOC</td> <td>1/19 (5,3 %)</td> <td>2/21 (9,5 %)</td> <td>0,55 [0,05 ; 5,62]</td> </tr> <tr> <td> Vaskuläre SOC</td> <td>3/19 (15,8 %)</td> <td>4/21 (19,0 %)</td> <td>0,83 [0,21 ; 3,24]</td> </tr> </tbody> </table>			Subgruppe	Anzahl der Ereignisse		RR [95 % KI]	Colestilan	Sevelamer	Mortalität				Gesamt mortalität				Weiblich	0/19	0/21	-	Männlich	1/20 (5,0 %)	0/21	2,10 ¹ [0,07 ; 59,2]	Morbidität				Kardiovaskuläre Ereignisse				Weiblich				Kardiale SOC	1/19 (5,3 %)	2/21 (9,5 %)	0,55 [0,05 ; 5,62]	Vaskuläre SOC	3/19 (15,8 %)	4/21 (19,0 %)	0,83 [0,21 ; 3,24]
Subgruppe	Anzahl der Ereignisse			RR [95 % KI]																																								
	Colestilan	Sevelamer																																										
Mortalität																																												
Gesamt mortalität																																												
Weiblich	0/19	0/21	-																																									
Männlich	1/20 (5,0 %)	0/21	2,10 ¹ [0,07 ; 59,2]																																									
Morbidität																																												
Kardiovaskuläre Ereignisse																																												
Weiblich																																												
Kardiale SOC	1/19 (5,3 %)	2/21 (9,5 %)	0,55 [0,05 ; 5,62]																																									
Vaskuläre SOC	3/19 (15,8 %)	4/21 (19,0 %)	0,83 [0,21 ; 3,24]																																									

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung
	<i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>			(wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			
	Nervöse SOC	1/19 (5,3 %)	2/21 (9,5 %)	0,55 [0,05 ; 5,62]
	Männlich Kardiale SOC	1/20 (5,0 %)	2/21 (9,5 %)	0,53 [0,05 ; 5,35]
	Vaskuläre SOC	2/20 (10,0 %)	3/21 (14,3 %)	0,70 [0,13 ; 3,76]
	Nervöse SOC	1/20 (5,0 %)	0/21	2,10 ¹ [0,07 ; 59,2]
	Interaktion			
	Kardiale SOC			0,971
	Vaskuläre SOC			0,868
	Nervöse SOC			0,953
	Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen			
	Weiblich Vertebral	1/19 (5,3 %)	0/21	2,21 ¹ [0,08 ; 62,2]
	Non-vertebral	1/19 (5,3 %)	0/21	2,21 ¹ [0,08 ; 62,2]
	Männlich Vertebral	0/20	0/21	-

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung
	<i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Non-vertebral	0/20	0/21	-
	Symptomatische Hyperkalzämie			
	Weiblich	0/19	0/21	-
	Männlich	0/20	0/21	-
	Nebenwirkungen			
	UE			
	Weiblich	17/19 (89,5 %)	15/21 (71,4 %)	1,25 [0,92 ; 1,71]
	Männlich	18/20 (90,0 %)	16/21 (76,2 %)	1,18 [0,89 ; 1,56]
	Interaktion			0,722
	SUE			
	Weiblich	4/19 (21,1 %)	1/21 (4,8 %)	4,42 [0,54 ; 36,2]
	Männlich	2/20 (10,0 %)	5/21 (23,8 %)	0,42 [0,09 ; 1,92]

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<table border="1"> <tr> <td colspan="3">Interaktion</td> <td>0,104</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="background-color: #d3d3d3;">Therapieabbrüche aufgrund von UE²</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>6/19 (31,6 %)</td> <td>3/21 (14,3 %)</td> <td>2,21 [0,64 ; 7,63]</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>4/20 (20,0 %)</td> <td>1/21 (4,8 %)</td> <td>4,20 [0,51 ; 34,4]</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Interaktion</td> <td>0,728</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="background-color: #d3d3d3;">Gastrointestinale Störungen (SUE)</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>1/19 (5,3 %)</td> <td>0/21</td> <td>2,21 [0,08 ; 62,2]</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>1/20 (5,0 %)</td> <td>0/21</td> <td>2,10 [0,07 ; 59,2]</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="background-color: #d3d3d3;">Stoffwechselazidose (SUE)</td> </tr> <tr> <td>Weiblich</td> <td>0/19</td> <td>0/21</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Männlich</td> <td>0/20</td> <td>0/21</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> ¹⁾ Zur Berechnung der RR wurde eine Nullzellenkorrektur vorgenommen (Addition von 0,5 zu den Ereignissen in der betreffenden Zelle) </td> </tr> </table>	Interaktion			0,104	Therapieabbrüche aufgrund von UE ²				Weiblich	6/19 (31,6 %)	3/21 (14,3 %)	2,21 [0,64 ; 7,63]	Männlich	4/20 (20,0 %)	1/21 (4,8 %)	4,20 [0,51 ; 34,4]	Interaktion			0,728	Gastrointestinale Störungen (SUE)				Weiblich	1/19 (5,3 %)	0/21	2,21 [0,08 ; 62,2]	Männlich	1/20 (5,0 %)	0/21	2,10 [0,07 ; 59,2]	Stoffwechselazidose (SUE)				Weiblich	0/19	0/21	-	Männlich	0/20	0/21	-	¹⁾ Zur Berechnung der RR wurde eine Nullzellenkorrektur vorgenommen (Addition von 0,5 zu den Ereignissen in der betreffenden Zelle)				
Interaktion			0,104																																															
Therapieabbrüche aufgrund von UE ²																																																		
Weiblich	6/19 (31,6 %)	3/21 (14,3 %)	2,21 [0,64 ; 7,63]																																															
Männlich	4/20 (20,0 %)	1/21 (4,8 %)	4,20 [0,51 ; 34,4]																																															
Interaktion			0,728																																															
Gastrointestinale Störungen (SUE)																																																		
Weiblich	1/19 (5,3 %)	0/21	2,21 [0,08 ; 62,2]																																															
Männlich	1/20 (5,0 %)	0/21	2,10 [0,07 ; 59,2]																																															
Stoffwechselazidose (SUE)																																																		
Weiblich	0/19	0/21	-																																															
Männlich	0/20	0/21	-																																															
¹⁾ Zur Berechnung der RR wurde eine Nullzellenkorrektur vorgenommen (Addition von 0,5 zu den Ereignissen in der betreffenden Zelle)																																																		

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den Analysen, in denen nicht mehr als ein Ereignis in beiden Versuchsgruppen aufgetreten war, wurde auf eine Interaktionstestung verzichtet, da hieraus kein weiterer Informationsgewinn zu erwarten war. RR - Risk Ratio, KI - Konfidenzintervall, SOC - Systemorganklasse (system organ class), UE - unerwünschte Ereignisse, SUE - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <p>In der Zielpopulation lassen sich, wie aufgrund der geringen Patientenzahlen zu erwarten war, keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Subgruppen erkennen. Lediglich bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigt sich erneut ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Da die Ergebnisse der Zielpopulation jedoch gleichgerichtet sind mit den Ergebnissen in den beiden Subgruppen (kein signifikanter Unterschied) kann auch dieser Hinweis verworfen werden. Eine Effektmodifikation durch das Geschlecht erscheint daher insgesamt wenig wahrscheinlich.</p>	
S. 43-44	<p>Aussage des IQWiG: "Symptomatische Hypercalcämie: eingeschlossen</p> <p>Der Endpunkt ist in Modul 4 als jedes Ereignis, das durch den MedDRA PT Hypercalcämie erfasst wird, operationalisiert. Der pU definiert in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 den Endpunkt als ein Überschreiten des Serumcalciumwerts von 2,54 mmol/l mit charakteristi-</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>scher Symptomatik, ohne auf letztere weiter einzugehen. In der Studie sei die Hypercalcämie mit dem PT Hypercalcämie erfasst worden. Der pU selbst merkt an, dass durch den PT alleine keine Aussage über die mit Hypercalcämie einhergehende Symptomatik möglich ist. Da jedoch nur wenige Ereignisse mit dem PT Hypercalcämie auftraten, misst der pU diesem Problem keine Bedeutung zu. Er gibt an, die Ergebnisse zwar darzustellen, aber nicht für die Aussage zum Zusatznutzen heranzuziehen.</p> <p>Der Aussage des pU, über den PT alleine keine Aussage zur symptomatischen Hypercalcämie treffen zu können, wird sich angeschlossen.</p> <p>Hypercalcämische Krise: eingeschlossen</p> <p>Der pU gibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.4 keine Operationalisierung für den Endpunkt hypercalcämische Krise. In Abschnitt 4.2.5.2 definiert er die hypercalcämische Krise als ein Überschreiten des Serumcalciumwerts von 2,54 mmol/l verbunden mit charakteristischer Symptomatik. Er geht davon aus, dass die Operationalisierung des Endpunkts „symptomatische Hypercalcämie“ über den PT Hypercalcämie den Endpunkt „hypercalcämische Krise“ mit umfasst. Im Weiteren führt er dieselbe Argumentation an wie oben für den Endpunkt symptomatische Hypercalcämie beschrieben.</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Aussage des pU, dass die hypercalcämische Krise bereits durch den PT Hypercalcämie erfasst wird, ist nachvollziehbar. Diese Operationalisierung erscheint daher nicht adäquat, weil die hypercalcämische Krise nicht gesondert dargestellt wird.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden für die „hypercalcämische Krise“ die SUE einer Hypercalcämie herangezogen."</p> <p>Stellungnahme: Der Operationalisierung der hyperkalzämischen Krise, wie sie durch das IQWiG durchgeführt wird, kann nicht gefolgt werden. Wie im Dossier in Abschnitt 4.2.5.2 und in Tabelle 4-4 vermerkt, ist die hyperkalzämische Krise nicht in erster Linie als Verschlimmerung der Symptomatik der symptomatischen Hyperkalzämie anzusehen (so wie es die Operationalisierung des IQWiG als SUE "Hyperkalzämie" impliziert), sondern ist zentral auch durch das Vorliegen eines Serumcalciumspiegels von > 4,5 mmol/l gekennzeichnet (im Nutzenbewertungsbericht des Instituts wird hier fälschlicherweise von 2,54 mmol/l ausgegangen). Alleine anhand des bevorzugten Terms (PT) "Hyperkalzämie" ist jedoch nicht nachzuvollziehen, ob das Auftreten dieses SAEs auch mit einem solchen Serumcalciumspiegel assoziiert war.</p> <p>Wie bereits im Dossier dargelegt und vom IQWiG in der Nutzenbewertung anerkannt, ist MPD zudem der Ansicht, dass das UE "Hy-</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>perkalzämie" keine Aussagen über eine möglicherweise damit zusammenhängende Symptomatik zulässt. Dies trifft jedoch auch auf als schwerwiegend eingestufte AEs zu. Die Daten zur symptomatischen Hyperkalzämie wurden primär aus Transparenzgründen dargestellt, lassen jedoch aus Sicht von MPD aufgrund der sehr niedrigen Ereigniszahlen (in MCI-196-E07 trat z.B. überhaupt kein solches Ereignis auf) keine sinnvolle Aussage zum Nutzen oder Zusatznutzen von Colestilan zu. Da für das Vorliegen einer hyperkalzämischen Krise zwingend auch die Bedingungen einer Hyperkalzämie vorliegen müssen, lässt sich diese Schlussfolgerung auch auf die hyperkalzämische Krise übertragen. Daher wurde auf eine gesonderte Darstellung dieses Endpunktes im Dossier verzichtet.</p>	
	<p><i>Die folgenden Abschnitte dieser Tabelle beziehen sich nicht mehr auf fehlende statistische Angaben, sondern beschäftigen sich mit weiteren davon unabhängigen spezifischen Anmerkungen zur Nutzenbewertung von Colestilan.</i></p>	
S. 51-52	<p>Aussage des IQWiG: "Die Jahrestherapiekosten für Colestilan werden vom pU mit 3020,38 € beziffert. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilanwendungsgebiet AI (Calciumacetat) wird mit 276,63 € angegeben und Teilanwendungsgebiet AII (Sevelamerhydrochlorid) mit</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4117,20 €. Des Weiteren berechnet der pU die Jahrestherapiekosten mit den DDDs, während eine Berechnung auf Basis der durch die Fach- und Gebrauchsinformationen vorgesehenen Verbräuche angezeigt ist.</p> <p>Aufgrund der Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosierungen der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich aus Sicht des Instituts jedoch deutlich größere Spannen bei den Jahrestherapiekosten. Für Colestilan ca. 2400 bis 6050 €, für Calciunacetat ca. 110 bis 320 € und für Sevelamerhydrochlorid ca. 1200 bis 6200 €."</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Darstellung der Jahrestherapiekosten (JTK) für Colestilan und die jeweilige zVT anhand der amtlich festgelegten DDDs folgte den Vorgaben des G-BA in der Vorlage des Nutzendossiers. Eine erforderliche Anpassung dieser DDDs an die in der Fachinformation genannten Minimal- und Maximalverbräuchen erschließt sich nach Ansicht von MPD aus dieser Vorlage nicht unmittelbar.</p> <p>Die vom IQWiG berechneten Spannen der JTK aufgrund der Minimal- und Maximalverbräuche sind jedoch nachvollziehbar. Lediglich die Ober- und Untergrenze der JTK von Sevelamerhydrochlorid erscheinen nicht plausibel. Nach Berechnungen von MPD (in der</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
folgenden Tabelle 8 dargestellt) ergeben sich hier JTK von ca. 1.500 – 7.700 €.																				
<p>Tabelle 8: JTK für zu bewertendes Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Annahme von Spannen</p> <table border="1" data-bbox="271 746 1167 1367"> <thead> <tr> <th data-bbox="271 746 752 863">Präparat / Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</th> <th data-bbox="759 746 943 863">Szenario: Tagesdosis in g</th> <th data-bbox="949 746 1167 863">JTK Patient pro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="271 868 752 1034" rowspan="2">Colestilan (BindRen® 3 g Granulat)</td> <td data-bbox="759 868 943 951">6,0</td> <td data-bbox="949 868 1167 951">2.419 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="759 956 943 1034">15,0</td> <td data-bbox="949 956 1167 1034">6.048 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1038 752 1289" rowspan="3">Sevelamer-HCl (Renagel® 800 mg Filmtabletten)</td> <td data-bbox="759 1038 943 1121">2,4</td> <td data-bbox="949 1038 1167 1121">1.543,95 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="759 1126 943 1203">4,8</td> <td data-bbox="949 1126 1167 1203">3.087,90 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="759 1208 943 1289">12,0</td> <td data-bbox="949 1208 1167 1289">7.719,75 €</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1294 752 1367">Kalziumacetat (Calcet® 950 mg</td> <td data-bbox="759 1294 943 1367">6,0</td> <td data-bbox="949 1294 1167 1367">276,63 €</td> </tr> </tbody> </table>			Präparat / Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Szenario: Tagesdosis in g	JTK Patient pro	Colestilan (BindRen® 3 g Granulat)	6,0	2.419 €	15,0	6.048 €	Sevelamer-HCl (Renagel® 800 mg Filmtabletten)	2,4	1.543,95 €	4,8	3.087,90 €	12,0	7.719,75 €	Kalziumacetat (Calcet® 950 mg	6,0	276,63 €
Präparat / Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Szenario: Tagesdosis in g	JTK Patient pro																		
Colestilan (BindRen® 3 g Granulat)	6,0	2.419 €																		
	15,0	6.048 €																		
Sevelamer-HCl (Renagel® 800 mg Filmtabletten)	2,4	1.543,95 €																		
	4,8	3.087,90 €																		
	12,0	7.719,75 €																		
Kalziumacetat (Calcet® 950 mg	6,0	276,63 €																		

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Filmtabletten)	2,375 6,5	114 € 311 €
S.37-38	Aussage des IQWiG: "Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel: Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ClinicalTrials.gov in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden (Modul 4, Anhang 4-B). Der pU hat zum einen die Suchbegriffe für die Indikation mit mehreren AND-Verknüpfung (z. B. Modul 4, Anhang 4-A, S. 258) stark eingeschränkt. Zusätzlich werden in den Strategien die Vergleichsinterventionen mit einer weiteren AND-Verknüpfung (für das Teilanwendungsgebiet AI mit dem Begriff: „calcium acetate“; für das Teilanwendungsgebiet All mit dem Begriff: „sevelamer“) verbunden. Der pU führt in Abschnitt 4.3.1.1.3 aus, dass 2 relevante Einträge für das Teilanwendungsgebiet All aus ClinicalTrials.gov mit der Suche nach dem Begriff „sevelamer“ nicht identifiziert werden konnten (nur über ICTRP Search Portal). Dies ist ein zusätzlicher Hinweis darauf, dass die Suche nicht sensitiv genug ist.		

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Zusammenfassung</i></p> <p>Die oben beschriebenen Mängel in Studienregistern haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich unvollständig ist.</p> <p>Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClincialTrials.gov sowie auf dem ICTRP Search Portal durchgeführt.</p> <p>Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Colestilan identifiziert."</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die vom IQWiG beobachteten Mängel an der Suchstrategie sind aus Sicht von MPD nicht nachvollziehbar. Die Suchstrategie für die Suche nach direkt vergleichenden Studien in den Studienregistern wurde analog zu den Anforderungen der bibliografischen Literaturrecherche, so wie sie in der Nutzendossiervorlage vorgegeben ist, d. h. insbesondere unter Einschluss der Vergleichsintervention und der verschiedenen Aspekte der Indikation, aufgebaut.</p> <p>Parallel zur Suche nach direkt vergleichenden Studien wurde zudem eine Registersuche nach Studien zum Nachweis des Nutzens durchgeführt, die keine Einschränkungen für die Vergleichsinterven-</p>	

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tion enthielt, und somit auch direkt vergleichende Studien identifizieren sollte. Mit dieser Suchstrategie hätten Studien im Anwendungsgebiet identifiziert werden müssen, die aufgrund einer zu starken Einschränkung bei der Vergleichsintervention nicht durch die Suche nach direkt vergleichenden Studien erfasst worden wären.</p> <p>Mit Ausnahme von zwei relevanten Einträgen erbrachte diese Suche jedoch keine weiteren Treffer für direkt vergleichende Studien. Diese zwei genannten relevanten Einträge als Beispiel für die fehlende Sensitivität der Suchstrategie anzuführen, wie es vom IQWiG getan wird, ist in diesem Zusammenhang jedoch nicht zutreffend, da sie auch unter Anwendung der vom IQWiG vorgeschlagenen Suchstrategie nur mit dem Vorwissen, dass es sich bei dem in der Studie verwendeten "another phosphate binder" um Sevelamerhydrochlorid handelt, als direkt vergleichende Studie identifizierbar gewesen wären.</p>	
	<p>Aussage des IQWiG: "Allerdings erwähnt der pU in Modul 3, Abschnitt 3.4.2 den Anhang IV des EPAR von Colestilan. Dieser Anhang existiert nicht. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung." Stellungnahme:</p>	<p>Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung von Colestilan keine Änderung.</p>

Stellungnehmer: Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Dossier wurden die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels folgendermaßen beschrieben:</p> <p>"In Anhang IV des EPAR werden keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Colestilan, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, beschrieben."</p> <p>Korrekt hätte die Aussage jedoch lauten müssen:</p> <p>"In Anhang IV des Im EPAR werden keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Colestilan, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, beschrieben. <u>Anhang IV existiert nicht.</u>"</p> <p>Wir bitten diese Ungenauigkeit zu entschuldigen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2010): Was hat die Zulassung von Fertigarzneimitteln mit der Kostenerstattung zu tun? [Zugriff: 09.07.2013]. URL: http://www.bfarm.de/SharedDocs/4_FAQ/DE/Arzneimittel/validierung/15-allgAnf.html;jsessionid=654CBBCE53B74E7784402148DAE87929.1_cid322?nn=1010894.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2005): Wirkstoff Aktuell 02/2005.
3. National Kidney Foundation (2003): K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. [Zugriff: 10.07.2013]. URL: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/pdf/boneguidelines.pdf.
4. Ohne Autor (2009): KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 0098-6577 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://www.kdigo.org/pdf/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf>.
5. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH (2013): Fachinformation BindRen® 1 g Filmtablette/2 g Granulat/3 g Granulat. Stand: März 2013.
6. European Medicines Agency (2012): European Public Assessment Report (EPAR) - Colestilan (BindRen®). [Zugriff: 21.02.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002377/WC500139167.pdf.
7. Medice (1981): Phosphonorm® 300mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2011 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Teva GmbH (1997): Antiphosphat® 600 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2010 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. European Medicines Agency (2009): European Public Assessment Report (EPAR) - Sevelamercarbonat (Renvela®). [Zugriff: 17.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000993/WC500052615.pdf.
10. Läkemedelsverket (Medicinal Products Agency) (2006): Public Assessment Report - Scientific Discussion - Fosrenol (lanthanum). [Zugriff: 17.07.2013]. URL: http://www.lakemedelsverket.se/SPC_PIL/Pdf/par/Fosrenol%20chewable%20tablet.pdf.
11. Merck Serono GmbH (1995): Ulcogant® Tabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2012 [Zugriff: 13.07.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Becker-Brüser (2010): Arzneimittelkursbuch. Berlin: Arzneimittel-Verlags-GmbH Berlin.
13. Schwabe Ulrich, Paffrath Dieter (2012): Arzneiverordnungs-Report 2012 : Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer Berlin.
14. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009): Arzneiverordnungen 2009.
15. Fricke, Klaus (2010): Neue Arzneimittel - Fakten und Bewertungen von 2005 bis 2007 zugelassenen Arzneimitteln. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

16. Breitenborn K (2006): Neuer Wirkstoff für Dialysepatienten. Deutsches Ärzteblatt; Jg. 103(49):3359.
17. Ittel H (2007): Phosphatbinder bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Arzneimitteltherapie; 25:292-7.
18. Jamal S. A., Fitchett D., Lok C. E., Mendelssohn D. C., Tsuyuki R. T. (2009): The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association; 24(10):3168-74.
19. Navaneethan Sankar D., Palmer Suetonia C., Vecchio Mariacristina, Craig Jonathan C., Elder Grahame J., Strippoli Giovanni F. M. (2011): Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. [Zugriff: 25.07.2012]. URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006023/frame.html>.
20. Zhang Q., Li M., Lu Y., Li H., Gu Y., Hao C., et al. (2010): Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients. Nephron Clinical practice; 115(4):c259-67.
21. Brunner-Ziegler S., Fröschl B., Hiebinger C, Wimmer A, Zsifkovits J (2009): Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse - Effectiveness and cost-efficiency of phosphate binders in hemodialysis. [Zugriff: 25.07.2012]. URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta236_bericht_de.pdf.
22. Tonelli M., Wiebe N., Culeton B., Lee H., Klarenbach S., Shrive F., et al. (2007): Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association; 22(10):2856-66.
23. Tran K, Banks R (2009): Sevelamer Hydrochloride for the Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease: A Review of the Clinical Effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH).

5.2 Stellungnahme der Genzyme/Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	17. Juli 2013
Stellungnahme zu	Colestilan - 2013-04-01-D-062 (Zweckmäßige Vergleichstherapie: Renagel®/ Renvela®)
Stellungnahme von	Genzyme/Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Genzyme/Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Genzyme/ Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</p>	<p>Als Entwickler und Hersteller der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sevelamer (Renagel[®] =Sevelamerhydrochlorid / Renvela[®] =Sevelamercarbonat) sehen wir uns zum Kreis der von der zur Rede stehenden frühen Nutzenbewertung betroffenen Hersteller gehörend.</p> <p>Fachinformationen Renagel[®]/Renvela[®]</p> 	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Genzyme/Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	
Seite 9, 17 und 26		<p>Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Wichtige Surrogat-Parameter wurden in der Beurteilung nicht genannt, darunter Effekte auf die Dyslipidämie, die die polymerhaltigen Phosphatbinder gegenüber der Standardtherapie mit calciumhaltigen Präparaten auszeichnet und einen Zusatznutzen darstellen.</p> <p>Die Behandlung mit Statinen führt zur Reduktion des LDL-Cholesterins und zur signifikanten Abnahme kardiovaskulärer Endpunkte wie Tod durch Herzinfarkt. Als Anionenaustauscher zeichnen sich Colestilan und Sevelamer durch eine effiziente Gallensäurebindung aus. Dieses senkt das LDL-Cholesterin, indem der entero-hepatische Kreislauf der Gallensäuren unterbrochen wird.</p>	<p>Bei dem Endpunkt „Verringerung des Serum-LDL-Cholesterin-Werts“, handelt es sich um einen durch laboruntersuchungen ermittelten, asymptomatischen Befund, der nicht per patientenrelevant ist. Daher ist der Endpunkt zum Nachweis eines Zusatznutzens primär nicht geeignet.</p> <p>Die Aussagekraft des Endpunktes „Verringerung des Serum-LDL-Cholesterin-Werts“ hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist im Dossier (vom pharmazeutischen Unternehmer) darzulegen. Es ist darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – der Endpunkt Aussagen zulässt. Die Validität ist entsprechend zu belegen. Zur Verwendung von Surrogatendpunkten sei auf die Vorgaben in Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.5.4 verwiesen.</p>

Ausweislich der Fachinformation beider Substanzen beträgt die Senkung von LDL-C in der Größenordnung eines einfachen Statins.

Die bei Dialysepatienten durchgeführte 4D-Studie zeigte zunächst keine Verbesserung des Outcomes in dieser Population, da keine Clusterung nach der Höhe von LDL-C durchgeführt worden war. In einer Neuauswertung von März et al. (cJASN 2011 6, 6 1316-1325) fanden die Autoren eine Reduktion von fatalen und nicht fatalen kardialen Ereignissen und Todesfällen jeglicher Ursache, wenn das unbehandelte LDL-C mehr als 145 mg/dl (3,76 mmol/l) betrug. LDL ist somit nicht als bloßer Surrogatparameter, sondern durchaus als patientenrelevanter Endpunkt zu sehen und daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Article

Atorvastatin and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Hemodialysis

Background and objectives: Patients undergoing peritoneal dialysis are at high cardiovascular risk. Lowering LDL cholesterol with statins reduces the incidence rate of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. In contrast, no randomized, prospective, placebo-controlled trial has been conducted to evaluate the efficacy of statins in patients on hemodialysis.

Design, setting, participants, measurements, and main results: We analyzed the efficacy of 40 mg of atorvastatin in 100 patients on chronic hemodialysis in the 4D (Diabetes Dialysis) study, a randomized, prospective, placebo-controlled trial of atorvastatin in LDL cholesterol at baseline.

Results: High concentrations of LDL cholesterol in hemodialysis patients are associated with an increased risk of cardiovascular events. Atorvastatin significantly reduced the rate of adverse outcomes in the higher quartile of LDL cholesterol at entry (≥175 mg/dl). The mean rate of cardiovascular events was 10.6% in the atorvastatin group and 13.1% in the placebo group. The mean LDL cholesterol level was 188 mg/dl at baseline and 122 mg/dl at 12 weeks. The mean rate of adverse outcomes was 10.6% in the atorvastatin group and 13.1% in the placebo group. The mean rate of adverse outcomes was 10.6% in the atorvastatin group and 13.1% in the placebo group.

Conclusions: In patients with type 2 diabetes on hemodialysis, atorvastatin significantly reduced the rate of fatal and nonfatal cardiovascular events and death from any cause in patients with LDL cholesterol ≥175 mg/dl.

© 2011 by the American Society of Nephrology. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.02.018

Introduction

Patients with chronic kidney disease (CKD) are at high cardiovascular risk. Lowering LDL cholesterol with statins reduces the incidence rate of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. In contrast, no randomized, prospective, placebo-controlled trial has been conducted to evaluate the efficacy of statins in patients on hemodialysis.

Design, setting, participants, measurements, and main results

We analyzed the efficacy of 40 mg of atorvastatin in 100 patients on chronic hemodialysis in the 4D (Diabetes Dialysis) study, a randomized, prospective, placebo-controlled trial of atorvastatin in LDL cholesterol at baseline.

Results

High concentrations of LDL cholesterol in hemodialysis patients are associated with an increased risk of cardiovascular events. Atorvastatin significantly reduced the rate of adverse outcomes in the higher quartile of LDL cholesterol at entry (≥175 mg/dl). The mean rate of cardiovascular events was 10.6% in the atorvastatin group and 13.1% in the placebo group. The mean LDL cholesterol level was 188 mg/dl at baseline and 122 mg/dl at 12 weeks. The mean rate of adverse outcomes was 10.6% in the atorvastatin group and 13.1% in the placebo group.

Conclusions

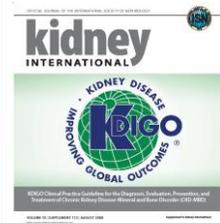
In patients with type 2 diabetes on hemodialysis, atorvastatin significantly reduced the rate of fatal and nonfatal cardiovascular events and death from any cause in patients with LDL cholesterol ≥175 mg/dl.

Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA

In der Stellungnahme wird kritisiert, dass der pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abweicht, indem er sich ausschließlich auf eine Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder bezieht und das damit begründet, dass aluminiumhaltige Phosphatbinder in der Dauertherapie generell kontraindiziert seien. Das IQWiG fand in den genannten Quellen, darunter den KDIGO-Leitlinien keine Evidenz gegen eine Dauertherapie mit Aluminium-haltigen Phosphatbindern.

Die KDIGO-Leitlinien (Kidney International 2009, 76 Suppl 113, 121–130) besagen:

„4.1.6. Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung empfehlen wir die Langzeitbehandlung mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern zu vermeiden und im Stadium 5D eine Aluminiumkontamination des Dialysats zu vermeiden, um eine Aluminiumtoxizität zu verhindern (1C).“



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.

Hierbei signalisiert „Grade C“ den geringen Grad an Evidenz. Trotzdem wird diese Verfahrensweise aus empirischen Gründen ausdrücklich empfohlen (Grade level „1“) und findet weltweit Anwendung. Wurde die sog. „Dialyse-Enzephalopathie“ in den 1970er Jahren zunächst auf das im Dialysat verwendete, aluminiumhaltige Wasser zurückgeführt, so konnte dennoch nicht ausgeschlossen werden, dass auch aluminiumhaltige Phosphatbinder zur Intoxikation beitragen. Eine der wenigen Studien zu diesem Thema von Salusky IB et al. (N Engl J Med 1991; 324: 527-31) bestätigt dieses in einem direkten Vergleich zu Calciumcarbonat als Vergleichssubstanz:

Vol 324, No 8 ALUMINIUM ACCUMULATION BY CHILDREN WITH END-STAGE RENAL DISEASE — SALUSKY ET AL. 527

ALUMINIUM ACCUMULATION DURING TREATMENT WITH ALUMINIUM HYDROXIDE AND DIETARIES IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS WITH CHRONIC RENAL DISEASE

LE HAYES, M.D., J. FRAY, R.N., P. FALICK, R.D., AND W. G. GEORGE, M.D.

Abstract. Background: The use of aluminum hydroxide as a phosphate binder in patients with chronic renal disease is associated with aluminum accumulation. The extent of aluminum accumulation is related to the amount of aluminum ingested and the degree of renal impairment. Objective: To determine the extent of aluminum accumulation in children and young adults with chronic renal disease treated with aluminum hydroxide. Design: A prospective, controlled study. Setting: A tertiary care center. Patients: Children and young adults with chronic renal disease treated with aluminum hydroxide. Measurements and Main Results: The extent of aluminum accumulation was determined by measuring the concentration of aluminum in the hair. The concentration of aluminum in the hair was significantly higher in patients treated with aluminum hydroxide than in patients treated with calcium carbonate. Conclusion: Aluminum accumulation in the hair of children and young adults with chronic renal disease is related to the amount of aluminum ingested and the degree of renal impairment. The use of aluminum hydroxide as a phosphate binder in these patients is associated with aluminum accumulation.

Introduction. The use of aluminum hydroxide as a phosphate binder in patients with chronic renal disease is associated with aluminum accumulation. The extent of aluminum accumulation is related to the amount of aluminum ingested and the degree of renal impairment. The use of aluminum hydroxide as a phosphate binder in these patients is associated with aluminum accumulation.

Objective. To determine the extent of aluminum accumulation in children and young adults with chronic renal disease treated with aluminum hydroxide.

Design. A prospective, controlled study.

Setting. A tertiary care center.

Patients. Children and young adults with chronic renal disease treated with aluminum hydroxide.

Measurements and Main Results. The extent of aluminum accumulation was determined by measuring the concentration of aluminum in the hair. The concentration of aluminum in the hair was significantly higher in patients treated with aluminum hydroxide than in patients treated with calcium carbonate.

Conclusion. Aluminum accumulation in the hair of children and young adults with chronic renal disease is related to the amount of aluminum ingested and the degree of renal impairment. The use of aluminum hydroxide as a phosphate binder in these patients is associated with aluminum accumulation.

Keywords: aluminum hydroxide, chronic renal disease, aluminum accumulation, hair aluminum concentration.

Abbreviations: CRF, chronic renal failure; HD, hemodialysis; PO, phosphate; Al, aluminum; Ca, calcium.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Salusky at the Division of Nephrology, University of California, San Diego, 3550, La Jolla Village Drive, San Diego, CA 92093.

Copyright © 1991 by W.B. Saunders Company

0883-9101/91/090527-05\$05.00/0

Wir stimmen mit der Vorgabe des B-GA nicht überein und bitten diese zu überdenken. Primum non nocere

Seite 57		<p>Therapiekosten</p> <p>Ein Vergleich der Jahrestherapiekosten, wie von Mitsubishi vorgelegt, ist ohne evidente Daten zur Erhaltungsdosis von Colestilan unkorrekt. Die vom IQWiG korrigierte Berechnung auf Basis der minimalen und maximalen therapeutischen Dosen scheint aus unserer Sicht plausibel</p>	<p>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.</p>
----------	--	--	--

Literaturverzeichnis

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Fachinformation Renegel®
	TI:	Fachinformation Renegel® 800mg Filmtabletten
	SO:	http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&-1605185964
2	AU:	Fachinformation Renvela® Pulver
	TI:	Fachinformation Renvela® 2,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
	SO:	http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&-1111812856
3	AU:	Fachinformation Renvela® Filmtabletten
	TI:	Fachinformation Renvela® 800 mg Filmtabletten
	SO:	http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch/viewPDF?praep&-1111812859
4	AU:	Winfried März, Bernd Genser, Christiane Drechsler, Vera Krane, Tanja B. Grammer, Eberhard Ritz, Tatjana Stojakovic, Hubert Scharnagl, Karl Winkler, Ingar Holme, Hallvard Holdaas and Christoph Wanner
	TI:	Atorvastatin and Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Hemodialysis
	SO:	cJASN 2011 6, 6 1316-1325
5	AU:	Sharon M Moe, Tilman B Drüeke, et al.
	TI:	KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)
	SO:	Kidney International 2009, 76 Suppl 113, 121–130
6	AU:	I.B. Salusky, J. Foley, P. Nelson, W.G. Goodman
	TI:	Aluminum accumulation during treatment with aluminum hydroxide and dialysis in children and young adults with chronic renal disease
	SO:	N Engl J Med 1991; 324: 527-31
7	AU:	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
	TI:	Colestilan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
	SO:	https://www.iqwig.de/download/A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf

5.3 Stellungnahme der Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Datum	<< 19.Juli.2013 >>
Stellungnahme zu	<< Colestilan / BindRen >>
Stellungnahme von	<< Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 48/49 (ab Z.5) Abschnitt 2.7.2.9.4 „Verwendung von Surrogatendpunkten“	<p>Anmerkung:</p> <p>Nach Ansicht von Fresenius Medical Care (FMC) wird die Einschätzung des IQWiG einer fehlenden Patientenrelevanz des Serum-Phosphat-spiegels und des Serum-Calciumspiegels hinsichtlich der zu behandelnden Erkrankung nicht gerecht. Diese Einschätzung wird nachfolgend begründet.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patientenrelevanz des Serum-Phosphat- und des Serum-Calciumspiegels <p>Epidemiologische Studien zeigen einheitlich, dass es sich beim Serum-Phosphat neben dem Phosphat-induzierten Hormon FGF-23 um einen der prominentesten Risikoprädiktoren für das Überleben von Dialysepatienten handelt [Block 2005; Block 2007; Ganesh 2001]. Bei Hämodialysepatienten gehen ca. 12% der Todesfälle auf das Vorliegen von erhöhtem Serumphosphat zurück. Die Erkenntnislage weist auch Prä-dialysepatienten und selbst die Normalbevölkerung als betroffen aus, letztere schon bei hochnormalen Serum-Phosphatwerten [Tonelli 2005; Dhingra 2007; Grandi 2012].</p>	<p>Bei den Endpunkten „Serum-Phosphat Spiegel“ und „Serum-Calcium Spiegel“, handelt es sich um durch laboruntersuchungen ermittelte, asymptotische Befunde, die nicht per se patientenrelevant sind. Daher sind diese Endpunkte zum Nachweis eines Zusatznutzens primär nicht geeignet.</p> <p>Die Aussagekraft der Endpunkte „Serum-Phosphat Spiegel“ und „Serum-Calcium Spiegel“ hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist im Dossier (vom pharmazeutischen Unternehmen) darzulegen. Es ist darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – der jeweilige Endpunkt Aussagen zulässt. Die Validität ist entsprechend zu belegen. Zur Verwendung von Surrogatendpunkten sei auf die Vorgaben in Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.5.4 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gestützt werden diese Assoziationen durch Erkenntnisse, dass Phosphat unmittelbar gefäßschädigend wirkt. Über eine direkt endotheltoxische Wirkung hinaus [Di Marco 2013; Shuto 2009] wird Phosphat in Gegenwart hoher extrazellulärer Phosphatkonzentrationen aktiv in glatte Gefäßmuskelzellen aufgenommen und wandelt diese phänotypisch in Osteoblasten-ähnliche Zellen um (osteogene Transdifferenzierung). [Giachelli 2009] Es handelt sich hierbei um die folgenschwere vaskuläre Kalzifikation, die in solchen Fällen typischerweise auftritt und bei Dialysepatienten bioptisch nachweisbar ist. [Schlieper 2010]</p> <p>Große, prospektive, observationelle Studien belegen unterdessen auch, dass Patienten unter Phosphatbinderbehandlung ggü. Patienten ohne Phosphatbinderbehandlung offenbar einen Überlebensvorteil besitzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die mit Phosphatbindern behandelten Dialysepatienten in der Studie von Lopes (2012) mit 23.894 Hämodialysepatienten wurde ein bis zu 25 % reduziertes Todesfallrisiko ggü. Patienten gezeigt, die keine Phosphatbinder erhielten. [Lopes 2012]. • Isakova (2009) wies einer Studie (8.610 inzidente Hämodialysepatienten) nach, dass Patienten eine signifikant geringere 1jahres-Gesamtmortalität aufwiesen, wenn diese innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der Hämodialysebehandlung mit einer Phosphatbindertherapie begonnen hatten. [Isakova 2009] 	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Auch in der jüngst veröffentlichten COSMOS-Studie (6.321 Hämodialysepatienten) wurde gezeigt, dass Patienten unter Phosphatbinderbehandlung ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko hatten als Patienten ohne Phosphatbinderbehandlung. Bedeutsam ist, dass diese Ergebnisse generell überwiegend unabhängig von der absoluten Höhe der Phosphatwerte waren. [Canna-ta-Andia 2013] <p>Mortalitätsunterschiede zwischen calciumhaltigen und calciumfreien Phosphatbindern wurden in drei prospektiven Studien untersucht. [Suki 2007; Block 2007; Di Iorio 2012] Der calciumfreie Phosphatbinder war jeweils Sevelamer. In der von Block (2007) publizierte Studie zeigte sich, in einer vorab spezifizierten post-hoc-Analyse, ein Überlebensvorteil für die mit calciumfreiem Phosphatbinder behandelten inzidenten Dialysepatienten. Die von Suki (2007) berichtete Studie hatte eine zu kurz bemessene Dauer und mit nur 2.000 Patienten keine ausreichende statistische Power. Sie fand für den primären Endpunkt Gesamtmortalität keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Nur in der Subgruppe der über 65jährigen zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil; in dieser Gruppe trat die Mehrzahl der Ereignisse auf. Schließlich zeigten sich in der Studie von Di Iorio (2012) positive Ergebnisse bzgl. Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse zugunsten des calciumfreien Phosphatbinders bei Patienten in Prädialysestadien.</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Quantitative Assoziation zwischen Serum-Phosphat, Serum-Calcium und Mortalität</p> <p>Spezifisch zu dieser Fragestellung wurde, in Ergänzung der Suche nach evidenzbasierten Leitlinien, eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Methodik und Ergebnisse der Leitlinien- und Literaturrecherche sind in einem separaten Dokument detailliert beschrieben. („FMC Hintergrunddokument Phosphatspiegel 2013“):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die aktuellste systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema [Palmer 2011], welche auch in einer der Leitlinien referenziert wird [KDIGO CKD 2013], stellt einen gleichgerichteten, statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung des Serum-Phosphatspiegels und der Gesamtmortalität ab einem Schwellenwert von > 5,5 mg / dL fest. <ul style="list-style-type: none"> ○ Pro 1 mg / dL Erhöhung des Serum-Phosphatspiegels wurde eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos um 18-35 % beobachtet, je nachdem ob alle verfügbaren oder nur die ausreichend für Confounder adjustierten Studien in die Analyse eingeschlossen wurden. [Palmer 2011] ○ Zwar basiert dieses Ergebnis auf Beobachtungsstudien, doch zeigten alle der eingeschlossenen und ausreichend 	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für Confounder adjustierten Studien ohne Ausnahme ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko bei Anstieg des Serum-Phosphatspiegels.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse einer weiteren aktuellen Untersuchung der Assoziation zwischen Serum-Phosphatspiegel und Mortalität bei Dialysepatienten bestätigen die Ergebnisse von Palmer (2011). [Cannata-Andia 2013] <ul style="list-style-type: none"> ○ Diese prospektive Beobachtungsstudie schloss über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren insgesamt 6.797 Patienten ein, die in 227 Dialysezentren in 20 europäischen Ländern behandelt wurden. Die Assoziation zwischen Serum-Phosphatspiegel und Gesamtmortalität / kardiovaskulärer Mortalität wurde anhand der Verordnungen von Phosphatbindern für individuelle Patienten und anhand der an den Case-Mix angepassten Verordnungen einzelner Behandlungszentren untersucht. [Cannata-Andia 2013] ○ Der Zusammenhang zwischen der Verordnung von Phosphatbindern und der Mortalität war dosisabhängig: 10 % Steigerung der Case-Mix-adjustierten Verordnung von Phosphatbindern gingen mit einer Verringerung des relativen Mortalitätsrisikos um 8 % einher. [Cannata-Andia 2013] 	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten, die Phosphatbinder verordnet bekamen hatten insgesamt ein um 29 % niedrigeres Gesamtmortalitätsrisiko und ein um 22 % niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Mortalität. Diese Ergebnisse waren auch dann statistisch signifikant, wenn Patienten mittels Propensity Score Matching analysiert wurden. [Cannata-Andia 2013] • Die metaanalytische Auswertung von Palmer (2011) stellte zudem einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhtem Serum-Calciumspiegel und kardiovaskulärer Mortalität fest (RR = 1,15; 95 % KI [1,08; 1,23]). [Palmer 2011] • Alle der mittels systematischer Suche identifizierten evidenzbasierten Leitlinien empfehlen die Kontrolle und Behandlung des Serum-Phosphat- und des Serum-Calciumspiegel. [KDIGO 2013; KDIGO 2009a; UK Renal Association 2010a; NICE 2013] • In den Leitlinien wird zudem mit der Metaanalyse von Palmer 2011 Literatur zur Assoziation zwischen Calciumspiegel und Mortalität herangezogen, die über die bei der Bewertung des BindRen Dossiers herangezogenen Quellen hinausgeht. Diese Literatur liefert zusätzliche Evidenz für einen gleichgerichteten Zusammenhang zwischen Calciumspiegel und kardiovaskulärer Mortalität (RR = 1,15; 95 % KI [1,08; 1,23]). [Palmer 2011] 	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist unbestritten, dass randomisierte, kontrollierte klinische Studien die qualitativ hochwertigste Form von Studien darstellen und den höchsten Grad an validen Erkenntnissen liefern. Solche Studien sind allerdings in der Realität nicht immer umsetzbar. Z.B. ist im Vergleich zu klassischen kardiologischen Indikationen in der nierengesunden Allgemeinbevölkerung das Kollektiv an Dialysepatienten zahlenmäßig eher gering. Bei einer Prävalenz von unter 1 : 1.000 wäre im Rahmen einer prospektiven Untersuchung eine Kohorte von mehr als 10.000 Patienten zu rekrutieren.</p> <p>Zudem wird, aufgrund der existierenden Datenlage, eine randomisierte placebo-kontrollierte Endpunktstudie in der gesamten nephrologischen Fachwelt als ethisch nicht vertretbar betrachtet.</p> <p>Die Negation einer nachhaltigen epidemiologischen und präklinischen Datenlage kann potentiell die Verfügbarkeit von für den klinischen Einsatz wertvollen Substanzen verwehren. Eine Ablehnung von Serum-Phosphat als Surrogat-Endpunkt für Mortalität mit dem Verweis auf fehlende Evidenzen erscheint daher aus wissenschaftlichen und ethischen Überlegungen als nicht angezeigt.</p> <p>Fresenius Medical Care (FMC) vertritt daher die Meinung, dass die Einschätzung des IQWiG, Serum-Phosphat- und Serum-Calciumspiegel seien nicht validierte Surrogatparameter, für die Behandlung von Pati-</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>enten mit „Hyperphosphatämie“ nicht zutrifft.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Bei der Behandlung von Patienten mit Hyperphosphatämie bilden der Serum-Phosphat- und Serum-Calciumspiegel essentielle Parameter, anhand dessen der Verlauf der Erkrankung Hyperphosphatämie beurteilt werden muss. ➤ Es liegt aussagekräftige Evidenz für eine deutliche und stabile Assoziation zwischen Serum-Phosphat- und Serum-Calciumspiegel und Gesamt- / kardiovaskulärer Mortalität vor. <p>3. Zu behandelnde Erkrankung: Hyperphosphatämie</p> <p>BindRen ist für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, zugelassen. [Mitsubishi 2013]</p> <p>D.h. die mit BindRen zu behandelnde Erkrankung ist die Hyperphosphatämie, nicht die chronische Nierenerkrankung. Die Hyperphosphatämie verfügt über einen eigenen ICD-10 Code [DIMDI 2013] und gilt insofern als eigenständige Erkrankung.</p> <p>Die Patientenrelevanz des Serum-Phosphatspiegels – und des direkt</p>	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit diesem zusammenhängenden Serum-Calciumspiegels – ergibt sich somit primär daraus, dass der Serum-Phosphatspiegel den essentiellen Verlaufparameter darstellt, anhand dessen die Entwicklung der Hyperphosphatämie als zu behandelnder Erkrankung zu beurteilen ist.</p> <p>Hierzu wurde eine systematische Suche nach evidenzbasierten Leitlinien zur Behandlung der Hyperphosphatämie durchgeführt. (siehe separates Dokument „FMC Hintergrunddokument Phosphatspiegel 2013“) Dabei wurden vier evidenzbasierte Leitlinien identifiziert [KDIGO 2013; NICE 2013; KDIGO 2009a; UK Renal Association 2010a]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In drei der vier Leitlinien werden Empfehlungen für die Verlaufskontrolle und Behandlung des Phosphat- und des Calciumspiegels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz abgegeben (Tabelle 1 und 2). [KDIGO 2013; KDIGO 2009a; UK Renal Association 2010a] Die NICE 2013 Leitlinie ist direkt auf Behandlungsempfehlungen mit spezifischen Phosphatbindern fokussiert. [NICE 2013] 	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Tabelle 1: Leitlinienempfehlungen zum Serum-Phosphatspiegel - Übersicht</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Leitlinien</th> <th>Empfehlung</th> <th>Patientengruppe für welche diese Empfehlung ausgesprochen wird</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">Überwachung des Serum-Phosphatspiegels</td> </tr> <tr> <td>KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]</td> <td>Überwachung der Seraspiegel von Calcium, Phosphat, PTH und der Aktivität der Alkalischen Phosphatase.</td> <td>Patienten mit CKD ab Stadium 3 (incl. Stadium 3)</td> </tr> <tr> <td>KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]</td> <td>Seraspiegel mindestens einmal messen, um Vergleichswerte zu erhalten.</td> <td>Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m² (GFR Kategorie G3b-G5)</td> </tr> <tr> <td>UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]</td> <td>Überwachung der Serum-Calcium-, Serum-Phosphat-, PTH- und Calcidiolspiegel.</td> <td>Patienten mit CKD im Stadium 3-5 und Dialysepatienten</td> </tr> </tbody> </table>	Leitlinien	Empfehlung	Patientengruppe für welche diese Empfehlung ausgesprochen wird	Überwachung des Serum-Phosphatspiegels			KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Überwachung der Seraspiegel von Calcium, Phosphat, PTH und der Aktivität der Alkalischen Phosphatase.	Patienten mit CKD ab Stadium 3 (incl. Stadium 3)	KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	Seraspiegel mindestens einmal messen, um Vergleichswerte zu erhalten.	Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m ² (GFR Kategorie G3b-G5)	UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Überwachung der Serum-Calcium-, Serum-Phosphat-, PTH- und Calcidiolspiegel.	Patienten mit CKD im Stadium 3-5 und Dialysepatienten	
Leitlinien	Empfehlung	Patientengruppe für welche diese Empfehlung ausgesprochen wird															
Überwachung des Serum-Phosphatspiegels																	
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Überwachung der Seraspiegel von Calcium, Phosphat, PTH und der Aktivität der Alkalischen Phosphatase.	Patienten mit CKD ab Stadium 3 (incl. Stadium 3)															
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	Seraspiegel mindestens einmal messen, um Vergleichswerte zu erhalten.	Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m ² (GFR Kategorie G3b-G5)															
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Überwachung der Serum-Calcium-, Serum-Phosphat-, PTH- und Calcidiolspiegel.	Patienten mit CKD im Stadium 3-5 und Dialysepatienten															

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	NICE 2013 [NICE 2013]	Keine Angabe (Fokus der Leitlinien auf Empfehlungen zur Behandlung mit spezifischen Phosphatbindern).	
	Behandlung des Serum-Phosphatspiegels		
	KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Phosphatspiegel im Normbereich halten. (Normbereich nicht quantifiziert)	Patienten im Stadium 3-5 einer chronischen Nierenerkrankung
	KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]		Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m ² (GFR Kategorie G3b-G5)
	UK Renal Association 2010	Serum-Phosphatspiegel im Normbereich (0,9–1,5 mmol / L) halten.	Patienten mit CKD im Stadium 3b–5, die keine Dialyse erhalten
	UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Der vor einer „short-gap“ Dialyse gemessene Serum-Phosphatspiegel sollte zwischen 1,1 und 1,7 mmol / L gehalten werden.	Patienten im Stadium 5D die Dialyse erhalten
	KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Serum-Phosphatspiegel auf den Normalbereich senken. (Normbereich nicht quantifiziert)	Patienten mit CKD im Stadium 5D

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	NICE 2013 [NICE 2013]	Keine Angabe (Fokus der Leitlinien auf Empfehlungen zur Behandlung mit spezifischen Phosphatbindern)	
Tabelle 2: Leitlinienempfehlungen zum Serum-Calciumspiegel - Übersicht			
Leitlinien	Empfehlung	Patientengruppe für die diese Empfehlung ausgesprochen wird	
Überwachung des Serum-Calciumspiegels			
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Überwachung der Seraspiegel von Calcium, Phosphat, PTH und der Aktivität der Alkalischen Phosphatase.	Patienten mit CKD ab Stadium 3 (incl. Stadium 3)	
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	Seraspiegel mind. einmal messen, um Vergleichswerte zu erhalten.	Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m ² (GFR Kategorie G3b-G5)	
UK Renal Asso-	Überwachung der Serum-	Patienten mit CKD im Stadium	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ciation 2010 [UK Renal Association 2010a]	Calcium-, Serum- Phosphat-, PTH- und Calcidiolspiegel.	3-5 und Dialysepatienten	
	NICE 2013 [NICE 2013]	Keine Angabe (Fokus der Leitlinien auf Empfehlungen zur Behandlung mit spezifischen Phosphatbindern)		
	Behandlung des Serum-Calciumspiegels			
	UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Serum-Calciumspiegel im Normbereich halten. (Normbereich nicht quantifiziert)	CKD Patienten ohne Dialyse im Stadium 3–5	
	KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]		CKD Patienten im Stadium 5D mit Dialyse	
	UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	(Adjustierten) Serum-Calciumspiegel idealerweise zwischen 2,2 und 2,5 mmol / L halten.	Patienten im Stadium 5D mit Dialyse	
	NICE 2013 [NICE 2013]	Keine Angabe (Fokus der Leitlinien auf Empfehlungen zur Behandlung mit spezifischen Phosphatbindern)		
	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Unterstützung dieser Empfehlungen wird entsprechende 			

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Evidenz für eine dosisabhängige Assoziation zwischen Serum-Phosphatspiegel, Serum-Calciumspiegel und Gesamt- bzw. kardiovaskulärer Mortalität angeführt – einschließlich Schwellenwerten für den jeweiligen Parameter (Tabelle 3 und 4). [KDIGO 2009a; UK Renal Association 2010a; KDIGO 2013].</p> <p>Tabelle 3: Assoziation Phosphatspiegel und Mortalität: Leitlinienaussagen</p> <table border="1" data-bbox="313 829 1243 1372"> <thead> <tr> <th data-bbox="313 829 526 957">Leitlinien</th> <th data-bbox="526 829 1243 957">Welcher Zusammenhang besteht zwischen Serum-Phosphatspiegel & Mortalität bei ESRD Patienten?</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="313 957 526 1117">NICE 2013 [NICE 2013]</td> <td data-bbox="526 957 1243 1117">k.A.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="313 1117 526 1372">KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]</td> <td data-bbox="526 1117 1243 1372"> 1) Erhöhter Serum-Phosphatspiegel mit erhöhter Mortalität assoziiert: Anstieg des Mortalitätsrisikos um 18% pro 1 mg / dL (0,33 mmol / l) Erhöhung des Serum-Phosphatspiegels (RR = 1,18; 95 %KI [1,12; 1,25]). 2) Serum-Phosphat-/ Serum-Calcium- und PTH-Spiegel hängen miteinander zusammen: </td> </tr> </tbody> </table>	Leitlinien	Welcher Zusammenhang besteht zwischen Serum-Phosphatspiegel & Mortalität bei ESRD Patienten?	NICE 2013 [NICE 2013]	k.A.	KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	1) Erhöhter Serum-Phosphatspiegel mit erhöhter Mortalität assoziiert: Anstieg des Mortalitätsrisikos um 18% pro 1 mg / dL (0,33 mmol / l) Erhöhung des Serum-Phosphatspiegels (RR = 1,18; 95 %KI [1,12; 1,25]). 2) Serum-Phosphat-/ Serum-Calcium- und PTH-Spiegel hängen miteinander zusammen:	
Leitlinien	Welcher Zusammenhang besteht zwischen Serum-Phosphatspiegel & Mortalität bei ESRD Patienten?							
NICE 2013 [NICE 2013]	k.A.							
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	1) Erhöhter Serum-Phosphatspiegel mit erhöhter Mortalität assoziiert: Anstieg des Mortalitätsrisikos um 18% pro 1 mg / dL (0,33 mmol / l) Erhöhung des Serum-Phosphatspiegels (RR = 1,18; 95 %KI [1,12; 1,25]). 2) Serum-Phosphat-/ Serum-Calcium- und PTH-Spiegel hängen miteinander zusammen:							

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serum-Phosphat-kombiniert mit einem hohen Serum-Calciumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0, 004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; p < 0, 001).</p> <p>Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum-Calcium- und Serum-Phosphatspiegel.</p>	
	<p>UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]</p>	<p>Hyperphosphatämie und erhöhter Serum-Phosphatspiegel mit erhöhter Mortalität assoziiert:</p> <p>1) Eine retrospektiven Querschnittsstudie (> 40.000 Dialysepatienten) zeigte, dass das niedrigste relative Risiko für den Tod mit einem Serum-Phosphatspiegel zwischen 0, 97 -1, 6 mmol / L einherging.</p> <p>2) Ein systematischer Review zeigte einen klaren gleichgerichteten Zusammenhang zwischen Hyperphosphatämie und Mortalität, sowohl bei Hämo - als auch bei Peritonealdialysepatienten sobald der Serum-Phosphatspiegel einen Schwellenwert von zwischen 1,5 und 2,4 mmol / L überschritt.</p> <p>3) Eine retrospektive Querschnittsstudie (n = 13.792) zeigte eine Reduktion des Mortalitätsrisikos bei Hämodialysepatienten, die die Leitlinienvorgaben für den Serum- Phosphatspiegel erreichten gegenüber denen bei denen dies nicht der Fall war.</p>	
	<p>KDIGO CKD-MBD 2009</p>	<p>1) Hyperphosphatämie ist ein Risikofaktor für CVD bei Hämodialysepatienten.</p>	

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</p> <p>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="315 544 526 884">[KDIGO 2009a]</td> <td data-bbox="526 544 1249 884"> <p>2) Hyperphosphatämie wichtiger Prädiktor für das Mortalitätsrisiko bei Dialysepatienten.</p> <p>3) Erhöhte Serum-Phosphatwerte (auch innerhalb des Normbereichs) sind mit erhöhter Mortalität und / oder erhöhtem Risiko für CVD verbunden bei CKD Stadium 3-5.</p> <p>4) Risikoassoziationen robust und dosisabhängig ab einem Schwellenwert (Spanne: 5,0 - >6,5 mg / dL).</p> <p>5) Assoziation international gültig.</p> <p>6) Assoziation bei Hämodialyse- wie bei Peritonealdialysepatienten.</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="315 884 1249 938">Tabelle 4: Assoziation Calciumspiegel- Mortalität: Leitlinienaussagen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 938 526 1023">Leitlinien</td> <td data-bbox="526 938 1249 1023">Welcher Zusammenhang besteht zwischen Serum-Calciumspiegel & Mortalität bei ESRD Patienten?</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1023 526 1129">NICE 2013 [NICE 2013]</td> <td data-bbox="526 1023 1249 1129">k.A.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1129 526 1369">KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]</td> <td data-bbox="526 1129 1249 1369"> <p>1) Keine Assoziation mit Gesamtmortalität.</p> <p>2) Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und PTH-Spiegel hängen miteinander zusammen:</p> <p>Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serum-Phosphat-kombiniert mit einem hohen Serum-Calciumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0,004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22];</p> </td> </tr> </table>	[KDIGO 2009a]	<p>2) Hyperphosphatämie wichtiger Prädiktor für das Mortalitätsrisiko bei Dialysepatienten.</p> <p>3) Erhöhte Serum-Phosphatwerte (auch innerhalb des Normbereichs) sind mit erhöhter Mortalität und / oder erhöhtem Risiko für CVD verbunden bei CKD Stadium 3-5.</p> <p>4) Risikoassoziationen robust und dosisabhängig ab einem Schwellenwert (Spanne: 5,0 - >6,5 mg / dL).</p> <p>5) Assoziation international gültig.</p> <p>6) Assoziation bei Hämodialyse- wie bei Peritonealdialysepatienten.</p>	Tabelle 4: Assoziation Calciumspiegel- Mortalität: Leitlinienaussagen		Leitlinien	Welcher Zusammenhang besteht zwischen Serum-Calciumspiegel & Mortalität bei ESRD Patienten?	NICE 2013 [NICE 2013]	k.A.	KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	<p>1) Keine Assoziation mit Gesamtmortalität.</p> <p>2) Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und PTH-Spiegel hängen miteinander zusammen:</p> <p>Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serum-Phosphat-kombiniert mit einem hohen Serum-Calciumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0,004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22];</p>	
[KDIGO 2009a]	<p>2) Hyperphosphatämie wichtiger Prädiktor für das Mortalitätsrisiko bei Dialysepatienten.</p> <p>3) Erhöhte Serum-Phosphatwerte (auch innerhalb des Normbereichs) sind mit erhöhter Mortalität und / oder erhöhtem Risiko für CVD verbunden bei CKD Stadium 3-5.</p> <p>4) Risikoassoziationen robust und dosisabhängig ab einem Schwellenwert (Spanne: 5,0 - >6,5 mg / dL).</p> <p>5) Assoziation international gültig.</p> <p>6) Assoziation bei Hämodialyse- wie bei Peritonealdialysepatienten.</p>											
Tabelle 4: Assoziation Calciumspiegel- Mortalität: Leitlinienaussagen												
Leitlinien	Welcher Zusammenhang besteht zwischen Serum-Calciumspiegel & Mortalität bei ESRD Patienten?											
NICE 2013 [NICE 2013]	k.A.											
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	<p>1) Keine Assoziation mit Gesamtmortalität.</p> <p>2) Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und PTH-Spiegel hängen miteinander zusammen:</p> <p>Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serum-Phosphat-kombiniert mit einem hohen Serum-Calciumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0,004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22];</p>											

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="315 544 528 660"></td> <td data-bbox="528 544 1247 660"> <p>p < 0, 001). Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum-Calcium- und Serum-Phosphatspiegel.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 660 528 919"> <p>UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]</p> </td> <td data-bbox="528 660 1247 919"> <p>1) Ein höherer Serum-Calciumspiegel ist mit erhöhter Mortalität assoziiert. 2) Assoziation dosisabhängig und gilt ab einem Schwellenwert (< 2,2 mmol / dL und > 2,652 mmol / dL). 3) Calciumwerte > 2,65 2 mmol / dL sind mit signifikanter Erhöhung des Mortalitätsrisikos assoziiert (HR = 1,66; 95 % KI [1,09; 2,55]).</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 919 528 1155"> <p>KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]</p> </td> <td data-bbox="528 919 1247 1155"> <p>1) Keine Assoziation bei Patienten im Stadium 3-5. 2) Patienten im Stadium 5D: Assoziation zwischen erhöhtem Serum-Calciumspiegel & Mortalität ähnlich der des Serum-Phosphatspiegels. 3) Assoziation gilt ab einem Schwellenwert (Spanne > 9,5 – 11,4 mg / dL).</p> </td> </tr> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht der Fresenius Medical Care sind Serum-Phosphatspiegel und Serum-Calciumspiegel sind als patientenrelevante Endpunkte bei der Nutzenbewertung von Medikamenten zur Behandlung von Patienten mit Hyperphosphatämie einzubeziehen.</p>		<p>p < 0, 001). Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum-Calcium- und Serum-Phosphatspiegel.</p>	<p>UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]</p>	<p>1) Ein höherer Serum-Calciumspiegel ist mit erhöhter Mortalität assoziiert. 2) Assoziation dosisabhängig und gilt ab einem Schwellenwert (< 2,2 mmol / dL und > 2,652 mmol / dL). 3) Calciumwerte > 2,65 2 mmol / dL sind mit signifikanter Erhöhung des Mortalitätsrisikos assoziiert (HR = 1,66; 95 % KI [1,09; 2,55]).</p>	<p>KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]</p>	<p>1) Keine Assoziation bei Patienten im Stadium 3-5. 2) Patienten im Stadium 5D: Assoziation zwischen erhöhtem Serum-Calciumspiegel & Mortalität ähnlich der des Serum-Phosphatspiegels. 3) Assoziation gilt ab einem Schwellenwert (Spanne > 9,5 – 11,4 mg / dL).</p>	
	<p>p < 0, 001). Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum-Calcium- und Serum-Phosphatspiegel.</p>							
<p>UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]</p>	<p>1) Ein höherer Serum-Calciumspiegel ist mit erhöhter Mortalität assoziiert. 2) Assoziation dosisabhängig und gilt ab einem Schwellenwert (< 2,2 mmol / dL und > 2,652 mmol / dL). 3) Calciumwerte > 2,65 2 mmol / dL sind mit signifikanter Erhöhung des Mortalitätsrisikos assoziiert (HR = 1,66; 95 % KI [1,09; 2,55]).</p>							
<p>KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]</p>	<p>1) Keine Assoziation bei Patienten im Stadium 3-5. 2) Patienten im Stadium 5D: Assoziation zwischen erhöhtem Serum-Calciumspiegel & Mortalität ähnlich der des Serum-Phosphatspiegels. 3) Assoziation gilt ab einem Schwellenwert (Spanne > 9,5 – 11,4 mg / dL).</p>							

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.50, Abschnitt 3.1.2 Therapeutischer Bedarf	<p>Das IQWiG fasst in seiner Nutzenbewertung die Aussagen im AMNOG-Dossier zu Colestilan bezüglich des therapeutischen Bedarfs mit dem Satz zusammen, „Der pU gibt an, dass Colestilan deutlich weniger Einschränkungen in der Anwendung aufweist als zurzeit erhältliche Phosphatbinder“.</p> <p>Hinsichtlich der darin implizierten Aussagen zu magnesiumhaltigen Phosphatbinden, und damit zu OsvaRen[®], ist aus Sicht von FMC folgendes anzumerken:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Normbereich für Serum-Magnesium liegt bei 0,65 – 1,05 mmol / L [Jahnen-Dechent 2012]. In Europa liegt der mittlere Serum-Magnesiumspiegel bei Hämodialysepatienten bei 1,05 mmol / L. 43 % der Patienten haben eine leichte Hypermagnesiämie. Der Anteil der Patienten, bei denen der Serum-Magnesiumspiegel 2,0 mmol / L übersteigt, liegt bei unter 0,5 %. [Marzell 2011] Eine milde Hypermagnesiämie ist bei Dialysepatienten also durchaus häufig. 2. Hypermagnesiämie unter 2,0 mmol / L ist bei CKD-Patienten, bei denen sich diese Elektrolytabweichungen über Monate und Jahre hinweg entwickeln, in aller Regel asymptomatisch. Symptome werden erst bei Serumspiegeln oberhalb von 2,0 mmol / L beobachtet. [Jahnen-Dechent 2012] Daher ist OsvaRen[®] nur bei 	Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung von Colestilan keine Änderung.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care (FMC) Nephrologica Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hypermagnesiämie über 2,0 mmol / L oder beim Auftreten von Symptomen der Hypermagnesiämie kontraindiziert [FMC Nephrologica 2011] und nicht allgemein bei Hypermagnesiämie.</p> <p>3. Erste spezifische Symptome der Hypermagnesiämie über 2,0 mmol / L sind eher neurologischer Art (Nachlassen von Reflexen, Sprach- und Bewegungsunsicherheit) und treten meist nach intravenöser Gabe auf. Schwere Herz- und Atembeschwerden treten erst bei Spiegeln oberhalb von 5,0 mmol / L auf. [Jahnen-Dechent 2012]</p> <p>4. Milde Hypermagnesiämie ist nicht nur häufig und asymptomatisch, sondern hat auch günstige Auswirkungen in der Hemmung des Kalzifizierungsprozesses und ist mit einem besseren Patientenüberleben assoziiert als Serum-Magnesiumspiegel im Normalbereich. [Massy 2012]</p>	

Literaturverzeichnis

1. Block, G.A.; Spiegel, D.M.; Ehrlich, J.; Mehta, R.; Lindbergh, J.; Dreisbach, A. et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005; 68(4): 1815-1824.
2. Block, G.A.; Raggi, P.; Bellasi, A.; Kooienga, L.; Spiegel, D.M. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 71(5): 438-441.
3. Cannata-Andia, J.B.; Fernandez-Martin, J.L.; Locatelli, F.; London, G.; Gorriz, J.L.; Floege, J. et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int.* 2013.
4. Dhingra, R.; Sullivan, L.M.; Fox, C.S.; Wang, T.J.; D'Agostino, R.B., Sr.; Gaziano, J.M. et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern. Med* 2007; 167(9): 879-885.
5. Di Iorio B.; Bellasi, A.; Russo, D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc. Nephrol.* 2012; 7(3): 487-493.
6. Di Marco, G.S.; Konig, M.; Stock, C.; Wiesinger, A.; Hillebrand, U.; Reiermann, S. et al. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. *Kidney Int.* 2013; 83(2): 213-222.
7. DIMDI. ICD-10-GM Version 2013: ICD-10 Code E83.3. URL: [http://www. dimdi. de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/block-e70-e90. htm](http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/block-e70-e90.htm) [Aufgerufen am 17. 07. 2013], 2013.
8. Fresenius Medical Care Nephrologica. Fachinformation OsvaRen (Stand 02/2011). URL: [http://www. fachinfo. de](http://www.fachinfo.de), 2011. [Aufgerufen am 22.03.2013]
9. Ganesh, S.K.; Stack, A.G.; Levin, N.W.; Hulbert-Shearon, T.; Port, F.K. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc. Nephrol.* 2001; 12(10): 2131-2138.
10. Giachelli, C.M. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int.* 2009; 75(9): 890-897.
11. Grandi, N.C.; Brenner, H.; Hahmann, H.; Wusten, B.; Marz, W.; Rothenbacher, D. et al. Calcium, phosphate and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality in a population with stable coronary heart disease. *Heart* 2012; 98(12): 926-933.
12. Isakova, T.; Gutierrez, O.M.; Chang, Y.; Shah, A.; Tamez, H.; Smith, K. et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc. Nephrol.* 2009; 20(2): 388-396.
13. Jahnen-Dechent, W.; Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*, 2012. 5[Suppl 1], i3-i14.
14. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements (Official Journal of the International Society of Nephrology)* 2013; 3(1): 136-150.

15. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International (Official Journal of the International Society of Nephrology)* 2009 a; 76(Suppl 113): Sv-Svi.
16. Lopes, A.A.; Tong, L.; Thumma, J.; Li, Y.; Fuller, D.S.; Morgenstern, H. et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(1): 90-101.
17. Marzell B; Kaufmann P; Merello JI; Mora J; Crespo A; Arens H-J et al. Serum and dialysate magnesium levels in European haemodialysis patients. ERA-EDTA Congress, Prague, Czech Republic, 2011. Poster Presentation F470
18. Massy, Z. A.; Drüeke, T. B. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. *Clin Kidney J*, 2012. 5[Suppl 1], i52-i61.
19. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH. Fachinformation BindRen 1g Filmtabletten (Stand 03/2013). URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 17. 07. 2013] 2013.
20. NICE. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease NICE Clinical Guideline 157: Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease [online] 03.2013. URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG157/Guidance>, 2013. [Aufgerufen am 21.03.2013]
21. Palmer, S.C.; Hayen, A.; Macaskill, P.; Pellegrini, F.; Craig, J.C.; Elder, G.J. et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(11): 1119-1127.
22. Schlieper, G.; Aretz, A.; Verberckmoes, S.C.; Kruger, T.; Behets, G.J.; Ghadimi, R. et al. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia. *J Am Soc. Nephrol.* 2010; 21(4): 689-696.
23. Shuto, E.; Taketani, Y.; Tanaka, R.; Harada, N.; Isshiki, M.; Sato, M. et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc. Nephrol.* 2009; 20(7): 1504-1512.
24. Suki, W.N.; Zabaneh, R.; Cangiano, J.L.; Reed, J.; Fischer, D.; Garrett, L. et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney international* 2007; 72 1130-1137.
25. Tonelli, M.; Sacks, F.; Pfeffer, M.; Gao, Z.; Curhan, G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112(17): 2627-2633.
26. UK Renal Association. Clinical Practice Guideline CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) [online] 12.2010. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/CKD-Mineral_and_Bone_Disorders_CKD-MBD_-_FINAL_VERSION_-_06_December_2010.sflb.ashx, 2010 a. [Aufgerufen am 14.03.2013]

Anlagenverzeichnis

Anlage 1: FMC Hintergrunddokument Phosphatspiegel 2013

HINTERGRUNDDOKUMENT

Patientenrelevanz des Serum-Phosphat- und des Serum-Calciumspiegels

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH
Else-Kröner-Str. 1
D-61352 Bad Homburg v.d.H.

19.07.2013

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis	167
Tabellenverzeichnis	169
Abbildungsverzeichnis	170
1 Executive Summary	171
2 Hintergrund und Fragestellung.....	178
3 Methodik der Informationsbeschaffung	181
3.1 Leitlinienrecherche.....	181
3.2 Literaturrecherche in Literaturdatenbanken	181
4 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	182
4.1 Leitlinien	182
4.2 Literaturdatenbanken.....	183
5 Ergebnisse zur Assoziation von Serum-Phosphat Spiegel und Mortalität.....	186
5.1 Aussagen der Leitlinien	186
5.2 Aussagen der in den Literaturdatenbanken identifizierten Literatur.....	190
5.3 Zusammenfassung	192
6 Ergebnisse: Zusammenhang Serum-Calcium Spiegel – Mortalität	195
6.1 Aussagen der Leitlinien	195
6.2 Aussagen der in den Literaturdatenbanken identifizierten Literatur.....	197
6.3 Zusammenfassung	198
7 Konklusion.....	199
8 Referenzen.....	201
9 Anhang 1: Methodik der Leitlinienrecherche	208
10 Anhang 2: Methodik der Literaturrecherche in Literaturdatenbanken	221

11	Anhang 3: Definition der Empfehlungsstärken der Leitlinien	227
12	Anhang 4: Supplementary Tables der KDIGO CKD-MBD 2009 Leitlinie [KDIGO 2009b]	234

Abkürzungsverzeichnis

AVR	Arzneiverordnungsreport
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Ca-frei	Calciumfrei
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
CARI	Caring for Australasians with Renal Impairment
CI	Confidence Interval
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders
CVD	Cardiovascular Disease
d.h.	das heißt
DDD	Defined Daily Dose
dL	Deziliter
EBPG	European Best Practice Guidelines
ERBP	European Renal Best Practice
ESRD	End Stage Renal Disease
FMC	Fresenius Medical Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Globuläre Filtrationsrate
G-I-N	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HCL	Hydrochlorid
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
iPTH	Intact Parathyroid Hormone
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISN	International Society of Nephrology
k.A.	Keine Angabe
KD	Kidney Disease
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KI	Konfidenzintervall
L	Liter

LDL	Low Density Lipoprotein
MBD	Mineral and Bone Disorder
MeSH	Medical Subject Heading
mg	Milligramm
min	Minute
Mio	Millionen
mL	Milliliter
mmol	Millimol
NGC	National Guidelines Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PB	Phosphatbinder
pg	Piktogramm
pmol	Pikomol
PTH	Parathyroid Hormone
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relative Risk
s.	siehe
S.	Seite
SD	Standard Deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SHPT	Secondary Hyperparathyroidism
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
WMD	Weighted Mean Difference
z.B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Leitlinienempfehlungen zum Serum-Phosphatspiegel – Übersicht	174
Tabelle 2: Leitlinienempfehlungen zum Serum-Calciumspiegel - Übersicht	175
Tabelle 3: Assoziation Serum-Phosphatspiegel und Mortalität - Leitlinienaussagen	176
Tabelle 4: Assoziation Serum Calciumspiegel und Mortalität - Leitlinienaussagen	177
Tabelle 5: Prävalenz verschiedener CKD Komplikationen [KDIGO 2013]	179
Tabelle 6: Leitlinienempfehlungen zu überwachender Parameter	180
Tabelle 7: Assoziation Serum-Phosphat- / Calciumspiegel und Mortalität - Leitlinienaussagen	182
Tabelle 8: Übersicht der Leitlinienempfehlungen zum Serum-Phosphatspiegel	186
Tabelle 9: Assoziation Serum-Phosphatspiegel und Mortalität: Aussagen in Leitlinien	189
Tabelle 10: Relative Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit und ohne Phosphatbinderverordnung [Cannata-Andia 2013]	191
Tabelle 11: Unadjustierte relative Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität bei Propensity Score gematchten Patienten mit und ohne Phosphatbinderverordnung [Cannata-Andia 2013]	191
Tabelle 12: Relative Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität pro 10 % Steigerung im Case- Mix-adjustierten Zentrumsanteil der Phosphatbinderverordnungen [Cannata-Andia 2013]	192
Tabelle 13: Übersicht der Leitlinienempfehlungen zum Serum-Calciumspiegel	195
Tabelle 14: Assoziation Serum-Calciumspiegel und Mortalität: Aussagen in den Leitlinien	197
Tabelle 15: Datenquellen der Leitliniensuche	208
Tabelle 16: Ein- und Ausschlusskriterien	209
Tabelle 17: Ergebnisse der Suchen vom 11.-14.03.2013	211
Tabelle 18: Ergebnisse der Suchen vom 24.05.2013 und vom 30.05.2013	221
Tabelle 19: Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche	222
Tabelle 20: Leitlinien – Übersicht und Definition von Empfehlungsstärken	228

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Definition der chronischen Niereninsuffizienz [KDIGO 2013]	178
Abbildung 2: Krankheitsstadien der CKD [KDIGO 2013]	178
Abbildung 3: Flussdiagramm zur systematischen Literaturrecherche [Palmer 2011]	185

1. Executive Summary

Nach Ansicht von Fresenius Medical Care (FMC) wird die Einschätzung des IQWiG einer fehlenden Patientenrelevanz des Serum-Phosphatspiegels und des Serum-Calciumspiegels hinsichtlich der zu behandelnden Erkrankung nicht gerecht. Diese Einschätzung wird nachfolgend begründet.

1. Patientenrelevanz des Serum-Phosphat- und des Serum-Calciumspiegels

Epidemiologische Studien zeigen einheitlich, dass es sich beim Serum-Phosphat neben dem Phosphat-induzierten Hormon FGF-23 um einen der prominentesten Risikoprädiktoren für das Überleben von Dialysepatienten handelt [Block 2005; Block 2007; Ganesh 2001]. Bei Hämodialysepatienten gehen ca. 12% der Todesfälle auf das Vorliegen von erhöhtem Serumphosphat zurück. Die Erkenntnislage weist auch Präodialysepatienten und selbst die Normalbevölkerung als betroffen aus, letztere schon bei hochnormalen Serum-Phosphatwerten [Tonelli 2005; Dhingra 2007; Grandi 2012].

Gestützt werden diese Assoziationen durch Erkenntnisse, dass Phosphat unmittelbar gefäßschädigend wirkt. Über eine direkt endotheltoxische Wirkung hinaus [Di Marco 2013; Shuto 2009] wird Phosphat in Gegenwart hoher extrazellulärer Phosphatkonzentrationen aktiv in glatte Gefäßmuskelzellen aufgenommen und wandelt diese phänotypisch in Osteoblasten-ähnliche Zellen um (osteogene Transdifferenzierung). [Giachelli 2009] Es handelt sich hierbei um die folgenschwere vaskuläre Kalzifikation, die in solchen Fällen typischerweise auftritt und bei Dialysepatienten bioptisch nachweisbar ist. [Schlieper 2010]

Große, prospektive, observationelle Studien belegen unterdessen auch, dass Patienten unter Phosphatbinderbehandlung ggü. Patienten ohne Phosphatbinderbehandlung offenbar einen Überlebensvorteil besitzen:

- Für die mit Phosphatbindern behandelten Dialysepatienten in der Studie von Lopes (2012) mit 23.894 Hämodialysepatienten wurde ein bis zu 25 % reduziertes Todesfallrisiko ggü. Patienten gezeigt, die keine Phosphatbinder erhielten. [Lopes 2012].
- Isakova (2009) wies einer Studie (8.610 inzidente Hämodialysepatienten) nach, dass Patienten eine signifikant geringere 1jahres-Gesamtmortalität aufwiesen, wenn diese innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der Hämodialysebehandlung mit einer Phosphatbindertherapie begonnen hatten. [Isakova 2009]
- Auch in der jüngst veröffentlichten COSMOS-Studie (6.321 Hämodialysepatienten) wurde gezeigt, dass Patienten unter Phosphatbinderbehandlung ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko hatten als Patienten ohne Phosphatbinderbehandlung. Bedeutsam ist, dass diese Ergebnisse generell überwiegend unabhängig von der absoluten Höhe der Phosphatwerte waren. [Cannata-Andia 2013]

Mortalitätsunterschiede zwischen calciumhaltigen und calciumfreien Phosphatbindern wurden in drei prospektiven Studien untersucht. [Suki 2007; Block 2007; Di Iorio 2012] Der calciumfreie Phosphatbinder war jeweils Sevelamer. In der von Block (2007) publizierten Studie zeigte sich, in einer vorab spezifizierten post-hoc-Analyse, ein Überlebensvorteil für die mit calciumfreiem Phosphatbinder behandelten inzidenten Dialysepatienten. Die von Suki (2007) berichtete Studie hatte eine zu kurz bemessene Dauer und mit nur 2.000 Patienten keine ausreichende statistische Power. Sie fand für den primären Endpunkt Gesamtmortalität keinen

signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Nur in der Subgruppe der über 65jährigen zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil; in dieser Gruppe trat die Mehrzahl der Ereignisse auf. Schließlich zeigten sich in der Studie von Di Iorio (2012) positive Ergebnisse bzgl. Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse zugunsten des calciumfreien Phosphatbinders bei Patienten in Präodialysestadien.

2. Quantitative Assoziation zwischen Serum-Phosphat, Serum-Calcium und Mortalität

Spezifisch zu dieser Fragestellung wurde, in Ergänzung der Suche nach evidenzbasierten Leitlinien, eine systematische Literaturrecherche durchgeführt:

- Die aktuellste systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema [Palmer 2011], welche auch in einer der Leitlinien referenziert wird [KDIGO CKD 2013], stellt einen gleichgerichteten, statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung des Serum-Phosphatspiegels und der Gesamtmortalität ab einem Schwellenwert von > 5,5 ml / dL fest.
 - Pro 1 mg / dL Erhöhung des Serum-Phosphatspiegels wurde eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos um 18-35 % beobachtet, je nachdem ob alle verfügbaren oder nur die ausreichend für Confounder adjustierten Studien in die Analyse eingeschlossen wurden. [Palmer 2011]
 - Zwar basiert dieses Ergebnis auf Beobachtungsstudien, doch zeigten alle der eingeschlossenen und ausreichend für Confounder adjustierten Studien ohne Ausnahme ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko bei Anstieg des Serum-Phosphatspiegels.
- Die Ergebnisse einer weiteren aktuellen Untersuchung der Assoziation zwischen Serum-Phosphat Spiegel und Mortalität bei Dialysepatienten bestätigen die Ergebnisse von Palmer (2011). [Cannata-Andia 2013]
 - Diese prospektive Beobachtungsstudie schloss über einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren insgesamt 6.797 Patienten ein, die in 227 Dialysezentren in 20 europäischen Ländern behandelt wurden. Die Assoziation zwischen Serum-Phosphat Spiegel und Gesamtmortalität / kardiovaskulärer Mortalität wurde anhand der Verordnungen von Phosphatbindern für individuelle Patienten und anhand der an den Case-Mix angepassten Verordnungen einzelner Behandlungszentren untersucht. [Cannata-Andia 2013]
 - Der Zusammenhang zwischen der Verordnung von Phosphatbindern und der Mortalität war dosisabhängig: 10 % Steigerung der Case-Mix-adjustierten Verordnung von Phosphatbindern gingen mit einer Verringerung des relativen Mortalitätsrisikos um 8 % einher. [Cannata-Andia 2013]
 - Patienten, die Phosphatbinder verordnet bekamen hatten insgesamt ein um 29 % niedrigeres Gesamtmortalitätsrisiko und ein um 22 % niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Mortalität. Diese Ergebnisse waren auch dann statistisch signifikant, wenn Patienten mittels Propensity Score Matching analysiert wurden. [Cannata-Andia 2013]

- Die metaanalytische Auswertung von Palmer (2011) stellte zudem einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhtem Serum-Calciumspiegel und kardiovaskulärer Mortalität fest (RR = 1,15; 95 % KI [1,08; 1,23]). [Palmer 2011]
- Alle der mittels systematischer Suche identifizierten evidenzbasierten Leitlinien empfehlen die Kontrolle und Behandlung des Serum-Phosphat- und des Serum-Calciumspiegels. [KDIGO 2013; KDIGO 2009a; UK Renal Association 2010a; NICE 2013]
- In den Leitlinien wird zudem mit der Metaanalyse von Palmer (2011) Literatur zur Assoziation zwischen Calciumspiegel und Mortalität herangezogen, die über die bei der Bewertung des BindRen Dossiers herangezogenen Quellen hinausgeht. Diese Literatur liefert zusätzliche Evidenz für einen gleichgerichteten Zusammenhang zwischen Calciumspiegel und kardiovaskulärer Mortalität (RR = 1,15; 95 % KI [1,08; 1,23]). [Palmer 2011]

Es ist unbestritten, dass randomisierte, kontrollierte klinische Studien die qualitativ hochwertigste Form von Studien darstellen und den höchsten Grad an validen Erkenntnissen liefern. Solche Studien sind allerdings in der Realität nicht immer umsetzbar. Z.B. ist im Vergleich zu klassischen kardiologischen Indikationen in der nierengesunden Allgemeinbevölkerung das Kollektiv an Dialysepatienten zahlenmäßig eher gering. Bei einer Prävalenz von unter 1 : 1.000 wäre im Rahmen einer prospektiven Untersuchung eine Kohorte von mehr als 10.000 Patienten zu rekrutieren.

Zudem wird, aufgrund der existierenden Datenlage, eine randomisierte placebo-kontrollierte Endpunktstudie in der gesamten nephrologischen Fachwelt als ethisch nicht vertretbar betrachtet.

Die Negation einer nachhaltigen epidemiologischen und präklinischen Datenlage kann potentiell die Verfügbarkeit von für den klinischen Einsatz wertvollen Substanzen verwehren. Eine Ablehnung von Serum-Phosphat als Surrogat-Endpunkt für Mortalität mit dem Verweis auf fehlende Evidenzen erscheint daher aus wissenschaftlichen und ethischen Überlegungen als nicht angezeigt.

Fresenius Medical Care (FMC) vertritt daher die Meinung, dass die Einschätzung des IQWiG, Serum-Phosphat- und Serum-Calciumspiegel seien nicht validierte Surrogatparameter, für die Behandlung von Patienten mit „Hyperphosphatämie“ nicht zutrifft.

- Bei der Behandlung von Patienten mit Hyperphosphatämie bilden der Serum-Phosphat- und Serum-Calciumspiegel essentielle Parameter, anhand dessen der Verlauf der Erkrankung Hyperphosphatämie beurteilt werden muss.
- Es liegt aussagekräftige Evidenz für eine deutliche und stabile Assoziation zwischen Serum-Phosphat- und Serum-Calciumspiegel und Gesamt- / kardiovaskulärer Mortalität vor.

3. Zu behandelnde Erkrankung: Hyperphosphatämie

BindRen ist für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, zugelassen. [Mitsubishi 2013]

D.h. die mit BindRen zu behandelnde Erkrankung ist die Hyperphosphatämie, nicht die chronische Nierenerkrankung. Die Hyperphosphatämie verfügt über einen eigenen ICD-10 Code [DIMDI 2013] und gilt insofern als eigenständige Erkrankung.

Die Patientenrelevanz des Serum-Phosphatspiegels – und des direkt mit diesem zusammenhängenden Serum-Calciumspiegels – ergibt sich somit primär daraus, dass der Serum-Phosphatspiegel den essentiellen Verlaufsparemeter darstellt, anhand dessen die Entwicklung der Hyperphosphatämie als zu behandelnder Erkrankung zu beurteilen ist.

Hierzu wurde eine systematische Suche nach evidenzbasierten Leitlinien zur Behandlung der Hyperphosphatämie durchgeführt. Dabei wurden vier evidenzbasierte Leitlinien identifiziert [KDIGO 2013; NICE 2013; KDIGO 2009a; UK Renal Association 2010a]:

- In drei der vier Leitlinien werden Empfehlungen für die Verlaufskontrolle und Behandlung des Serum-Phosphat- und des Calciumspiegels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz abgegeben (Tabelle 1 und 2). [KDIGO 2013; KDIGO 2009a; UK Renal Association 2010a] Die NICE 2013 Leitlinie ist direkt auf Behandlungsempfehlungen mit spezifischen Phosphatbindern fokussiert. [NICE 2013]

Tabelle 9: Leitlinienempfehlungen zum Serum-Phosphatspiegel – Übersicht

Leitlinien	Empfehlung	Patientengruppe für welche diese Empfehlung ausgesprochen wird
Überwachung des Serum-Phosphatspiegels		
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Überwachung der Seraspiegel von Calcium, Phosphat, PTH und der Aktivität der Alkalischen Phosphatase.	Patienten mit CKD ab Stadium 3 (incl. Stadium 3)
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	Seraspiegel mindestens einmal messen, um Vergleichswerte zu erhalten.	Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m ² (GFR Kategorie G3b-G5)
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Überwachung der Serum-Calcium-, Serum-Phosphat-, PTH- und Calcidiolspiegel.	Patienten mit CKD im Stadium 3-5 und Dialysepatienten
NICE 2013 [NICE 2013]	Keine Angabe (Fokus der Leitlinien auf Empfehlungen zur Behandlung mit spezifischen Phosphatbindern).	
Behandlung des Serum-Phosphatspiegels		
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Serum-Phosphatspiegel im Normbereich halten.(Normbereich nicht quantifiziert)	Patienten im Stadium 3-5 einer chronischen Nierenerkrankung
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]		Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m ² (GFR Kategorie G3b-G5)
UK Renal Association 2010	Serum-Phosphatspiegel im Normbereich (0,9–1,5 mmol / L) halten.	Patienten mit CKD im Stadium 3b–5, die keine Dialyse erhalten
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association	Der vor einer „short-gap“ Dialyse gemessene Serum- Phosphatspiegel sollte zwischen 1,1 und 1,7 mmol / L gehalten wer-	Patienten im Stadium 5D die Dialyse erhalten

2010a]	den.	
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Serum-Phosphatspiegel auf den Normalbereich senken. (Normbereich nicht quantifiziert)	Patienten mit CKD im Stadium 5D
NICE 2013 [NICE 2013]	Keine Angabe (Fokus der Leitlinien auf Empfehlungen zur Behandlung mit spezifischen Phosphatbindern)	

Tabelle 10: Leitlinienempfehlungen zum Serum-Calciumspiegel - Übersicht

Leitlinien	Empfehlung	Patientengruppe für die diese Empfehlung ausgesprochen wird
Überwachung des Serum-Calciumspiegels		
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Überwachung der Seraspiegel von Calcium, Phosphat, PTH und der Aktivität der Alkalischen Phosphatase.	Patienten mit CKD ab Stadium 3 (incl. Stadium 3)
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	Seraspiegel mind. einmal messen, um Vergleichswerte zu erhalten.	Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m ² (GFR Kategorie G3b-G5)
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Überwachung der Serum-Calcium-, Serum-Phosphat-, PTH- und Calcidiolspiegel.	Patienten mit CKD im Stadium 3-5 und Dialysepatienten
NICE 2013 [NICE 2013]	Keine Angabe (Fokus der Leitlinien auf Empfehlungen zur Behandlung mit spezifischen Phosphatbindern)	
Behandlung des Serum-Calciumspiegels		
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Serum-Calciumspiegel im Normbereich halten. (Normbereich nicht quantifiziert)	CKD Patienten ohne Dialyse im Stadium 3-5
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]		CKD Patienten im Stadium 5D mit Dialyse
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	(Adjustierten) Serum-Calciumspiegel idealerweise zwischen 2,2 und 2,5 mmol / L halten.	Patienten im Stadium 5D mit Dialyse
NICE 2013 [NICE 2013]	Keine Angabe (Fokus der Leitlinien auf Empfehlungen zur Behandlung mit spezifischen Phosphatbindern)	

- Zur Unterstützung dieser Empfehlungen wird entsprechende Evidenz für eine dosisabhängige Assoziation zwischen Serum-Phosphatspiegel, Serum-Calciumspiegel und Gesamt- bzw. kardiovaskulärer Mortalität angeführt – einschließlich Schwellenwerten für den jeweiligen Parameter (Tabelle 3 und 4). [KDIGO 2009a; UK Renal Association 2010a; KDIGO 2013].

Tabelle 11: Assoziation Serum-Phosphatspiegel und Mortalität - Leitlinienaussagen

Leitlinien	Welcher Zusammenhang besteht zwischen Serum-Phosphatspiegel & Mortalität bei ESRD Patienten?
NICE 2013 [NICE 2013]	k.A.
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	<p>1) Erhöhter Serum-Phosphatspiegel mit erhöhter Mortalität assoziiert: Anstieg des Mortalitätsrisikos um 18% pro 1 mg / dL (0,33 mmol / l) Erhöhung des Serum-Phosphatspiegels (RR = 1,18; 95 %KI [1,12; 1,25]).</p> <p>2) Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und PTH-Spiegel hängen miteinander zusammen:</p> <p>Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serum-Phosphat- kombiniert mit einem hohen Serum-Calciumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0, 004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; p < 0, 001).</p> <p>Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum-Calcium- und Serum-Phosphatspiegel.</p>
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	<p>Hyperphosphatämie und erhöhter Serum-Phosphatspiegel mit erhöhter Mortalität assoziiert:</p> <p>1) Eine retrospektiven Querschnittsstudie (> 40.000 Dialysepatienten) zeigte, dass das niedrigste relative Risiko für den Tod mit einem Serum-Phosphatspiegel zwischen 0,97 -1,6 mmol / L einherging.</p> <p>2) Ein systematischer Review zeigte einen klaren gleichgerichteten Zusammenhang zwischen Hyperphosphatämie und Mortalität, sowohl bei Hämo - als auch bei Peritonealdialysepatienten sobald der Serum-Phosphatspiegel einen Schwellenwert von zwischen 1,5 und 2,4 mmol / L überschritt.</p> <p>3) Eine retrospektive Querschnittsstudie (n = 13.792) zeigte eine Reduktion des Mortalitätsrisikos bei Hämodialysepatienten, die die Leitlinienvorgaben für den Serum- Phosphatspiegel erreichten gegenüber denen bei denen dies nicht der Fall war.</p>
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	<p>1) Hyperphosphatämie ist ein Risikofaktor für CVD bei Hämodialysepatienten.</p> <p>2) Hyperphosphatämie wichtiger Prädiktor für das Mortalitätsrisiko bei Dialysepatienten.</p> <p>3) Erhöhte Serum-Phosphatwerte (auch innerhalb des Normbereichs) sind mit erhöhter Mortalität und / oder erhöhtem Risiko für CVD verbunden bei CKD Stadium 3-5.</p> <p>4) Risikoassoziationen robust und dosisabhängig ab einem Schwellenwert (Spanne: 5,0 - >6,5 mg / dL).</p> <p>5) Assoziation international gültig.</p> <p>6) Assoziation bei Hämodialyse- wie bei Peritonealdialysepatienten.</p>

Tabelle 12: Assoziation Serum Calciumspiegel und Mortalität - Leitlinienaussagen

Leitlinien	Welcher Zusammenhang besteht zwischen Serum-Calciumspiegel & Mortalität bei ESRD Patienten?
NICE 2013 [NICE 2013]	k.A.
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	<p>1) Keine Assoziation mit Gesamtmortalität.</p> <p>2) Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und PTH-Spiegel hängen miteinander zusammen:</p> <p>Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serum-Phosphat- kombiniert mit einem hohen Serum-Calciumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0,004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; p < 0, 001).</p> <p>Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum-Calcium- und Serum-Phosphatspiegel.</p>
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	<p>1) Ein höherer Serum-Calciumspiegel ist mit erhöhter Mortalität assoziiert.</p> <p>2) Assoziation dosisabhängig und gilt ab einem Schwellenwert (< 2,2 mmol / dL und > 2,652 mmol / dL).</p> <p>3) Calciumwerte > 2,65 2 mmol / dL sind mit signifikanter Erhöhung des Mortalitätsrisikos assoziiert (HR = 1,66; 95 % KI [1,09; 2,55]).</p>
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	<p>1) Keine Assoziation bei Patienten im Stadium 3-5.</p> <p>2) Patienten im Stadium 5D: Assoziation zwischen erhöhtem Serum-Calciumspiegel & Mortalität ähnlich der des Serum-Phosphatspiegels.</p> <p>3) Assoziation gilt ab einem Schwellenwert (Spanne > 9,5 – 11,4 mg / dL).</p>

Aus Sicht der Fresenius Medical Care sind Serum-Phosphatspiegel und Serum-Calciumspiegel sind als patientenrelevante Endpunkte bei der Nutzenbewertung von Medikamenten zur Behandlung von Patienten mit Hyperphosphatämie einzubeziehen.

2. Hintergrund und Fragestellung

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) ist durch abnorme Veränderungen der Nierenstruktur oder der Nierenfunktion charakterisiert, die seit mindestens drei Monaten bestehen und mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen verbunden sind (Abbildung 1)

Criteria for CKD (either of the following present for >3 months)	
Markers of kidney damage (one or more)	Albuminuria (AER ≥ 30 mg/24 hours; ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) Urine sediment abnormalities Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders Abnormalities detected by histology Structural abnormalities detected by imaging History of kidney transplantation
Decreased GFR	GFR < 60 ml/min/1.73 m ² (GFR categories G3a–G5)

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

Abbildung 1: Definition der chronischen Niereninsuffizienz [KDIGO 2013]

Die Nierenfunktion wird anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gemessen. Diese dient auch als Basis zur Unterscheidung der fünf Stadien der CKD (Abbildung 2):

Abbildung

2

GFR categories in CKD		
GFR category	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.
*Relative to young adult level
In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

Abbildung 2: Krankheitsstadien der CKD [KDIGO 2013]

In Folge einer CKD können verschiedene Komplikationen auftreten, wie z.B. Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankung (CVD), Anämie, sekundärer Hyperparathyreoidismus (SHPT), sowie Knochenveränderungen (CKD Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD). [KDIGO 2013]

Eine CKD–MBD wird definiert als eine systemische Störung des Mineralstoff- und Knochenhaushalts aufgrund einer CKD, die durch eines oder mehrere der folgenden Merkmale charakterisiert ist [KDIGO 2009a]:

- Anomalien im Calcium-, Phosphat-, Vitamin D- oder PTH-Stoffwechsel.
- Anomalien bei der Knochenerneuerung, der Mineralisierung, des Volumens, des Wachstums und der Knochenstabilität.

Hyperphosphatämie ist eine wesentliche und unausweichliche klinische Folgeerscheinung bei fortgeschrittenen Stadien der CKD. [KDIGO 2009a] Die Hyperphosphatämie verfügt über einen eigenen ICD-10 Code [DIMDI 2013] und gilt insofern als eigenständige Erkrankung, da Medikamente, wie z.B. BindRen spezifisch für die Behandlung der Hyperphosphatämie zugelassen sind [Mitsubishi 2013]

Hyperphosphatämie wird unterschiedlich definiert: Legt man als Schwellenwert einen Serum-Phosphatspiegel $\geq 4,5$ mg / dL zugrunde, tritt sie bei 23 % aller CKD Patienten mit einer GRF von < 30 ml / min / $1,73$ m² auf (Tabelle 13).

Tabelle 13: Prävalenz verschiedener CKD Komplikationen [KDIGO 2013]

Complication	GFR category (ml/min/1.73 m ²)					Reference
	≥ 90	60-89	45-59	30-44	< 30	
Anemia ¹	4.0%	4.7%	12.3%	22.7%	51.5%	366
Hypertension ²	18.3%	41.0%	71.8%	78.3%	82.1%	366
25(OH) Vit D deficiency ³	14.1%	9.1%	10.7%	27.2%	27.2%	367
Acidosis ⁴	11.2%	8.4%	9.4%	18.1%	31.5%	366
Hyperphosphatemia ⁵	7.2%	7.4%	9.2%	9.3%	23.0%	366
Hypoalbuminemia ⁶	1.0%	1.3%	2.8%	9.0%	7.5%	366
Hyperparathyroidism ⁷	5.5%	9.4%	23.0%	44.0%	72.5%	366

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

*Note that modification of prevalence according to albuminuria categories data is not yet available to inform this table adequately, though there are limited data to suggest increasing prevalence of hypoalbuminemia, hypertension, anemia, and acidosis as albuminuria category increases

¹Defined as hemoglobin levels < 12 g/dl (120 g/l) for women; < 13.5 g/dl (135 g/l) for men

²Defined as a systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg, diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg, or self-reported use of antihypertensive medication

³Less than 15 ng/ml [37 nmol/l] (as defined in Study for the Evaluation of Early Kidney disease [SEEK])

⁴Defined as serum bicarbonate less than 21 mEq/l

⁵Defined as serum phosphate ≥ 4.5 mg/dl (≥ 1.5 mmol/l)

⁶Defined as serum albumin less than 3.5 g/dl (35 g/l)

⁷Defined as PTH levels ≥ 70 pg/ml; (≥ 7.4 pmol/l)

Epidemiologische Daten zeigen, dass nicht nur die CKD, sondern auch die Hyperphosphatämie selbst einen erheblichen Risikofaktor für die Entwicklung eines sekundären Parathyreoidismus sowie kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt. [KDIGO 2009a] Experimentelle Daten deuten außerdem auf einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen dem Serum-Phosphatspiegel und mehreren Komponenten der CKD-MBD hin, wie z.B. sekundärem Parathyreoidismus, Knochenabnormalitäten, Calcitriol-Mangel und Kalkablagerungen ausserhalb des Skeletts. [KDIGO 2009a]

Der Serum-Phosphatspiegel und der mit diesem zusammenhängende Serum-Calciumspiegel stellen essentielle Parameter dar, anhand derer der Verlauf der Erkrankung Hyperphosphatämie und CKD-MBD gemessen wird, wie auch aus den Leitlinienempfehlungen deutlich wird (Tabelle 14). Diese Parameter bewegen sich außerdem in Abhängigkeit voneinander, so dass für bestimmte Kombinationen des Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und PTH-Spiegels ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht. [KDIGO 2009a; Stevens 2004]

Tabelle 14: Leitlinienempfehlungen zu überwachender Parameter

Parameter	KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	NICE 2013 ⁷ [NICE 2013]	UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]
Phosphat	X	X	X	X
Calcium	X	X	X	X
PTH	X	X	X	X
Alkaliphosphatase	X	X		X
Calcidiol				X

Im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung von BindRen wurden Serum-Phosphat- und Calciumspiegel vom IQWiG nicht als patientenrelevante Endpunkte akzeptiert. Dieses Hintergrunddokument dient der Beantwortung folgender spezifischer Fragestellungen:

- Welche Detailempfehlungen werden in evidenzbasierten Leitlinien hinsichtlich des Serum-Phosphat- und des Serum- Calciumspiegels im Detail abgeben?
- Welche Evidenzlage liegt zur Assoziation einer Änderung des Serum-Phosphat- bzw. Serum-Calciumspiegels und dem Mortalitätsrisiko bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor?

Um diese Fragen zu beantworten erfolgte eine systematische Literaturrecherche nach bzw. in Leitlinien und in Literaturdatenbanken (Medline und Cochrane Library).

⁷ Die NICE 2013 Leitlinie enthält keine expliziten Angaben hinsichtlich zu überwachender Parameter. Obige Liste enthält die Parameter, anhand derer Leitlinienempfehlungen für unterschiedliche Patientengruppen unterschieden werden.

3. Methodik der Informationsbeschaffung

3.1 Leitlinienrecherche

Zur Beantwortung dieser aufgeworfenen Fragen erfolgte eine systematische Literatursuche nach evidenzbasierten Leitlinien mit Empfehlungen zur Behandlung der Hyperphosphatämie, die den Anforderungen des G-BA im Zusammenhang mit der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für ein AMNOG Dossier entsprechen. Die Methodik der Literatursuche und –selektion ist detailliert in Anhang 1 beschrieben.

3.2 Literaturrecherche in Literaturdatenbanken

Ergänzend wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline und der Cochrane Library durchgeführt, um ggf. weitere klinische Studien sowie systematische Reviews und Metaanalysen zu identifizieren, welche zur Beantwortung der rechercheleitenden Fragestellungen liefern können. Diese Recherche in Anhang 2 detailliert beschrieben.

4. Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1 Leitlinien

Im Zuge der Leitlinienrecherche vom 11.-14.03.2013 wurden insgesamt vier evidenzbasierte Leitlinien identifiziert:

- NICE 2013. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease NICE Clinical Guideline 157: Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease [online] 03.2013. URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG157/Guidance>, [Aufgerufen am 21.03.2013]
- KDIGO 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements (Official Journal of the International Society of Nephrology)*, 3, (1), 136-150.
- UK Renal Association 2010a. Clinical Practice Guideline CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) [online] 12.2010. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/CKD-Mineral_and_Bone_Disorders_CKD-MBD_-_FINAL_VERSION_-_06_December_2010_sflb_ashx, [Aufgerufen am 14.03.2013]
- KDIGO 2009a. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International (Official Journal of the International Society of Nephrology)*, 76, (Suppl 113), Sv-Svi.

In drei der vier eingeschlossenen Leitlinien werden Aussagen zur Assoziation zwischen Änderungen des Serum-Phosphat-, und des Calciumspiegels und dem Mortalitätsrisiko getroffen (Tabelle 15). [KDIGO 2013; UK Renal Association 2010a; KDIGO 2009a] Die NICE Leitlinie bietet keine Aussagen hierzu, da der Fokus dieser Leitlinie ausschließlich auf Therapieempfehlungen liegt. [NICE 2013]

Tabelle 15: Assoziation Serum-Phosphat- / Calciumspiegel und Mortalität - Leitlinienaussagen

Leitlinie	Aussage zur Assoziation Serum-Phosphatspiegel und Mortalität? (ja/nein)	Aussage zur Assoziation Serum-Calciumspiegel und Mortalität? (ja/nein)
NICE 2013 [NICE 2013]	Nein	Nein
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	Ja	Ja
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Ja	Ja
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Ja	Ja

4.2 Literaturdatenbanken

Die systematische Recherche in Medline und der Cochrane Library identifizierte eine systematische Übersichtsarbeit zur Assoziation zwischen Änderungen von Serum-Phosphat-, bzw. Serum-Calciumspiegel und dem Mortalitätsrisiko. [Palmer 2011] Die Suche nach Einzelstudien, die nach dem Cutoff-Datum der Literaturrecherche dieser systematischen Übersichtsarbeit durchgeführt wurde, um Studien zu identifizieren, die nach Palmer (2011) publiziert wurden, identifizierte eine Einzelstudie, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte und eine Aussage zur Assoziation „Serum-Phosphat Spiegel und Mortalität“ machte. [Jean 2011] Nach Durchführung der systematischen Literaturrecherche wurde eine weitere Einzelstudie publiziert und identifiziert, die Aussagen zum Zusammenhang zwischen Phosphatbindern und dem Mortalitätsrisiko erlaubt. [Cannata-Andia 2013]

Die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer (2011) hatte das Ziel, die Qualität der Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und PTH-Spiegel und der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu identifizieren und auszuwerten.

Zur Beantwortung dieser Frage führte Palmer (2011) eine Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (1948 bis Dezember 2010) und EMBASE (1947 bis Dezember 2010) durch.

Von 8.380 im Rahmen der Literaturrecherche von Palmer (2011) identifizierten Literaturstellen wurden in einem mehrstufigen Ausschlussverfahren 47 relevante Studien identifiziert (Abbildung 1). Davon wurden 14 ($n = 109.670$) für die metaanalytische Auswertung ausgewählt. Die restlichen 33 wurden ausgeschlossen, da sich in den jeweiligen Publikationen keine ausreichenden Angaben finden liessen, um quantitative Aussagen zur Assoziation zwischen einer Änderung des jeweiligen Parameters und dem Mortalitätsrisiko treffen zu können, die sich für die Evidenzsynthese innerhalb einer Metaanalyse eignen (log RR pro Einheit: 1 mg / dL für Phosphat, 1 mg / dL für Calcium und 100 pg / mL für PTH). [Palmer 2011] Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um Beobachtungsstudien. Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien wurde bei Hämodialysepatienten durchgeführt.

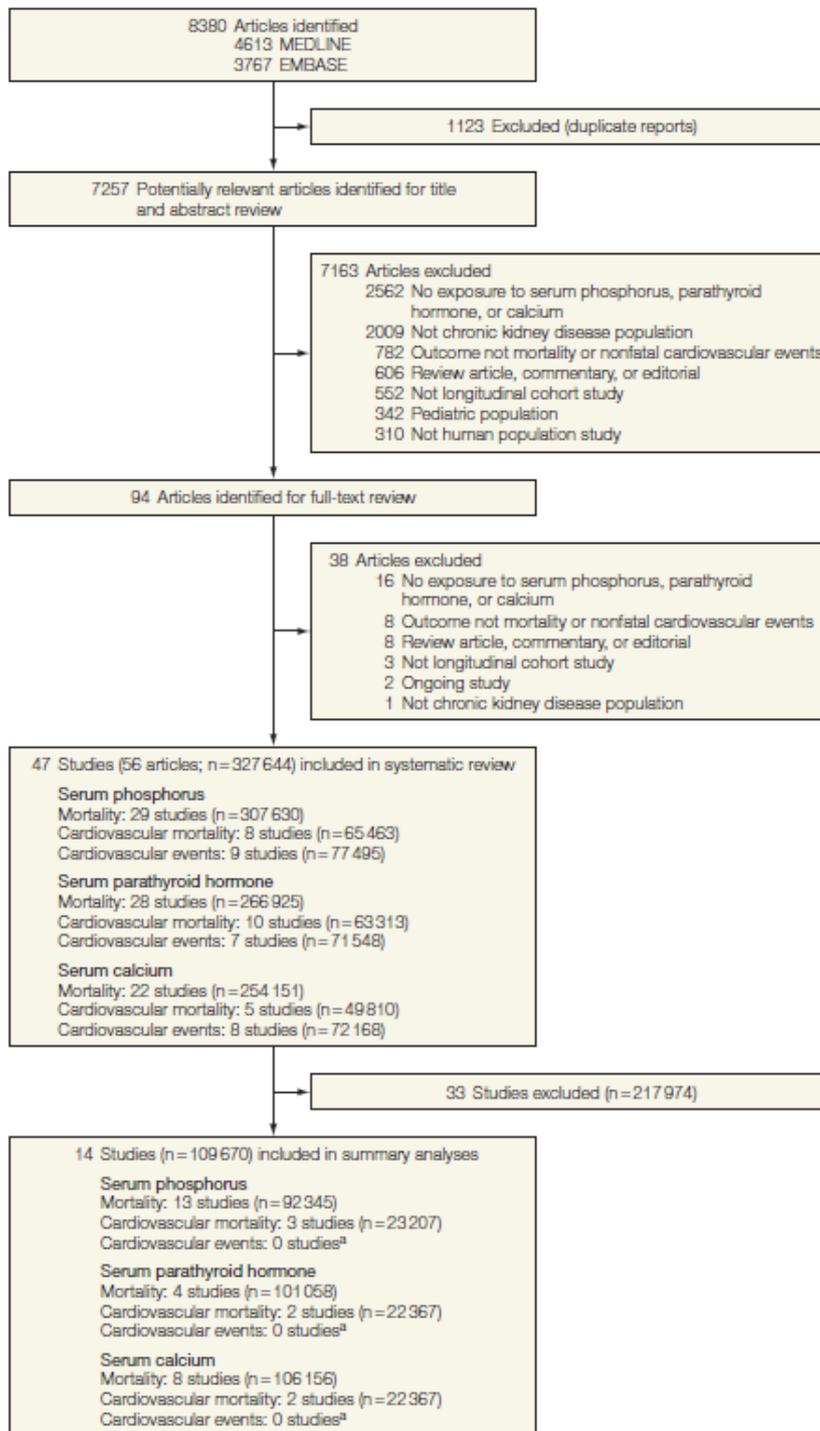
Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Serum-Phosphat Spiegelentwicklung und Mortalitätsrisiko standen Palmer 13 Studien zur Verfügung ($n = 92.345$, siehe Flussdiagramm, Abbildung 3).

Acht Studien standen Palmer zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Entwicklung des Serum-Calciumspiegels und der Mortalität zur Verfügung. [Palmer 2011]

Die Einzelstudie, die nach dem Cut-off Datum der Literaturrecherche von Palmer (2011) publiziert wurde und innerhalb der systematischen Literaturrecherche identifiziert wurde, zielte darauf ab, herauszufinden, wie sich die Gabe von verschiedenen Phosphatbindern (Calciumcarbonat und Sevelamer (HCL)) auf die Mortalität auswirkt. [Jean 2011] Die Untersuchung basiert auf Patienten der französischen „Association Regionale des Nephrologues Osteodystrophie (ARNOS)“ und beinhaltete eine prospektive Survival-Analyse über 42 Monate. In die Betrachtung gingen 1.347 Hämodialysepatienten der Region Rhone-Alpes ein, die zwischen Juli 2005 und Januar 2009 in 25 Dialysezentren behandelt wurden.

Die nach der systematischen Literaturrecherche publizierte Einzelstudie bezieht sich auf eine prospektive Beobachtungsstudie („Current management Of Secondary hyperthyroidism: A Multicenter Observational Study“ (COSMOS)). Diese schloss über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren insgesamt 6.797 Patienten ein, die in 227 Dialysezentren in 20 europäischen Ländern behandelt wurden. 4.500 Patienten wurden zu Studienbeginn nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, 2.297 Patienten wurden ausgewählt, um Patienten zu ersetzen, die im Verlauf der Studie nicht in die Nachbeobachtung eingeschlossen werden konnten („lost to follow-up“). Der Zusammenhang zwischen dem Serum-Phosphat Spiegel und der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität wurde anhand der Verordnungen von Phosphatbindern für individuelle Patienten und anhand der an den Case-Mix angepassten Verordnungen einzelner Behandlungszentren untersucht. Um das Verzerrungspotential zu minimieren wurde der Zusammenhang zwischen Phosphatbinderverordnungen und klinischen Endpunkten mittels multivariater „time varying“ Cox Regressionsanalysen, Propensity Score Matching und „instrumental variable“ Analyse untersucht. [Cannata-Andia 2013]

Figure 1. Flow Diagram of the Identification Process for Eligible Studies



^aSummary estimate not possible due to insufficient data.

Abbildung 3: Flussdiagramm zur systematischen Literaturrecherche [Palmer 2011]

5. Ergebnisse zur Assoziation von Serum-Phosphat Spiegel und Mortalität

5.1 Aussagen der Leitlinien

Die allgemeinen Empfehlungen der Leitlinien hinsichtlich Überwachung und Behandlung des Serum-Phosphat Spiegels bei verschiedenen Patientengruppen sind in Tabelle zusammengefasst. Die Empfehlungen basieren auf den vier eingeschlossenen Leitlinien. Da Leitlinien jedoch zum Teil mehrere Empfehlungen beinhalteten sind die Leitlinien zum Teil mehrfach referenziert.

Tabelle 16: Übersicht der Leitlinienempfehlungen zum Serum-Phosphat Spiegel

Leitlinien	Empfehlung	Patientengruppe für die diese Empfehlung ausgesprochen wird	Empfehlungsgrad ⁸	Evidenzgrad ⁹
Überwachung des Serum-Phosphat Spiegels				
KDIGO CKD–MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Überwachung der Seraspiegel von Calcium, Phosphat, PTH und der Aktivität der Alkalischen Phosphatase.	Patienten mit CKD ab Stadium 3 (incl. Stadium 3)	1	C
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	Seraspiegel mindestens einmal messen, um Vergleichswerte zu erhalten.	Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m ² (GFR Kategorie G3b–G5)	1	C
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Überwachung der Serum-Calcium- Serum-Phosphat-, PTH- und Calcidiolspiegel.	Patienten mit CKD im Stadium 3-5 und Dialysepatienten	Ohne Graduierung	
NICE 2013 [NICE 2013]	Keine Angabe			
Behandlung des Serum-Phosphat Spiegels				
KDIGO CKD–MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Serum-Phosphat Spiegel im Normbereich halten. (Normbereich nicht quantifiziert)	Patienten im Stadium 3-5 einer chronischen Nierenerkrankung	2	C
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]		Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m ² (GFR Kategorie G3b–G5)		
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Serum-Phosphat Spiegel im Normbereich (0,9–1,5 mmol / L) halten.	Patienten mit CKD im Stadium 3b–5, die keine Dialyse erhalten	2	C
UK Renal	Der vor einer „short-gap“ Dialy-	Patienten im Stadium 5D	2	C

⁸ Definition siehe Anhang 3

⁹ Definition siehe Anhang 3

Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	se gemessene Serum-Phosphatspiegel sollte zwischen 1,1 und 1,7 mmol / L gehalten werden.	die Dialyse erhalten		
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Serum-Phosphatspiegel auf den Normalbereich senken.(Normbereich nicht quantifiziert)	Patienten mit CKD im Stadium 5D	2	C
NICE 2013 [NICE 2013]	Keine Angabe			

Alle drei Leitlinien, die eine Empfehlung zur Überwachung und der Behandlung des Serum-Phosphatspiegels geben, empfehlen, die Seraspiegel ab dem Stadium 3 einer CKD zu überwachen und innerhalb eines bestimmten Bereichs zu halten. [KDIGO 2013; UK Renal Association 2010a; KDIGO 2009a] Der Empfehlungsgrad zeigt jedoch, dass die Empfehlungen nicht auf Erkenntnissen aus RCTs beziehen.

Die NICE Leitlinie enthält keine direkte Empfehlung zum Serum-Phosphatspiegel: Sie gibt jedoch spezifische Empfehlungen zur Verwendung von Phosphatbindern bzw. Empfehlungen zu Therapieoptionen mit dem Ziel einer Kontrolle des Phosphatspiegels. [NICE 2013]

Die KDIGO CKD–MBD 2009 Leitlinie konstatiert explizit, dass für viele der enthaltenen Aussagen bzw. Empfehlungen wenig oder gar keine Evidenz vorhanden ist. [KDIGO 2009a] Innerhalb dieser Leitlinie wurden nur insgesamt 3 Empfehlungen mit dem höchsten Evidenzgrad A ausgesprochen, 12 wurden mit B, 23 mit C und 11 mit dem Evidenzgrad D. Die Tatsache, dass der Empfehlungsgrad 2 in der Leitlinie vorherrscht bedeutet laut den Aussagen in dieser Leitlinie, dass bei der Durchführung der Empfehlungen immer der Patientenwunsch und individuelle Umstände beachtet werden sollen.

Die aktuellste Leitlinie [KDIGO 2013], die Aussagen zum direkten Zusammenhang zwischen Serum-Phosphatspiegel und Mortalität bietet, basierte diese auf der systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer (Tabelle). [Palmer 2011] Hieraus wird die Aussage referenziert, eine Erhöhung des Serum-Phosphatspiegels um 1 mg / dL sei mit einem Anstieg des Mortalitätsrisikos von 18 % assoziiert (RR = 1,18; 95 %KI [1,12; 1,25]).

Diese Leitlinie hebt außerdem die Wichtigkeit des Zusammenspiels des Serum-Phosphat-, des Serum-Calcium- und des PTH-Spiegels hervor: Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serumphosphat- kombiniert mit einem hohen Calciumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0,004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; p < 0, 001). Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum Calcium- und Phosphatspiegel. [KDIGO 2013; Stevens 2004] Die Analyse von Stevens basiert auf prospektiven 2-Jahresdaten von 515 kanadischen Dialysepatienten des Dialysepatientenregisters der Provinz British Columbia, die als repräsentativ sowohl für die Gesamtpopulation der Dialysepatienten dieser Provinz, wie auch der gesamten kanadischen Dialysepopulation gesehen wurden. [Stevens 2004]

Die Leitlinien, die vor Palmer (2011) publiziert wurden [KDIGO 2009a; UK Renal Association 2010a], referenzieren mehrheitlich Einzelstudien, von denen mehrere auch bei Palmer (2011) eingeschlossen waren, sowie eine frühere systematische Übersichtarbeit [Covic 2009]. Diese Studien zeigen laut Aussagen dieser Leitlinien die Existenz einer dosisabhängigen Assoziation zwischen dem Serum-Phosphatspiegel und der Mortalität sobald der Serum-Phosphatspiegel einen Schwellenwert überschreitet. Die Leitlinien sagen ebenfalls aus, dass diese Assoziation zwischen dem Serum-Phosphatspiegel und der Mortalität in mehreren Ländern gezeigt wurde, ohne dies weiter auszuführen. Der Schwellenwert für den Serum-Phosphatspiegel, ab dem ein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen dem Serum-Phosphatspiegel und der Mortalität als anerkannt gilt wurde innerhalb einer Spanne von 5,0 - >6,5 mg / dL [KDIGO 2009a], bzw. 1,5 und 2,4 mmol / L [UK Renal Association 2010a] verortet.

Tabelle 17: Assoziation Serum-Phosphatspiegel und Mortalität: Aussagen in Leitlinien

Leitlinien	Welcher Zusammenhang besteht zwischen Serum-Phosphatspiegel & Mortalität bei ESRD Patienten?	Quellenangabe
NICE 2013	k.A.	k.A.
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	<p>1) Erhöhter Serum-Phosphatspiegel mit erhöhter Mortalität assoziiert: Anstieg des Mortalitätsrisikos um 18% pro 1 mg / dL (0,33 mmol / l) Erhöhung Serum-Phosphatspiegels (RR = 1,18; 95 %KI [1,12; 1,25]).</p> <p>2) Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und PTH-Spiegel hängen miteinander zusammen:</p> <p>Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serum-Phosphat-kombiniert mit einem hohen Serum-Calciumspiegel und entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0,004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; p < 0,001).</p> <p>Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum-Calcium- und Serum-Phosphatspiegel.</p>	<p>1) [Palmer 2011]</p> <p>2) [Stevens 2004]</p>
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	<p>Hyperphosphatämie und erhöhter Serum-Phosphatspiegel mit erhöhter Mortalität assoziiert:</p> <p>1) Eine retrospektiven Querschnittsstudie (> 40.000 Dialysepatienten) zeigte, dass das niedrigste relative Risiko für den Tod mit einem Serum-Phosphatspiegel zwischen 0,97 -1,6 mmol / L einherging.</p> <p>2) Ein systematischer Review zeigte einen klaren gleichgerichteten Zusammenhang zwischen Hyperphosphatämie und Mortalität, sowohl bei Hämo - als auch bei Peritonealdialyse – Patienten sobald der Serum-Phosphatspiegel einen Schwellenwert von zwischen 1,5 und 2,4 mmol / L überschritt.</p> <p>3) Eine retrospektive Querschnittsstudie (n=13.792) zeigte eine Reduktion des Mortalitätsrisikos bei Hämodialysepatienten, die die Leitlinienvorgaben für Serum-Phosphatspiegel erreichten gegenüber denen bei denen dies nicht der Fall war.</p>	<p>1) [Block (2004)]</p> <p>2) [Covic (2009)]</p> <p>3) [Tentori 2007]</p>
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a] [KDIGO 2009b]	<p>1) Hyperphosphatämie ist ein Risikofaktor für CVD bei Hämodialyse Patienten.</p> <p>2) Hyperphosphatämie wichtiger Prädiktor für das Mortalitätsrisiko bei Dialyse – Patienten (grosse epidemiolog. Studien).</p> <p>3) Erhöhte Serumphosphatwerte (auch innerhalb des Normbereichs) sind mit erhöhter Mortalität und / oder erhöhtem Risiko für CVD verbunden bei CKD Stadium 3-5.</p> <p>4) Risikoassoziationen robust und dosisabhängig ab einem Schwellenwert (Spanne: 5,0 - >6,5 mg/ dL).</p> <p>5) Assoziation international gültig.</p> <p>6) Assoziation bei Hämodialyse-, wie bei Peritonealdialysepatienten.</p>	<p>1) [Block 2004; Ganesh 2001]</p> <p>2) [Block 2004; Kestenbaum 2005; Rodriguez-Benot 2005]</p> <p>3) [KDIGO 2009b]; Anhang 4 dieses Dokuments.</p> <p>4) [Block 2004; Tonelli 2005; Kalandar-Zadeh 2006; Tentori 2008; Young 2005; Kimata 2007]</p> <p>5) [Tentori 2008]</p> <p>6) [Noordzij 2005]</p>

5.2 Aussagen der in den Literaturdatenbanken identifizierten Literatur

Zur Beantwortung der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Serum-Phosphat Spiegel und der Mortalität standen auf Basis der Recherche in den Literaturdatenbanken die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer [Palmer 2011], sowie zwei Einzelstudien zur Verfügung, von denen eine nach dem Cut-off Datum der Literaturrecherche von Palmer (2011) publiziert wurde [Jean 2011] und die zweite nach der Durchführung der systematischen Literaturrecherche für dieses Hintergrunddokument publiziert wurde [Cannata-Andia 2013].

Palmer (2011) standen insgesamt 13 Beobachtungsstudien zur Verfügung, die eine meta-analytische Auswertung der Assoziation zwischen Änderungen des Serum-Phosphat Spiegels und dem Mortalitätsrisiko erlaubten. Diese zeigt, dass jeder Anstieg des Serum-Phosphat Spiegels um 1 mg / dL das Mortalitätsrisiko um 18 % erhöhte (RR = 1,18; 95 % KI [1,12; 1,25]), wenn alle für die quantitative Synthese geeigneten Studien eingeschlossen wurden.

Wurden nur die drei Studien eingeschlossen, die Palmer als ausreichend für Confounder adjustiert¹⁰ einschätzt, zeigte sich bei jedem Anstieg des Serum-Phosphat Spiegels um 1 mg / dL sogar ein um 35 % erhöhtes Mortalitätsrisiko (RR = 1,35; 95 % KI [1,16; 1,57]).

Palmer stellte einen derartigen Anstieg des Mortalitätsrisikos ab einem Schwellenwert des Serum-Phosphat Spiegels von > 5,5 ml / dL fest.

In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass es sich bei den von Palmer (2011) eingeschlossenen Studien zwar um Beobachtungsstudien handelte, alle eingeschlossenen ausreichend für Confounder adjustierten Studien jedoch gleichgerichtete Effekte zeigten. Dies heisst, bei allen eingeschlossenen ausreichend für Confounder adjustierten Untersuchungen war mit zunehmendem Serum-Phosphat Spiegel ein erhöhtes Mortalitätsrisiko zu beobachten.

Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse von Palmer (2011) zu beachten, dass er 33 von insgesamt 47 potentiell relevanten und einzuschliessenden Studien als für die metaanalytische Analyse nicht geeignet ausschloss.

Die Einzelstudie, die nach dem Cut-off Datum der Literaturrecherche von Palmer (2011) publiziert wurde, zielte darauf ab, herauszufinden, wie sich die Gabe von verschiedenen Phosphatbindern (Calciumcarbonat und Sevelamer (HCL)) auf die Mortalität auswirkt. [Jean 2011] Obwohl das eigentliche Ziel der Studie somit ein anderes war, wurde im Rahmen dieser Untersuchung auch festgestellt, dass sich in dieser Patientengruppe eine Hyperphosphatämie (> 1,5 mmol/ dL) „protektiv“ auf die Mortalität auswirkte (HR = 0,83; 95 % KI [0,7; 0,92]. Da das eigentliche Ziel der Untersuchung jedoch primär ein anderes war, bietet diese Publikation keine ausreichenden Informationen, die als Erklärung für dieses Ergebnis dienen könnten, welches sämtlichen bei Palmer (2011) berichteten Studienergebnissen zuwiderläuft: Die für

¹⁰ Eine Studie galt als partiell stratifiziert, wenn weniger als 4 oder weniger Covariablen stratifiziert wurden. Bei der Stratifizierung von 5 Covariablen wurde die Studienqualität als adäquat bezeichnet d.h. adäquat stratifiziert. Die 5 Covariablen waren Alter, Rasse, wie lange der Patient schon mit Dialyse behandelt wurde oder geschätzte GFR, CVD und Diabetes.

die gegenwärtige Fragestellung nicht relevanten Hauptergebnisse der Studie hinsichtlich der Mortalität von mit verschiedenen Phosphatbindern behandelten Patienten wird von den Autoren allgemein damit erklärt, dass in der realen Versorgung Unterschiede in der Behandlung von Mineralstoffstörungen im Vergleich zu klinischen Studien bestünden. Da es sich bei den bei Palmer (2011) eingeschlossenen Studien jedoch auch nicht um randomisierte kontrollierte klinische Studien handelt kann diese Aussage nicht als ausreichend zur Erklärung der Studienergebnisse im Hinblick auf den in dieser Studie beobachteten gegenläufigen Zusammenhang zwischen Hyperphosphatämie und der Mortalität erachtet werden.

Die nach der systematischen Literaturrecherche für dieses Hintergrunddokument publizierte Einzelstudie bezieht sich auf eine prospektive Beobachtungsstudie („Current management Of Secondary hyperthyroidism: A Multicenter Observational Study (COSMOS)“). Diese schloss über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren insgesamt 6'797 Patienten ein, die in 227 Dialysezentren in 20 europäischen Ländern behandelt wurden. 4'500 Patienten wurden zu Studienbeginn nach dem Zufallsprinzip ausgewählt, 2'297 Patienten wurden ausgewählt, um Patienten zu ersetzen, die im Verlauf der Studie nicht in die Nachbeobachtung eingeschlossen werden konnten („lost to follow-up“). Der Zusammenhang zwischen dem Serum-Phosphat Spiegel und der Gesamt- sowie der kardiovaskulären Mortalität wurde anhand der Verordnungen von Phosphatbindern für individuelle Patienten und anhand der an den Case-Mix angepassten Verordnungen einzelner Behandlungszentren untersucht. Patienten, die Phosphatbinder verordnet bekamen hatten insgesamt ein um 29 % niedrigeres Gesamtmortalitätsrisiko und ein um 22 % niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Mortalität (Tabelle 18). Diese Ergebnisse waren auch dann statistisch signifikant, wenn Patienten mittels Propensity Score Matching analysiert wurden (Tabelle 19). Der Zusammenhang zwischen der Verordnung von Phosphatbindern und Mortalität war dosisabhängig: Jede 10 % Steigerung in der Case-Mix -adjustierten Verordnung von Phosphatbindern ging mit einer Verringerung des relativen Mortalitätsrisikos um 8 % und einer Verringerung des relativen kardiovaskulären Mortalitätsrisikos um 7 % einher (Tabelle 20). [Cannata-Andia 2013]

Tabelle 18: Relative Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit und ohne Phosphatbinderverordnung [Cannata-Andia 2013]

Table 2 | Relative all-cause and cardiovascular mortality in patients prescribed versus not prescribed PBAs

	All-cause mortality			Cardiovascular mortality		
	No. of patients	Hazard ratio (95% CI)	P-value	No. of patients	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Univariate	6297	0.47 (0.42-0.52)	<0.001	6297	0.58 (0.49-0.69)	<0.001
Model 1 (general and demographic characteristics)	5912	0.59 (0.52-0.67)	<0.001	5181	0.75 (0.61-0.91)	0.004
Model 2 (model 1 + treatments)	5666	0.63 (0.55-0.72)	<0.001	4885	0.76 (0.62-0.93)	0.009
Model 3 (models 1 + 2 + biochemical parameters)	5276	0.71 (0.61-0.82)	<0.001	4531	0.78 (0.62-0.97)	0.029

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; ESAs, erythropoietin-stimulating agents; HD, hemodialysis; PBAs, phosphate-binding agents; VDRAs, vitamin D receptor activators.

General and demographic characteristic variables: country, center funding type (public or private), age, sex, BMI*, smoking habit, etiology of CKD, time on HD, diabetes, cardiovascular disease, calcification (valvular + vascular + calciphylaxis), and parathyroidectomy*.

Treatment variables*: dialysis type, dialysate calcium, hours of HD per week, native vitamin D or calcidiol, VDRAs (calcitriol, alfacalcidol, or paricalcitol), calcimimetics, and ESAs.

Biochemical parameter variables*: serum calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and albumin plus hemoglobin.

*Variables included in the multivariate model as time-dependent covariates.

All multivariate analyses were stratified by facility.

Tabelle 19: Unadjustierte relative Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität bei Propensity Score gematchten Patienten mit und ohne Phosphatbinderverordnung [Cannata-Andia 2013]

Table 3 | Unadjusted relative all-cause and cardiovascular mortality in PBA-prescribed versus non-prescribed patients using a matched cohort by propensity score and different propensity score quartiles in the full cohort

	All-cause mortality		Cardiovascular mortality	
	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value
PS-matched cohort (N = 1646)	0.48 (0.41-0.58)	<0.001	0.64 (0.49-0.83)	0.001
<i>Full cohort (N = 5597)</i>				
PS quartile 1 (N = 1399)	0.60 (0.50-0.71)	<0.001	0.71 (0.54-0.94)	0.018
PS quartile 2 (N = 1399)	0.47 (0.38-0.60)	<0.001	0.57 (0.41-0.81)	0.001
PS quartile 3 (N = 1400)	0.64 (0.47-0.89)	0.006	0.73 (0.46-1.17)	0.2
PS quartile 4 (N = 1399)	0.54 (0.36-0.83)	0.004	0.71 (0.36-1.41)	0.3

Abbreviations: CI, confidence interval; PBAs, phosphate-binding agents; PS, propensity score.

Propensity score was calculated by using binary logistic regression. Baseline treatment with phosphate binders was introduced as a dependent variable, whereas all the baseline variables used for the full adjustment in Table 2 were included as independent variables. PS quartile 1 is the lowest quartile.

Tabelle 20: Relative Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität pro 10 % Steigerung im Case-Mix-adjustierten Zentrumsanteil der Phosphatbinderverordnungen [Cannata-Andia 2013]

Table 5 | Relative all-cause and cardiovascular mortality per every 10% increase in the case-mix-adjusted center percentage of PBA prescription

	All-cause mortality			Cardiovascular mortality		
	No. of patients	Hazard ratio (95% CI)	P-value	No. of patients	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Univariate	6293	0.92 (0.88-0.95)	<0.001	6285	0.92 (0.86-0.97)	0.003
Model 1 (general and demographic characteristics)	6256	0.94 (0.90-0.98)	0.003	6248	0.94 (0.88-0.99)	0.033
Model 2 (model 1 + treatments)	5992	0.94 (0.90-0.98)	0.002	5982	0.94 (0.88-1.00)	0.052
Model 3 (models 1 + 2 + biochemical parameters)	5582	0.92 (0.89-0.96)	<0.001	5569	0.93 (0.87-0.99)	0.018

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; HD, hemodialysis; IQR, interquartile range; PBAs, phosphate-binding agents; PTH, parathyroid hormone; VDRAs, vitamin D receptor activators.

General and demographic characteristics variables: center funding type (public or private), age, sex, BMI*, smoking habit, etiology of CKD, time on HD, diabetes, cardiovascular disease, calcification (valvular + vascular + calciphylaxis), and parathyroidectomy*.

Treatment variables*: dialysis type, dialysate calcium, hours of HD per week, native vitamin D or calcidiol, VDRAs (calcitriol, alfacalcidol, or paricalcitol), calcimimetics, and erythropoietin-stimulating agents.

Biochemical parameter variables*: serum calcium, phosphorus, PTH, albumin, and hemoglobin.

*Variables included in the multivariate model as time-dependent covariates.

All the regression models were stratified by country.

5.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend gilt, dass 3 der 4 identifizierten evidenzbasierten Leitlinien Empfehlungen zur Überwachung und zur Behandlung des Serum-Phosphatspiegels beinhalten. Die vierte Leitlinie erachtet den Serum-Phosphatspiegel ebenfalls als wichtig genug, um spezifische

orale Phosphatbinder zu empfehlen. Vor allem ab Stadium 3 einer CKD wird eine Kontrolle und Behandlung angeraten, wenn sich der Serum-Phosphatspiegel nicht im Normbereich bewegt.

Zwar weisen die Leitlinien darauf hin, dass keine Evidenz aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien existiert, doch konstatieren alle Leitlinien, die Aussagen hierzu enthielten, dass es auf Basis der Angaben einer Metaanalyse von 2011 sowie einer Vielzahl zum Teil grosser epidemiologischer Beobachtungsstudien gute Evidenz für einen dosisabhängigen gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Veränderung des Serum-Phosphatspiegels und dem Mortalitätsrisiko nach Überschreiten eines Schwellenwerts bzw. einer entsprechenden Marge existieren.

Der Zusammenhang zwischen dem Serum-Phosphatspiegel und der Mortalität wird von der aktuellsten Leitlinie, die Aussagen zu diesem Thema bietet, auf Basis der Metaanalyse von Palmer (2011) geschätzt: Jeder Anstieg des Serum-Phosphatspiegels um 1 mg / dL erhöht das Mortalitätsrisiko um 18 % (RR = 1,18; 95 % KI [1,12; 1,25]), wenn alle für die quantitative Synthese geeigneten Studien eingeschlossen wurden. Der Schwellenwert, ab dem dieser Zusammenhang nachzuweisen ist wird auf Basis von Palmer (2011) mit > 5,5 mg / dL beziffert. Diese Leitlinie weist ausserdem gesondert darauf hin, dass Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und der PTH-Spiegel zusammenhängen und das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit hohem Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und entweder besonders hohem oder besonders niedrigem PTH-Spiegel am höchsten war. Die niedrigste Mortalität wurde bei Patienten mit hohem PTH und gleichzeitig normalem Serum-Calcium- und Serum-Phosphatspiegel beobachtet.

Leitlinien, die vor Palmer (2011) publiziert wurden und sich auf vor allem auf Einzelstudien berufen, verorten den Schwellenwert ab dem eine Erhöhung des Serum-Phosphatspiegels mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht, innerhalb der Spanne von 5,0 - >6,5 mg / dL, bzw. innerhalb der Spanne von 1,5 und 2,4 mmol / L. Ausserdem heben diese Leitlinien hervor, dass der Zusammenhang zwischen dem Serum-Phosphatspiegel und der Mortalität in mehreren Ländern nachgewiesen wurde.

Anhand der systematischen Literaturrecherche wurde zum einen eben die bereits genannte systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer (2011) eingeschlossen. Das um 18 % erhöhte Mortalitätsrisiko pro 1 mg / dL Anstieg des Serum-Phosphatspiegels stellt ein Ergebnis der dort berichteten Analysen dar. Wurden nur die Studien eingeschlossen, die laut Einschätzung von Palmer ausreichend für potentielle Confounder adjustiert war, so steigt das Mortalitätsrisiko pro Erhöhung des Serum-Phosphatspiegels um 1 mg / dL um 35 %.

Bei der Interpretation der Ergebnisse von Palmer (2011) ist jedoch zu beachten, dass ein Grossteil der verfügbaren Studien als für die metaanalytische Untersuchung ungeeignet aus der Analyse ausgeschlossen wurde.

Die nach Palmer (2011) publizierte französische Beobachtungsstudie von Jean (2011) zeigte ein Ergebnis, das dem aller in den Leitlinien und bei Palmer referenzierten Studien zuwiderläuft: Jean (2011) beschreibt einen inversen Zusammenhang zwischen Hyperphosphatämie und Mortalitätsrisiko. Da das primäre Ziel der Studie jedoch nicht die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen dem Serum-Phosphatspiegel und der Mortalität war, bietet die

Publikation keine ausreichende Information, um dieses anderen verfügbaren Studien zuwiderlaufendes Ergebnis zu erklären.

Die aktuellste zu diesem Thema publizierte Einzelstudie [Cannata-Andia 2013] bestätigt ebenfalls die Ergebnisse der Metaanalyse von Palmer (2011): Patienten, die Phosphatbinder verordnet bekamen hatten insgesamt ein um 29 % niedrigeres Gesamtmortalitätsrisiko und ein um 22 % niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Mortalität. Diese Ergebnisse waren auch dann statistisch signifikant, wenn Patienten mittels Propensity Score Matching analysiert wurden. Der Zusammenhang zwischen der Verordnung von Phosphatbindern und der Mortalität war dosisabhängig: Jede 10 % Steigerung in der Case-Mix-adjustierten Verordnung von Phosphatbindern ging mit einer Verringerung des relativen Mortalitätsrisikos um 8 % und einer Verringerung des relativen kardiovaskulären Mortalitätsrisikos um 7 % einher.

6. Ergebnisse: Zusammenhang Serum-Calciumspiegel – Mortalität

6.1 Aussagen der Leitlinien

Die Empfehlungen der evidenzbasierten Leitlinien zur Überwachung und Behandlung des Serum-Calciumspiegels sind in

Tabelle zusammengefasst. Die Empfehlungen basieren auf den im Rahmen der systematischen Suche identifizierten Leitlinien. Da Leitlinien jedoch zum Teil mehrere Empfehlungen beinhaltet sind diese zum Teil mehrfach referenziert.

Tabelle 21: Übersicht der Leitlinienempfehlungen zum Serum-Calciumspiegel

Leitlinien	Empfehlung	Patientengruppe für die diese Empfehlung ausgesprochen wird	Empfehlungsgrad ¹¹	Evidenzgrad ¹²
Überwachung des Serum-Calciumspiegels				
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	Überwachung der Seraspiegel von Serum-Calcium, Phosphat, PTH und der Aktivität der Alkalischen Phosphatase.	Patienten mit CKD ab Stadium 3 (incl. Stadium 3)	1	C
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	Seraspiegel mind. einmal messen, um Vergleichswerte zu erhalten.	Patienten mit einer GFR < 45 ml / min / 1,73 m ² (GFR Kategorie G3b–G5)	1	C
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Überwachung der Serum-Calcium- Serum-Phosphat-, PTH- und Calcidiolspiegel.	Patienten mit CKD im Stadium 3-5 und Dialysepatienten	Ohne Graduierung	
NICE 2013 [NICE 2013]	Keine Angabe			
Behandlung des Serum-Calciumspiegels				
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Serum-Calciumspiegel im Normbereich halten. (Normbereich nicht quantifiziert)	CKD Patienten ohne Dialyse im Stadium 3–5	2	D
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]		CKD Patienten im Stadium 5D mit Dialyse		
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	(Adjustierten) Serum-Calciumspiegel idealerweise zwischen 2,2 und 2,5 mmol / L halten.	Patienten im Stadium 5D mit Dialyse	2	D
NICE 2013 [NICE 2013]	Keine Angabe			

¹¹ Definition siehe Anhang 3

¹² Definition siehe Anhang 3

Alle Leitlinien, die eine Empfehlung zum Serum-Calciumspiegel geben, empfehlen, diesen ab dem Stadium 3 einer CKD zu überwachen. Bei Patienten ab dem Stadium 3 einer CKD wird von drei Leitlinien ausserdem empfohlen, den Serum-Calciumspiegel im Normbereich zu halten, dieser wird jedoch nicht quantifiziert. Der Empfehlungsgrad zeigt jedoch, dass die den Empfehlungen zugrunde liegende Evidenz sich nicht auf Studien der Qualität von RCTs beziehen.

Die von den Leitlinien herangezogene Evidenz bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Serum-Calciumspiegel und dem Mortalitätsrisiko ist widersprüchlicher als die, die im Zusammenhang mit dem Serum-Phosphat Spiegel herangezogen wurde (Tabelle).

Laut Aussagen der KDIGO CKD 2012 Leitlinie zeigte die metaanalytische Auswertung von Palmer (2011) keinen Zusammenhang zwischen dem Serum-Calciumspiegel und der Gesamtmortalität. [KDIGO 2013]. Wie bereits im Zusammenhang mit dem Serum-Phosphat Spiegel beschrieben, hebt diese Leitlinie außerdem die Wichtigkeit des Zusammenspiels von Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und PTH-Spiegel hervor: Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serumphosphat- kombiniert mit einem hohem Serum-Calciumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; $p = 0,004$) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; $p < 0,001$). Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum-Calcium- und Serum-Phosphat Spiegel. [KDIGO 2013; Stevens 2004]

Die Leitlinien, die vor der Metanaalyse von Palmer (2011) publiziert wurden [UK Renal Association 2010a; KDIGO 2009a] führen sieben Einzelstudien an, die als Evidenz für eine dosisabhängige Assoziation zwischen dem Serum-Calciumspiegel und der Mortalität gesehen werden, sobald der Serum-Calciumspiegel einen Schwellenwert über- oder unterschreitet. Der Schwellenwert wird innerhalb einer Spanne von $> 9,5 - 11,4 \text{ mg / dL}$ [KDIGO 2009a], bzw. $< 2,2 \text{ mmol / dL}$ und $> 2,65 \text{ mmol / dL}$ [UK Renal Association 2010a] verortet. Serum-Calciumwerte von $> 2,65 \text{ mmol / dL}$ wurden z.B. mit einer signifikanten Erhöhung des Mortalitätsrisikos in Verbindung gebracht (HR = 1,66; 95 % KI [1,09; 2,55]). [UK Renal Association 2010a; Tentori 2008]

Tabelle 22: Assoziation Serum-Calciumspiegel und Mortalität: Aussagen in den Leitlinien

Leitlinien	Welcher Zusammenhang besteht zwischen Serum-Calciumspiegel & Mortalität bei ESRD Patienten?	Quellenangabe
NICE 2013 [NICE 2013]	k.A.	k.A.
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	<p>1) Keine Assoziation mit Gesamtmortalität</p> <p>2) Serum-Phosphat-/ Serum-Calcium-/ PTH-Spiegel hängen miteinander zusammen: Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serumphosphat- kombiniert mit einem hohen Serum-Calciumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; p = 0, 004) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; p <0, 001).</p> <p>Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serum Calcium- und Serum-Phosphatspiegel.</p>	<p>1) [Palmer 2011]</p> <p>2) [Stevens 2004]</p>
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	<p>1) Höherer Serum-Calciumspiegel mit erhöhter Mortalität assoziiert</p> <p>2) Assoziation dosisabhängig, gilt ab einem Schwellenwert (< 2,2 mmol / dL und > 2,65 mmol / dL)</p> <p>3) Calciumwerte > 2,65 mmol / dL sind mit signifikanter Erhöhung des Mortalitätsrisikos assoziiert (HR 1,66; 95 % KI [1,09; 2,55])</p>	<p>1) [Kovesdy 2010; Wald 2008; Tentori 2008]</p> <p>2) [Tentori 2008]</p> <p>3) [Tentori 2008]</p>
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	<p>1) Keine Assoziation bei Patienten im Stadium 3-5</p> <p>2) Patienten im Stadium 5D: Assoziation zwischen erhöhtem Serum-Calciumspiegel & Mortalität ähnlich der des Serum-Phosphatspiegels</p> <p>3) Assoziation gilt ab einem Schwellenwert (Spanne >9,5 – 11,4 mg/ dL)</p>	<p>1) k.A.</p> <p>2) k.A.</p> <p>3) [Block 2004; Tentori 2008; Kimata 2007; Kallantar-Zadeh 2006; Young 2005]</p>

6.2 Aussagen der in den Literaturdatenbanken identifizierten Literatur

Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen den Serum-Calciumspiegel und der Mortalität wurde auf Basis der Recherche in den Literaturdatenbanken eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse identifiziert [Palmer 2011] Die Einzelstudie von Jean (2011), die im Rahmen der Beurteilung des Zusammenhangs des Serum-Phosphatspiegels mit der Mortalität zur Verfügung stand bietet keine Aussagen zum Zusammenhang zwischen dem Serum-Calciumspiegel und der Mortalität. [Jean 2011]

Die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer (2011) identifizierte acht Studien, die eine metaanalytische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Gesamtmortalität und dem Serum-Calciumspiegel zuließen. Zwei Studien standen ausserdem

zur Verfügung, die den Zusammenhang zwischen dem Serum-Calciumspiegel und kardiovaskulärer Mortalität untersuchten.

Innerhalb der Metaanalyse konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Serum-Calciumspiegel und der Gesamtmortalität nachgewiesen werden (RR für 1 mg / dL Zunahme des Serum-Calciumspiegels = 1,08; 95 % KI [1,00; 1,16]), jedoch eine Zusammenhang mit der kardiovaskulären Mortalität (RR = 1,15; 95 % KI [1,08; 1,23]). [Palmer 2011]

6.3 Zusammenfassung

Drei der vier für die Bestimmung der ZVT herangezogenen evidenzbasierten Leitlinien sprechen eine Empfehlung zur Überwachung und Behandlung des Serum-Calciumspiegels aus. Vor allem ab dem Stadium 3 einer CKD wird empfohlen, den Serum-Calciumspiegel im Normbereich zu halten, dieser wird nicht quantifiziert.

Die von den Leitlinien herangezogene Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Veränderung des Serum-Calciumspiegels und Mortalitätsrisiko ist weniger konsistent als die Evidenz für die Assoziation zwischen Entwicklung des Serum-Phosphatspiegels und Mortalitätsrisiko und basiert ebenfalls auf Beobachtungsstudien. Die aktuellsten Leitlinien der KDIGO CKD 2012 zitieren die Metaanalyse von Palmer (2011) als Basis für den fehlenden Nachweis einer Assoziation zwischen Serum-Calciumspiegel und Gesamtmortalität. Palmer (2011) selbst zeigt jedoch einen Zusammenhang zwischen dem Serum-Calciumspiegel und der kardiovaskulären Mortalität. Diese Aussage wird in den Leitlinien nicht referenziert. Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse von Palmer (2011) jedoch zu beachten, dass er 33 von insgesamt 47 potentiell relevanten und einzuschliessenden Studien als für die metaanalytische Analyse nicht geeignet ausschloss.

Die KDIGO CKD 2012 Leitlinien heben, wie bereits im Zusammenhang mit dem Serum-Phosphatspiegel erwähnt, zudem die Wichtigkeit des Zusammenspiels des Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und PTH-Spiegels hervor, indem die höchste Mortalität mit einem gleichzeitig hohen Serum-Phosphat- und einem hohen Serum-Calciumspiegel in Kombination mit einem besonders hohen oder einem besonders niedrigen PTH-Spiegel hervor. Die niedrigste Mortalität ergab sich bei einem hohen PTH-Spiegel in Kombination mit einem normalen Serum-Calcium- und Serum-Phosphatspiegel.

Die Leitlinien, die vor der Metaanalyse von Palmer (2011) publiziert wurden führen sieben Einzelstudien als Evidenz für einen dosisabhängigen, gleichgerichteten Zusammenhang zwischen dem Serum-Calciumspiegel und der Mortalität an, sobald der Serum-Calciumspiegel einen bestimmten Schwellenwert über- oder unterschreitet. Dieser wird bei $> 9,5 - 11,4$ mg / dL bzw. $< 2,2$ mmol / dL und $> 2,65$ mmol / dL verortet. Es werden keine Aussagen über die Stärke des Zusammenhangs zwischen dem Serum-Calciumspiegel und der Mortalität allgemein gemacht. Eine Einzelstudie wurde referenziert, die mit einer HR von 1,66 eine signifikante Erhöhung des Mortalitätsrisikos ab einem Calciumwert von $> 2,65$ mmol / dL feststellte (HR = 1,66; 95 % KI [1,09; 2,55]).

7. Konklusion

Die chronische Niereninsuffizienz führt aufgrund der Beeinträchtigung des Mineralstoffwechsels unter anderem zu Beeinträchtigungen des Knochenstoffwechsels und zu einer Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen. Der Serum-Phosphat- und der Serum-Calciumspiegel stellen in diesem Zusammenhang wichtige direkte Verlaufsp Parameter dar.

Im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung von BindRen wurden Serum-Phosphat- und Serum-Calciumspiegel vom IQWiG nicht als patientenrelevante Endpunkte akzeptiert. Dieses Hintergrunddokument dient der Beantwortung folgender spezifischer Fragestellungen:

- Welche Detailempfehlungen werden in evidenzbasierten Leitlinien hinsichtlich des Serum-Phosphat- und des Serum-Calciumspiegels im Detail abgeben?
- Welche Evidenzlage liegt zur Assoziation einer Änderung der Serum-Phosphat-, bzw. Serum-Calciumspiegel und dem Mortalitätsrisiko bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden vier Therapieleitlinien untersucht, die innerhalb einer systematischen Leitlinienrecherche zur Behandlung der Hyperphosphatämie identifiziert wurden und welche die Anforderungen des G-BA an evidenzbasierte Behandlungsleitlinien erfüllen. Zudem wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline und der Cochrane Library durchgeführt. Diese Recherche identifizierte eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse, sowie eine Einzelstudie, denen für die oben genannten Fragen relevante Aussagen zu entnehmen waren. Eine zusätzliche relevante Einzelstudie wurde nach Ablauf der für dieses Hintergrunddokument durchgeführten systematischen Literaturrecherche publiziert und eingeschlossen.

Insgesamt ist festzuhalten, dass alle Leitlinien in denen Aussagen zu diesem Thema getroffen werden das Monitoring und gegebenenfalls die Behandlung des Serum-Phosphat- und des Serum-Calciumspiegels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz empfehlen. [KDIGO 2013; KDIGO 2009a; UK Renal Association 2010a] Die beiden älteren Leitlinien von 2009 und 2010 bieten beide Evidenz für einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen dem Serum-Phosphat-, dem Serum-Calcium-, dem PTH-Spiegel und der Gesamtmortalität einschließlich eines Schwellenwerts für den jeweiligen Parameter. [KDIGO 2009a; UK Renal Association 2010a] Dabei ist anzumerken, dass diese Evidenz sich ausschließlich auf Beobachtungsstudien stützt.

Die aktuellste Leitlinie mit Aussagen zu diesem Thema, die 2013 publiziert wurde [KDIGO 2013] referenziert eine Übersichtsarbeit und Metaanalyse [Palmer 2011]. Diese stellte einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung des Serum-Phosphatspiegels und der Gesamtmortalität ab einem Schwellenwert von > 5,5 ml / dL fest. Pro 1 mg / dL Erhöhung des Serum-Phosphatspiegels wurde eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos um 18-35 % beobachtet, je nachdem ob alle verfügbaren oder nur die ausreichend für Confounder adjustierten Studien in die Analyse eingeschlossen wurden. Zwar basiert dieses Ergebnis auf Beobachtungsstudien, doch zeigten alle der in die Analyse eingeschlossenen ausreichend für Confounder adjustierten Studien ohne Ausnahme ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei einem Anstieg des Serum-Phosphatspiegels. Die metaanalytische Auswertung

von Palmer konnte ausserdem einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten Serum-Calciumspiegel und der kardiovaskulären Mortalität feststellen.

Neben der Metaanalyse von Palmer (2011) liefern die aktuellsten Leitlinien mit Aussagen zu diesem Thema [KDIGO 2013] Evidenz dafür, dass Serum-Phosphat-, Serum-Calcium- und PTH-Spiegel im Zusammenhang mit dem Mortalitätsrisiko nicht nur isoliert betrachtet werden sollte, sondern dass spezifische Kombinationen des Serum-Phosphat-, des Serum-Calcium- und des PTH-Spiegels mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind.

Diese Evidenz unterstützt die Argumentation hinsichtlich der Patientenrelevanz des Serum-Phosphat- und des Serum-Calciumspiegels. Die direkte Patientenrelevanz des Serum-Phosphat- und des Serum-Calciumspiegels ergibt sich nach Ansicht von Fresenius jedoch nicht nur aufgrund des direkten Zusammenhangs dieser Parameter mit der Mortalität, sondern dadurch dass der Serum-Phosphatspiegel und der mit dem Serum-Phosphatspiegel zusammenhängende Serum-Calciumspiegel direkte Verlaufsp Parameter der Erkrankung „Hyperphosphatämie“ darstellen, für deren Behandlung BindRen die Zulassung erreicht hat.

8. Referenzen

1. Ando, Y.; Ito, S.; Uemura, O.; Kato, T.; Kimura, G.; Nakao, T. et al. CKD Clinical Practice Guidebook. The essence of treatment for CKD patients. Clin Exp. Nephrol. 2009; 13(3): 191-248.
2. Assimon, M.M.; Mousa, S.; Shaker, O.; Pai, A.B. The effect of sevelamer hydrochloride and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: a need for more research. Consult Pharm. 2010; 25(1): 41-54.
3. Blake, P.G.; Bargman, J.M.; Brimble, K.S.; Davison, S.N.; Hirsch, D.; McCormick, B.B. et al. Clinical Practice Guidelines and Recommendations on Peritoneal Dialysis Adequacy 2011. Perit. Dial. Int 2011; 31(2): 218-239.
4. Block, G.A.; Hulbert-Shearon, T.E.; Levin, N.W.; Port, F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 1998; 31(4): 607-617.
5. Block, G.A.; Spiegel, D.M.; Ehrlich, J.; Mehta, R.; Lindbergh, J.; Dreisbach, A. et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. Kidney Int. 2005; 68(4): 1815-1824.
6. Block, G.A.; Klassen, P.S.; Lazarus, J.M.; Ofsthun, N.; Lowrie, E.G.; Chertow, G.M. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc. Nephrol. 2004; 15(8): 2208-2218.
7. Block, G.A.; Raggi, P.; Bellasi, A.; Kooienga, L.; Spiegel, D.M. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. Kidney Int. 2007; 71(5): 438-441.
8. Block, G.A. Therapeutic interventions for chronic kidney disease-mineral and bone disorders: focus on mortality. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2011; 20(4): 376-381.
9. Brunner-Ziegler, S.; Froschl, B.; Hiebinger, C.; Zsifkovits, J. Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis. Ann. Nutr. Metab 2011; 58(4): 315-319.
10. Cannata-Andia, J.B.; Fernandez-Martin, J.L.; Locatelli, F.; London, G.; Gorriz, J.L.; Floege, J. et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. Kidney Int. 2013.
11. Covic, A.; Kothawala, P.; Bernal, M.; Robbins, S.; Chalian, A.; Goldsmith, D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. Nephrol. Dial. Transplant. 2009; 24(5): 1506-1523.
12. Desai, A.A.; Nissenson, A.; Chertow, G.M.; Farid, M.; Singh, I.; Van Oijen, M.G. et al. The relationship between laboratory-based outcome measures and mortality in end-stage renal disease: a systematic review. Hemodial. Int. 2009; 13(3): 347-359.
13. DH Renal NSF Team and Marie Curie Palliative Care Institute. Guidelines for LCP Drug Prescribing in Advanced Chronic Kidney Disease [online] 06.2008. URL: <http://www.liv.ac.uk/media/livacuk/mcpcil/migrated-files/liverpool-care->

pathway/pdfs/National,LCP,Renal,symptom,control,guidelines,(June,2008),(p. pdf, 2008. [Aufgerufen am 14.03.2013]

14. Dhingra, R.; Sullivan, L.M.; Fox, C.S.; Wang, T.J.; D'Agostino, R.B., Sr.; Gaziano, J.M. et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern. Med* 2007; 167(9): 879-885.
15. Di Iorio B.; Bellasi, A.; Russo, D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc. Nephrol.* 2012; 7(3): 487-493.
16. Di Marco, G.S.; Konig, M.; Stock, C.; Wiesinger, A.; Hillebrand, U.; Reiermann, S. et al. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. *Kidney Int.* 2013; 83(2): 213-222.
17. DIMDI. ICD-10-GM Version 2013: ICD-10 Code E83.3. URL: [http://www. dimdi. de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/block-e70-e90. htm](http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/block-e70-e90.htm) [Aufgerufen am 17. 07. 2013], 2013.
18. Egbuna, O.I.; Taylor, J.G.; Bushinsky, D.A.; Zand, M.S. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant.* 2007; 21(4): 558-566.
19. Eknoyan, G.; Levin, A.; Levin, N.W. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2003; 42, Supplement 3(0): 1-201.
20. Fresenius Medical Care Nephrologica. Fachinformation OsvaRen (Stand 02/2011). URL: [http://www. fachinfo. de](http://www.fachinfo.de), 2011. [Aufgerufen am 22.03.2013]
21. Ganesh, S.K.; Stack, A.G.; Levin, N.W.; Hulbert-Shearon, T.; Port, F.K. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc. Nephrol.* 2001; 12(10): 2131-2138.
22. Giachelli, C.M. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int.* 2009; 75(9): 890-897.
23. Grandi, N.C.; Brenner, H.; Hahmann, H.; Wusten, B.; Marz, W.; Rothenbacher, D. et al. Calcium, phosphate and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality in a population with stable coronary heart disease. *Heart* 2012; 98(12): 926-933.
24. Hawley, C.; Elder, G. The CARI guidelines. Biochemical targets. *Nephrology.* (Carlton) 2006; 11 Suppl 1 S198-S216.
25. Inaguma, D.; Nagaya, H.; Hara, K.; Tatematsu, M.; Shinjo, H.; Suzuki, S. et al. Relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D and mortality in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Clin Exp. Nephrol.* 2008; 12(2): 126-131.
26. Isakova, T.; Gutierrez, O.M.; Chang, Y.; Shah, A.; Tamez, H.; Smith, K. et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc. Nephrol.* 2009; 20(2): 388-396.
27. Jahnen-Dechent, W.; Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*, 2012. 5[Suppl 1], i3-i14.

28. Japanese Society for Dialysis Therapy. 2009 Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for peritoneal dialysis. *Ther Apher. Dial.* 2010; 14(6): 489-504.
29. Japanese Society of Nephrology. Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD. *Clin Exp. Nephrol.* 2009; 13(6): 537-566.
30. Jean, G.; Lataillade, D.; Genet, L.; Legrand, E.; Kuentz, F.; Moreau-Gaudry, X. et al. Calcium carbonate, but not sevelamer, is associated with better outcomes in hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. *Hemodial. Int.* 2011; 15(4): 485-492.
31. K/DOQI. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease: Work Group Membership. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 46, Supplement 1 S1-S121.
32. Kalantar-Zadeh, K.; Kuwae, N.; Regidor, D.L.; Kovesdy, C.P.; Kilpatrick, R.D.; Shinaberger, C.S. et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006; 70(4): 771-780.
33. Kanbay, M.; Goldsmith, D.; Akcay, A.; Covic, A. Phosphate - the silent stealthy cardio-renal culprit in all stages of chronic kidney disease: a systematic review. *Blood Purif.* 2009; 27(2): 220-230.
34. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements (Official Journal of the International Society of Nephrology)* 2013; 3(1): 136-150.
35. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International (Official Journal of the International Society of Nephrology)* 2009 a; 76(Suppl 113): Sv-Svi.
36. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) - Supplemental Tables. URL: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD-MBD_SupplementaryTables.pdf [Zugriff am 18. 07. 2013], 2009 b. URL: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD-MBD_SupplementaryTables.pdf
37. Kestenbaum, B.; Belozeroff, V. Mineral metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(8): 607-622.
38. Kestenbaum, B.; Sampson, J.N.; Rudser, K.D.; Patterson, D.J.; Seliger, S.L.; Young, B. et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc. Nephrol.* 2005; 16(2): 520-528.
39. Kimata, N.; Albert, J.M.; Akiba, T.; Yamazaki, S.; Kawaguchi, T.; Fukuhara, S. et al. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial. Int.* 2007; 11(3): 340-348.

40. Klarenbach, S.W.; Moist, L.M.; Foley, R.N.; Barrett, B.J.; Madore, F.; White, C.T. et al. Clinical practice guidelines for supplemental therapies and issues. *Kidney Int Suppl* 2008(110): S19-S24.
41. Kovesdy, C.P.; Kuchmak, O.; Lu, J.L.; Kalantar-Zadeh, K. Outcomes associated with serum calcium level in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin J Am Soc. Nephrol.* 2010; 5(3): 468-476.
42. Levey, A.S.; Schoolwerth, A.C.; Burrows, N.R.; Williams, D.E.; Stith, K.R.; McClellan, W. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(3): 522-535.
43. Lopes, A.A.; Tong, L.; Thumma, J.; Li, Y.; Fuller, D.S.; Morgenstern, H. et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(1): 90-101.
44. Madhan, K. The CARI guidelines. Quality of life. *Nephrology (Carlton.)* 2010; 15 Suppl 1 S32-S34.
45. Marzell B; Kaufmann P; Merello JI; Mora J; Crespo A; Arens H-J et al. Serum and dialysate magnesium levels in European haemodialysis patients. ERA-EDTA Congress, Prague, Czech Republic, 2011. Poster Presentation F470
46. Mason, M.A.; Shepler, B.M. Evaluation of morbidity and mortality data related to cardiovascular calcification from calcium-containing phosphate binder use in patients undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2010; 30(7): 741-748.
47. Massy, Z. A.; Drüeke, T. B. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. *Clin Kidney J*, 2012. 5[Suppl 1], i52-i61.
48. Melamed, M.L.; Michos, E.D.; Post, W.; Astor, B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern. Med* 2008 a; 168(15): 1629-1637.
49. Melamed, M.L.; Eustace, J.A.; Plantinga, L.C.; Jaar, B.G.; Fink, N.E.; Parekh, R.S. et al. Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008 b; 23(5): 1650-1658.
50. Menon, V.; Greene, T.; Pereira, A.A.; Wang, X.; Beck, G.J.; Kusek, J.W. et al. Relationship of phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality in CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 46 455-463.
51. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH. Fachinformation BindRen 1g Filmtabletten (Stand 03/2013). URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 17. 07. 2013] 2013.
52. MQIC. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline: Diagnosis and Management of Adults with Chronic Kidney Disease [online] 11.2010. URL: http://www.mqic.com/pdf/MQIC_2010_Diagnosis_and_Management_of_Adults_with_Chronic_Kidney_Disease_Guideline.pdf, 2010. [Aufgerufen am 14.03.2013]

53. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60(5): 850-886.
54. Navaneethan, S.D.; Palmer, S.C.; Craig, J.C.; Elder, G.J.; Strippoli, G.F. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(4): 619-637.
55. NCC-CC. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care [online] 09.2008. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42116/42116.pdf>, 2008. [Aufgerufen am 14.03.2013]
56. NICE. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease NICE Clinical Guideline 157: Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease [online] 03.2013. URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG157/Guidance>, 2013. [Aufgerufen am 21.03.2013]
57. NICE. Peritoneal dialysis NICE Clinical Guideline 125: Peritoneal dialysis in the treatment of stage 5 chronic kidney disease [online] 07.2011. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13524/55517/55517.pdf>, 2011. [Aufgerufen am 14.03.2013]
58. Noordzij, M.; Korevaar, J.C.; Dekker, F.W.; Boeschoten, E.W.; Bos, W.J.; Krediet, R.T. et al. Mineral metabolism and mortality in dialysis patients: a reassessment of the K/DOQI guideline. *Blood Purif.* 2008; 26(3): 231-237.
59. Noordzij, M.; Korevaar, J.C.; Boeschoten, E.W.; Dekker, F.W.; Bos, W.J.; Krediet, R.T. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5): 925-932.
60. Palmer, S.C.; Hayen, A.; Macaskill, P.; Pellegrini, F.; Craig, J.C.; Elder, G.J. et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(11): 1119-1127.
61. Pelletier, S.; Roth, H.; Bouchet, J.L.; Drueke, T.; Hannedouche, T.; London, G. et al. [Mineral and bone status in French maintenance hemodialysis patients: a comparison of June 2005 and June 2008]. *Nephrol. Ther.* 2010; 6(1): 11-20.
62. Rodriguez-Benot, A.; Martin-Malo, A.; Alvarez-Lara, M.A.; Rodriguez, M.; Aljama, P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(1): 68-77.
63. Schaeffner, E.S.; Fodinger, M.; Kramar, R.; Sunder-Plassmann, G.; Winkelmayr, W.C. Prognostic associations of serum calcium, phosphate and calcium phosphate concentration product with outcomes in kidney transplant recipients. *Transpl. Int.* 2007; 20(3): 247-255.
64. Schlieper, G.; Aretz, A.; Verberckmoes, S.C.; Kruger, T.; Behets, G.J.; Ghadimi, R. et al. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia. *J Am Soc. Nephrol.* 2010; 21(4): 689-696.

65. Shuto, E.; Taketani, Y.; Tanaka, R.; Harada, N.; Isshiki, M.; Sato, M. et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc. Nephrol.* 2009; 20(7): 1504-1512.
66. SIGN. Diagnosis and management of chronic kidney disease; national clinical guideline No 103 [online] 06.2008. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign103.pdf>, 2008. [Aufgerufen am 14.03.2013]
67. St Peter, W.L.; Liu, J.; Weinhandl, E.; Fan, Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(3): 445-454.
68. Stanley, M. The CARI guidelines. Peritoneal dialysis versus haemodialysis (adult). *Nephrology (Carlton.)* 2010; 15 Suppl 1 S24-S31.
69. Stevens, L.A.; Djurdjev, O.; Cardew, S.; Cameron, E.C.; Levin, A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc. Nephrol.* 2004; 15(3): 770-779.
70. Suki, W.N.; Zabaneh, R.; Cangiano, J.L.; Reed, J.; Fischer, D.; Garrett, L. et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72(9): 1130-1137.
71. Suki, W.N. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. *J Ren Nutr.* 2008; 18(1): 91-98.
72. Tattersall, J.; Martin-Malo, A.; Pedrini, L.; Basci, A.; Canaud, B.; Fouque, D. et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 Suppl 2 ii5-21.
73. Tentori, F.; Blayney, M.J.; Albert, J.M.; Gillespie, B.W.; Kerr, P.G.; Bommer, J. et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 519-530.
74. Tentori, F.; Hunt, W.C.; Rohrscheib, M.; Zhu, M.; Stidley, C.A.; Servilla, K. et al. Which targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? *J Am Soc. Nephrol.* 2007; 18(8): 2377-2384.
75. Tonelli, M.; Sacks, F.; Pfeffer, M.; Gao, Z.; Curhan, G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112(17): 2627-2633.
76. Tonelli, M.; Wiebe, N.; Culleton, B.; Lee, H.; Klarenbach, S.; Shrive, F. et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22(10): 2856-2866.
77. Torregrosa, J.V.; Bover, J.; Cannata, A.J.; Lorenzo, V.; de Francisco, A.L.; Martínez, I. et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone

disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia*. 2011; 31 Suppl 1 3-32.

78. UK Renal Association. Clinical Practice Guideline CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) [online] 12.2010. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/CKD-Mineral_and_Bone_Disorders_CKD-MBD_-_FINAL_VERSION_-_06_December_2010.sflb.ashx, 2010 a. [Aufgerufen am 14.03.2013]
79. UK Renal Association. Clinical Practice Guidelines Detection, Monitoring and Care of Patients with CKD [online] 02.2011. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Detection_Monitoring_and_Care_of_Patients_with_CKD_-_Final_Version_28_February_2011.sflb.ashx, 2011. [Aufgerufen am 14.03.2013]
80. UK Renal Association. Clinical Practice Guidelines Peritoneal Dialysis [online] 07.2010. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Peritoneal_Dialysis_FINAL_-_30_July_2010.sflb.ashx, 2010 b. [Aufgerufen am 14.03.2013]
81. UK Renal Association. RA Guidelines - Haemodialysis Final Draft [online] 12.2009. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Haemodialysis_-_Current_version_-_01_December_2009_FINAL.sflb.ashx, 2009. [Aufgerufen am 14.03.2013]
82. Wald, R.; Sarnak, M.J.; Tighiouart, H.; Cheung, A.K.; Levey, A.S.; Eknoyan, G. et al. Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008; 52 531-540.
83. Wang, A.Y.; Lam, C.W.; Sanderson, J.E.; Wang, M.; Chan, I.H.; Lui, S.F. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87(6): 1631-1638.
84. Wilson, R.; Zhang, P.; Smyth, M.; Pratt, R. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr. Med Res Opin*. 2009; 25(12): 3021-3028.
85. Wolf, M.; Shah, A.; Gutierrez, O.; Ankers, E.; Monroy, M.; Tamez, H. et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007; 72(8): 1004-1013.
86. Yang, X.; Fang, W.; Kothari, J.; Khandelwal, M.; Naimark, D.; Jassal, S.V. et al. Clinical outcomes of elderly patients undergoing chronic peritoneal dialysis: experiences from one center and a review of the literature. *Int. Urol. Nephrol*. 2007; 39(4): 1295-1302.
87. Yavuz, A.; Ersoy, F.F.; Passadakis, P.S.; Tam, P.; Evaggelos, D.M.; Katopodis, K.P. et al. Phosphorus control in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int. Suppl* 2008(108): S152-S158.
88. Young, E.W.; Albert, J.M.; Satayathum, S.; Goodkin, D.A.; Pisoni, R.L.; Akiba, T. et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2005; 67(3): 1179-1187.

9. Anhang 1: Methodik der Leitlinienrecherche

Zur Identifikation von **Leitlinien** wurde die nachfolgend beschriebene Recherche durchgeführt.

Fragestellung

Für welche medikamentösen Therapien liegen aus nationalen oder internationalen S2e- bzw. S3-Leitlinien seit 2007 die stärksten Empfehlungen für die Kontrolle des Serum-Phosphatspiegels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vor? Die zeitliche Limitierung erfolgte zur Sicherstellung der Aktualität der Leitlinien hinsichtlich des Stands des medizinischen Wissens und der Entwicklung der therapeutischen Optionen.

Datenquellen

Die Datenquellen für die Leitliniensuche sind in Tabelle 23 beschrieben.

Tabelle 23: Datenquellen der Leitliniensuche

Ziel	Ziel ist die Ermittlung von Leitlinien zur Kontrolle des Serum-Phosphatspiegels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz
Internetseiten und Datenbanken Zeitraum: ab 2007	<p>Leitliniendatenbanken: AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html) G-I-N (Guidelines International Network) (http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library) NGC (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov) NICE Guidance (http://guidance.nice.org.uk)</p> <p>Literaturdatenbanken: MEDLINE (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)</p> <p>Fachspezifische Internetseiten: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (http://www.dgfn.eu) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (http://www.kdigo.org/) National Kidney Foundation (http://www.kidney.org) International Society of Nephrology (http://www.theisn.org) European Renal Best Practice (ERBP) (http://www.european-renal-best-practice.org) Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI) (http://www.cari.org.au/) Canadian Society of Nephrology (https://www.csnsn.ca/en) European Best Practice Guidelines (EBPG) (http://ndt.oxfordjournals.org/content/22/suppl_2/ii5.full) Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_commentaries.cfm) The Renal Association (UK) (http://www.renal.org/home.aspx) Japanese Society for Dialysis Therapy (http://www.jsdt.or.jp/index_e.html)</p>

Die Suche erfolgte primär in Leitliniendatenbanken. Die Suchkriterien wurden auf die jeweiligen Suchoberflächen der Datenbanken und Internetseiten angepasst (siehe auch Tabelle 26:). Einzelne Begriffe, oder nach Möglichkeit entsprechende MeSH-Terms, wurden in das Suchfeld „mit allen Wörtern“ eingegeben. Wenn möglich, wurde in den Suchoberflächen die Einschränkung „im Titel / im Abstract“ verwendet. Auf einigen Seiten war die Suche von vornherein auf Leitlinien eingeschränkt. Fehlten entsprechende Suchmasken, wurde entweder mittels einer einfachen Keyword-Suche oder per Hand gesucht. Als Suchoberfläche für Medline wurde PubMed verwendet.

Ein- und Ausschlusskriterien, Suchbegriffe

Für die Suche nach relevanten Leitlinien wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, um ein systematisches Vorgehen bei Suche und Selektion der Leitlinien zu gewährleisten.

Tabelle 24: Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Beschreibung
Indikation [E1]	Kontrolle des Serum-Phosphatspiegels bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz*
Therapie [E2]	Medikamentöse Therapie
Studienart / Design / Auswertung [E3]	Alle Leitlinien ab S3/S2e gemäß der AWMF Klassifikation
Sprache [E4]	Englisch oder Deutsch
Publikationsjahr [E5]	Publikation zwischen 2007 und 2013
Ausschlusskriterien [A]	[A1] bis [A5]: Verletzung der Einschlusskriterien [E1] bis [E5] [A6]: (Mehrfach)Publikation ohne relevante (Zusatz)Informationen

* Patienten mit funktionierendem Nierentransplantat wurden im Rahmen dieser Suche als nicht von primärer Relevanz erachtet.

Folgende Suchbegriffe wurden bei den Recherchen herangezogen:

Deutsch:

- #1 Hyperphosphatämie
- #2 Chronisches Nierenversagen
- #3 Dialyse

Englisch:

- #4 Hyperphosphatemia

- #5 Hyperphosphataemia
- #6 Hyperphosphoremia
- #7 Hyperphosphoraemia
- #8 Chronic kidney disease
- #9 Dialysis

Je nach Möglichkeit der einzelnen Suchoberfläche wurde eine Eingrenzung bzgl. Sprache (englisch oder deutsch) und Publikationsjahr ab 2007 vorgenommen.

Auf einzelnen Seiten von Fachgesellschaften oder Organisationen wurde die entsprechende Seite zur Suche nach Leitlinien / Guidelines geöffnet. Auf der spezifischen Seite wurden die obigen Begriffe als Suchwort eingegeben.

Selektion relevanter Leitlinien

Für jeden Suchlauf wurde die Anzahl Treffer pro durchsuchte Seite dokumentiert (siehe Tabelle 26:). Die Treffer wurden jeweils unmittelbar hinsichtlich relevanter Leitlinien gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgesehen. Das Aussortieren von Duplikaten erfolgte per Hand.

Auswertung der Leitlinien

Nach diesem Screening auf Basis von Titel bzw. Abstract wurden die verbleibenden Leitlinien der unterschiedlichen Institutionen im Volltext gesichtet. Auf Grundlage der Darstellung der im Zusammenhang mit der Zulassungsindikation von BindRen relevanten Leitlinienempfehlungen wurden die Therapien herausgearbeitet, die in den Leitlinien am häufigsten und mit der höchsten Empfehlungsstärke empfohlen werden.

Die in der nachfolgenden Tabelle für die jeweilige Recherche angegebene Anzahl von Treffern in der Spalte „Verwendete Volltexte“ ist nicht um Doppelzählungen bereinigt. Einzelne Leitlinien können bei unterschiedlichen Recherchen identifiziert worden sein. Im Verlauf der Selektion wurden diese doppelt erfassten Quellen bereinigt.

Ergebnisse der Recherche: Trefferanzahl und verwendete relevante Leitlinien

Tabelle 25: Ergebnisse der Suchen vom 11.-14.03.2013

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Anzahl eingeschlossener Volltexte
Leitliniendatenbanken			
AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html) (Suche am 11.03.2013)	1) „Hyperphosphatämie“ 2) „chronisches Nierenversagen“ 3) „Nierenversagen“ 4) „Dialyse“ Jeweils separat und ohne Einschränkungen	1) 0 2) 6 3) 61 4) 56	0
G-I-N (Guidelines International Network) (http://www.g-in.net/library/international-guidelines-library) (Suche am 11.03.2013)	1) (hyperphosphatemia OR hyperphosphataemia OR hyperphosphoraemia OR hyperphosphoremia) 2) „chronic kidney disease“ 3) „dialysis“ Jeweils separat, begrenzt nach Sprache „Englisch oder Deutsch“ und nach Art der Publikation „Leitlinie“	1) 1 2) 4 3) 4	1
NGC (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov) (Suche am 14.03.2013)	1) Advanced Search Suchfunktion mit Suchbegriffen (Keyword) „hyperphosphatemia OR hyperphosphataemia OR hyperphosphoremia OR hyperphosphoraemia“ 2) Advanced Search Suchfunktion mit Suchbegriffen (Keyword) („chronic kidney disease“ OR dialysis), begrenzt auf Publikationsjahr 2007-2013	1) 10 2) 209	1
NICE Guidance (http://guidance.nice.org.uk) (Suche am 11.03.2013)	„Chronic kidney disease“ eingeschränkt nach Informationstyp „guidance“	47	1
Literaturdatenbanken:			
Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) (Suche am 14.03.2013)	Siehe ^a	101	1
Fachspezifische Internetseiten:			
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (http://www.dgfn.eu/aktuell.html) (Suche am 11.03.2013)	Manuelles Navigieren: Menüpunkt „Ärzte“, gefolgt von Menüpunkt „Leitlinien“	10	1
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)	Manuelles Navigieren: Menüpunkt „Clinical Practice Guidelines“	9	2

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Anzahl eingeschlossener Volltexte
(http://www.kdigo.org/) (Suche am 12.03.2012)			
National Kidney Foundation http://www.kidney.org (Suche am 12.03.2013)	Suchfunktion mit Suchstring: guideline AND (hyperphosphatemia OR hyperphosphoremia)	92b	0
International Society of Nephrology http://www.theisn.org (Suche am 12.03.2013)	Suchfunktion mit Suchstring: 1) „guideline“, „hyperphosphatemia“ mit Suchfunktion „all words“ 2) „guideline“, „dialysis“ mit Suchfunktion „all words“	1) 0 2) 20c	1
European Renal Best Practice (ERBP) http://www.european-renal-best-practice.org/ (Suche am 13.03.2013)	Manuell über Menüfunktion „ERBP Guideline publications“ und dann „documents per topic“	22	0
CARI (http://www.cari.org.au) (Suche am 13.03.2013)	Manuell über Menüfunktion „guidelines“	25	0
Canadian Society of Nephrology https://www.csnsn.ca/en (Suche am 14.03.2013)	Suchbegriff „guideline“ in Suchfunktion	18	0
European Best Practice Guidelines http://ndt.oxfordjournals.org/content/22/suppl_2/ii5.full (Suche am 14.03.2013)	Suche auf www.google.de nach „EBPG guideline“	36.100	0
Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) http://www.kidney.org/professionals/kdoqi (Suche am 14.03.2013)	Manuell über Menüfunktion „Guidelines and Commentaries“	14	0
The Renal Association (UK) http://www.renal.org/home.aspx (Suche am 12.03.2013)	Manuell über Menüfunktion „guidelines“ und „other guidelines“	46	1
Japanese Society for Dialysis Therapy http://www.jsdt.or.jp/index_e.html (Suche am 12.03.2013)	Manuell über Menüfunktion „Guidelines“	6	0
^a Suche mit Hilfe der PubMed Suchoberfläche & der Advanced Search Suchfunktion: #1 Suchbegriff hyperphosphatemia OR hyperphosphataemia OR hyperphosphoremia OR hyperphosphoraemia #2 Suchbegriff "chronic kidney disease" OR dialysis #3 Suchbegriff hyperphosphatemia[MeSH Terms] OR hyperphosphatemias[MeSH Terms] #4 Suchbegriff kidney failure, chronic[MeSH Terms]			

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Anzahl eingeschlossener Volltexte
<p>#5 Suchbegriff renal insufficiency, chronic[MeSH Terms] #6 Suchbegriff dialysis[MeSH Terms] #7 Suchbegriff #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8 Suchbegriff #1 OR #2 #9 Suchbegriff #7 OR #8, Filter: Guideline; Practice Guideline; Publication date from 2007/01/01 to 2013/12/31; Humans; English; German ^b Suche ergibt "about 110 results", tatsächliche Anzahl Treffer (siehe auch Information auf letzter Seite der Anzeige auf der Webseite): 92 ^c Suche zeigt 30 Treffer an. es lassen sich aber nur Treffer 1-20 anzeigen, auch nicht nach mehreren Versuchen an unterschiedlichen Tagen</p>			

Folgende Leitlinien wurden als Volltext untersucht:

1. Ando, Y.; Ito, S.; Uemura, O.; Kato, T.; Kimura, G.; Nakao, T. et al., 2009. CKD Clinical Practice Guidebook. The essence of treatment for CKD patients. *Clin Exp.Nephrol.*, 13, (3), 191-248.
2. Blake, P.G.; Bargman, J.M.; Brimble, K.S.; Davison, S.N.; Hirsch, D.; McCormick, B.B. et al., 2011. Clinical Practice Guidelines and Recommendations on Peritoneal Dialysis Adequacy 2011. *Perit.Dial.Int*, 31, (2), 218-239.
3. DH Renal NSF Team and Marie Curie Palliative Care Institute., 2008. Guidelines for LCP Drug Prescribing in Advanced Chronic Kidney Disease [online] 06.2008. URL: [http://www.liv.ac.uk/media/livacuk/mcpcil/migrated-files/liverpool-care-pathway/pdfs/National,LCP,Renal,symptom,control,guidelines,\(June,2008\),\(p.pdf](http://www.liv.ac.uk/media/livacuk/mcpcil/migrated-files/liverpool-care-pathway/pdfs/National,LCP,Renal,symptom,control,guidelines,(June,2008),(p.pdf), [Aufgerufen am 14.03.2013]
4. Eknoyan, G.; Levin, A.; Levin, N.W., 2003. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 42, Supplement 3, (0), 1-201.
5. Hawley, C., 2006. The CARI Guidelines - Caring for Australasians with Renal Impairment: Biochemical and Haematological Targets: Serum phosphate [online] 04.2006. URL: http://www.cari.org.au/DIALYSIS_bht_published/Recommended%20target%20for%20Serum%20Phosphate.pdf, [Aufgerufen am 14.03.2013]
6. Japanese Society for Dialysis Therapy., 2010. 2009 Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for peritoneal dialysis. *Ther Apher.Dial.*, 14, (6), 489-504.
7. Japanese Society of Nephrology., 2009. Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD. *Clin Exp.Nephrol.*, 13, (6), 537-566.
8. K/DOQI., 2005. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease: Work Group Membership. *American Journal of Kidney Diseases*, 46, Supplement 1, S1-S121.
9. KDIGO., 2009a. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International (Official Journal of the International Society of Nephrology)*, 76, (Suppl 113), Sv-Svi.
10. KDIGO., 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements (Official Journal of the International Society of Nephrology)*, 3, (1), 136-150.

11. Klarenbach, S.W.; Moist, L.M.; Foley, R.N.; Barrett, B.J.; Madore, F.; White, C.T. et al., 2008. Clinical practice guidelines for supplemental therapies and issues. *Kidney Int Suppl* (110), S19-S24.
12. Levey, A.S.; Schoolwerth, A.C.; Burrows, N.R.; Williams, D.E.; Stith, K.R.; McClellan, W., 2009. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis.*, 53, (3), 522-535.
13. Madhan, K., 2010. The CARI guidelines. Quality of life. *Nephrology (Carlton.)*, 15 Suppl 1, S32-S34.
14. MQIC., 2010. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline: Diagnosis and Management of Adults with Chronic Kidney Disease [online] 11.2010. URL: http://www.mqic.com/pdf/MQIC_2010_Diagnosis_and_Management_of_Adults_with_Chronic_Kidney_Disease_Guideline.pdf, [Aufgerufen am 14.03.2013]
15. National Kidney Foundation., 2012. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.*, 60, (5), 850-886.
16. NCC-CC., 2008. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care [online] 09.2008. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42116/42116.pdf>, [Aufgerufen am 14.03.2013]
17. NICE., 2011. Peritoneal dialysis NICE Clinical Guideline 125: Peritoneal dialysis in the treatment of stage 5 chronic kidney disease [online] 07.2011. URL <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13524/55517/55517.pdf>, [Aufgerufen am 14.03.2013]
18. NICE., 2013. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease NICE Clinical Guideline 157: Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease [online] 03.2013. URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG157/Guidance>, [Aufgerufen am 21.03.2013]
19. SIGN., 2008. Diagnosis and management of chronic kidney disease; national clinical guideline No 103 [online] 06.2008. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign103.pdf>, [Aufgerufen am 14.03.2013]
20. Stanley, M., 2010. The CARI guidelines. Peritoneal dialysis versus haemodialysis (adult). *Nephrology (Carlton.)*, 15 Suppl 1, S24-S31.

21. Tattersall, J.; Martin-Malo, A.; Pedrini, L.; Basci, A.; Canaud, B.; Fouque, D. et al., 2007. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol.Dial.Transplant.*, 22 Suppl 2, ii5-21.
22. Torregrosa, J.V.; Bover, J.; Cannata, A.J.; Lorenzo, V.; de Francisco, A.L.; Martínez, I. et al., 2011. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia.*, 31 Suppl 1, 3-32.
23. UK Renal Association., 2009. RA Guidelines - Haemodialysis Final Draft [online] 12.2009. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Haemodialysis_-_Current_version_-_01_December_2009_FINAL_sflb_ashx, [Aufgerufen am 14.03.2013]
24. UK Renal Association., 2010a. Clinical Practice Guideline CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) [online] 12.2010. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/CKD-Mineral_and_Bone_Disorders_CKD-MBD_-_FINAL_VERSION_-_06_December_2010_sflb_ashx, [Aufgerufen am 14.03.2013]
25. UK Renal Association., 2010b. Clinical Practice Guidelines Peritoneal Dialysis [online] 07.2010. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Peritoneal_Dialysis_FINAL_-_30_July_2010_sflb_ashx, [Aufgerufen am 14.03.2013]
26. UK Renal Association., 2011. Clinical Practice Guidelines Detection, Monitoring and Care of Patients with CKD [online] 02.2011. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Detection_Monitoring_and_Care_of_Patients_with_CKD_-_Final_Version_28_February_2011_sflb_ashx, [Aufgerufen am 14.03.2013]

Nach Volltext-Analyse wurden folgende Leitlinien ausgeschlossen:

1. Ando, Y.; Ito, S.; Uemura, O.; Kato, T.; Kimura, G.; Nakao, T. et al., 2009. CKD Clinical Practice Guidebook. The essence of treatment for CKD patients. *Clin Exp.Nephrol.*, 13, (3), 191-248.

Ausschlussgrund: A1

2. Blake, P.G.; Bargman, J.M.; Brimble, K.S.; Davison, S.N.; Hirsch, D.; McCormick, B.B. et al., 2011. Clinical Practice Guidelines and Recommendations on Peritoneal Dialysis Adequacy 2011. *Perit.Dial.Int*, 31, (2), 218-239.

Ausschlussgrund: A1

3. DH Renal NSF Team and Marie Curie Palliative Care Institute., 2008. Guidelines for LCP Drug Prescribing in Advanced Chronic Kidney Disease [online] 06.2008. URL: [http://www.liv.ac.uk/media/liv.ac.uk/mcpcil/migrated-files/liverpool-care-pathway/pdfs/National,LCP,Renal,symptom,control,guidelines,\(June,2008\),\(p.pdf](http://www.liv.ac.uk/media/liv.ac.uk/mcpcil/migrated-files/liverpool-care-pathway/pdfs/National,LCP,Renal,symptom,control,guidelines,(June,2008),(p.pdf), [Aufgerufen am 14.03.2013]

Ausschlussgrund: A1

4. Eknoyan, G.; Levin, A.; Levin, N.W., 2003. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 42, Supplement 3, (0), 1-201.

Ausschlussgrund: A5

5. Hawley, C., 2006. The CARI Guidelines - Caring for Australasians with Renal Impairment: Biochemical and Haematological Targets: Serum phosphate [online] 04.2006. URL: http://www.cari.org.au/DIALYSIS_bht_published/Recommended%20target%20for%20Serum%20Phosphate.pdf, [Aufgerufen am 14.03.2013]

Ausschlussgrund: A5

6. Japanese Society for Dialysis Therapy., 2010. 2009 Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for peritoneal dialysis. *Ther Apher.Dial.*, 14, (6), 489-504.

Ausschlussgrund: A1

7. Japanese Society of Nephrology., 2009. Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD. *Clin Exp.Nephrol.*, 13, (6), 537-566.

Ausschlussgrund: A2

8. K/DOQI., 2005. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease: Work Group Membership. *American Journal of Kidney Diseases*, 46, Supplement 1, S1-S121.

Ausschlussgrund: A5

9. Klarenbach, S.W.; Moist, L.M.; Foley, R.N.; Barrett, B.J.; Madore, F.; White, C.T. et al., 2008. Clinical practice guidelines for supplemental therapies and issues. *Kidney Int Suppl* (110), S19-S24.

Ausschlussgrund: A1

10. Levey, A.S.; Schoolwerth, A.C.; Burrows, N.R.; Williams, D.E.; Stith, K.R.; McClellan, W., 2009. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel con-

vened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis.*, 53, (3), 522-535.

Ausschlussgrund: A1

11. Madhan, K., 2010. The CARI guidelines. Quality of life. *Nephrology (Carlton.)*, 15 Suppl 1, S32-S34.

Ausschlussgrund: A1

12. MQIC., 2010. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline: Diagnosis and Management of Adults with Chronic Kidney Disease [online] 11.2010. URL: http://www.mqic.com/pdf/MQIC_2010_Diagnosis_and_Management_of_Adults_with_Chronic_Kidney_Disease_Guideline.pdf, [Aufgerufen am 14.03.2013]

Ausschlussgrund: A1

13. National Kidney Foundation., 2012. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.*, 60, (5), 850-886.

Ausschlussgrund: A1

14. NCC-CC., 2008. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care [online] 09.2008. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42116/42116.pdf>, [Aufgerufen am 14.03.2013]

Ausschlussgrund: A2

15. NICE., 2011. Peritoneal dialysis NICE Clinical Guideline 125: Peritoneal dialysis in the treatment of stage 5 chronic kidney disease [online] 07.2011. URL <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13524/55517/55517.pdf>, [Aufgerufen am 14.03.2013]

Ausschlussgrund: A2

16. SIGN., 2008. Diagnosis and management of chronic kidney disease; national clinical guideline No 103 [online] 06.2008. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign103.pdf>, [Aufgerufen am 14.03.2013]

Ausschlussgrund: A2

17. Stanley, M., 2010. The CARI guidelines. Peritoneal dialysis versus haemodialysis (adult). *Nephrology (Carlton.)*, 15 Suppl 1, S24-S31.

Ausschlussgrund: A1

18. Tattersall, J.; Martin-Malo, A.; Pedrini, L.; Basci, A.; Canaud, B.; Fouque, D. et al., 2007. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol.Dial.Transplant.*, 22 Suppl 2, ii5-21.

Ausschlussgrund: A2

19. Torregrosa, J.V.; Bover, J.; Cannata, A.J.; Lorenzo, V.; de Francisco, A.L.; Martínez, I. et al., 2011. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia.*, 31 Suppl 1, 3-32.

Ausschlussgrund: A3

20. UK Renal Association., 2009. RA Guidelines - Haemodialysis Final Draft [online] 12.2009. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Haemodialysis_-_Current_version_-_01_December_2009_FINAL.sflb.ashx, [Aufgerufen am 14.03.2013]

Ausschlussgrund: A6

21. UK Renal Association., 2010b. Clinical Practice Guidelines Peritoneal Dialysis [online] 07.2010. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Peritoneal_Dialysis_FINAL_-_30_July_2010.sflb.ashx, [Aufgerufen am 14.03.2013]

Ausschlussgrund: A1

22. UK Renal Association., 2011. Clinical Practice Guidelines Detection, Monitoring and Care of Patients with CKD [online] 02.2011. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Detection_Monitoring_and_Care_of_Patients_with_CKD_-_Final_Version_28_February_2011.sflb.ashx, [Aufgerufen am 14.03.2013]

Ausschlussgrund: A2

Folgende Leitlinien wurden in die Auswertung der Empfehlungen einbezogen:

1. KDIGO., 2009a. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International (Official Journal of the International Society of Nephrology)*, 76, (Suppl 113), Sv-Svi.
2. KDIGO., 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements (Official Journal of the International Society of Nephrology)*, 3, (1), 136-150.
3. NICE., 2013. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease NICE Clinical Guideline 157: Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease [online] 03.2013. URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG157/Guidance>, [Aufgerufen am 21.03.2013]
4. UK Renal Association., 2010a. Clinical Practice Guideline CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) [online] 12.2010. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/CKD-Mineral_and_Bone_Disorders_CKD-MBD_-_FINAL_VERSION_-_06_December_2010.sflb.ashx, [Aufgerufen am 14.03.2013]

10. Anhang 2: Methodik der Literaturrecherche in Literaturdatenbanken

Um die Frage nach der Assoziation zwischen dem Serum-Phosphat Spiegel und der Mortalität zu beantworten wurde zusätzlich zur Recherche innerhalb evidenzbasierter Leitlinien eine systematische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken durchgeführt. Diese zielte darauf ab, im Volltext publizierte klinische Studien, sowie systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen zu identifizieren, anhand derer sich die Forschungsfrage beantworten lässt. Die Literaturrecherche wurde in Medline und der Cochrane Library durchgeführt. Die Methodik der Recherche ist in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26: Ergebnisse der Suchen vom 24.05.2013 und vom 30.05.2013

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektron. Suche	Anzahl eingeschlossener Volltexte
Literaturdatenbanken:			
Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) (Suche am 24.05.2013)	Siehe ^a	#1) 306'014 #2) 1'296'162 #3) 128'860 #4) 1'224 #5) 442	2
Cochrane Library (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/) (Suche am 30.05.2013)	Eingabe folgender Suchbegriffe in die Search Manager Funktion: 1) Phosphate OR phosphorus: Ti/ab/kw (Word variations have been searched) 2) Mortality OR death OR died: Ti/ab/kw (Word variations have been searched) 3) Renal dialysis OR peritoneal dialysis OR hemodialysis OR chronic kidney failure OR chronic kidney insufficiencies OR chronic kidney insufficiency: Ti/ab/kw (Word variations have been searched) 4) Suche 1) AND Suche 2) AND Suche 3)	1) 5'291 2) 37'909 3) 9'083 4) 80 (4 Cochrane Reviews & 76 Trials)	0
^a Suche mit Hilfe der PubMed Suchoberfläche & der Advanced Search Suchfunktion: #1) Suchbegriff phosphorus OR phosphate #2) Suchbegriff mortality OR death OR dead OR died #3) Suchbegriff renal dialysis[MeSH Terms] OR peritoneal dialysis[MeSH Terms] OR chronic kidney failure[MeSH Terms] OR chronic kidney insufficiency[MeSH Terms] OR chronic kidney insufficiencies[MeSH Terms] #4) Suche #1 AND Suche #2 AND Suche #3 #5) Suche #4 plus Filter "published in last 10 years", "Humans", "Clinical Trial", "Review", "Systematic Reviews", "Meta-Analysis", "Clinical Trial, Phase II", "Clinical Trial, Phase III"			

Die Medline Suche ergab 442, die Cochrane Library Suche 80 Treffer. Diese wurden anhand ihres Titels und Abstracts mit Hilfe von vorher definierten Kriterien von einem Reviewer auf Ein- und Ausschluss geprüft wurden (Tabelle 27).

Tabelle 27: Ein- und Ausschlusskriterien der systematischen Literaturrecherche

Kriterium	Beschreibung
Fragestellung [E0]	Untersuchung der Assoziation zwischen Serum-Phosphat Spiegel und Mortalität
Indikation [E1]	Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz*
Therapie [E2]	Orale Phosphatbinder
Studienart / Design [E3]	Klinische Studie oder Kontrollierte Studie oder Systematische Übersichtsarbeit mit oder ohne Meta-analyse auf Basis kontrollierter Studien
Sprache [E4]	Unbegrenzt, aber Abstract auf Englisch, Deutsch, Französisch, Italienisch oder Spanisch
Publikationsjahr [E5]	Publikation zwischen 2003 und 2013
Ausschlusskriterien [A]	[A0] bis [A5]: Verletzung der Einschlusskriterien [E0] bis [E5] [A6]: (Mehrfach)Publikation ohne relevante (Zusatz)Informationen

* Patienten mit funktionierendem Nierentransplantat wurden im Rahmen dieser Suche als nicht von primärer Relevanz erachtet.

Dieses vorläufige Titel und Abstract-Screening ergab insgesamt 24 Publikationen (24 aus der Medline Suche und 0 aus der Cochrane Suche (Volltextscreening nicht notwendig, da für das Titel-Abstract-Screening schon das gratis verfügbare ausführliche „Summary“ überprüft wurde), die anhand eines zweistufigen Volltextes-Screening-Verfahrens auf Ein- und Ausschluss überprüft wurden (siehe unten):

1. Assimon, M.M.; Mousa, S.; Shaker, O.; Pai, A.B., 2010. The effect of sevelamer hydrochloride and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: a need for more research. *Consult Pharm.*, 25, (1), 41-54.

Ausschlussgrund: A3

2. Block, G.A.; Raggi, P.; Bellasi, A.; Kooienga, L.; Spiegel, D.M., 2007. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 71, (5), 438-441.

Ausschlussgrund: A0

3. Block, G.A., 2011. Therapeutic interventions for chronic kidney disease-mineral and bone disorders: focus on mortality. *Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.*, 20, (4), 376-381.

Ausschlussgrund: A3

4. Brunner-Ziegler, S.; Froschl, B.; Hiebinger, C.; Zsifkovits, J., 2011. Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis. *Ann.Nutr.Metab*, 58, (4), 315-319.

Ausschlussgrund: A0

5. Desai, A.A.; Nissenson, A.; Chertow, G.M.; Farid, M.; Singh, I.; Van Oijen, M.G. et al., 2009. The relationship between laboratory-based outcome measures and mortality in end-stage renal disease: a systematic review. *Hemodial.Int.*, 13, (3), 347-359.

Ausschlussgrund: A0

6. Di, I.B.; Bellasi, A.; Russo, D., 2012. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc.Nephrol.*, 7, (3), 487-493.

Ausschlussgrund: A1

7. Jean, G.; Lataillade, D.; Genet, L.; Legrand, E.; Kuentz, F.; Moreau-Gaudry, X. et al., 2011. Calcium carbonate, but not sevelamer, is associated with better outcomes in hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. *Hemodial.Int.*, 15, (4), 485-492.

Einschluss

8. Kanbay, M.; Goldsmith, D.; Akcay, A.; Covic, A., 2009. Phosphate - the silent stealthy cardiorenal culprit in all stages of chronic kidney disease: a systematic review. *Blood Purif.*, 27, (2), 220-230.

Ausschlussgrund: A1

9. Kestenbaum, B.; Sampson, J.N.; Rudser, K.D.; Patterson, D.J.; Seliger, S.L.; Young, B. et al., 2005. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc.Nephrol.*, 16, (2), 520-528.

Einschluss

10. Kestenbaum, B.; Belozeroff, V., 2007. Mineral metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*, 37, (8), 607-622.

Einschluss

11. Mason, M.A.; Shepler, B.M., 2010. Evaluation of morbidity and mortality data related to cardiovascular calcification from calcium-containing phosphate binder use in patients undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy*, 30, (7), 741-748.

Ausschlussgrund: A0

12. Navaneethan, S.D.; Palmer, S.C.; Craig, J.C.; Elder, G.J.; Strippoli, G.F., 2009. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*, 54, (4), 619-637.

Ausschlussgrund: A0

13. Noordzij, M.; Korevaar, J.C.; Boeschoten, E.W.; Dekker, F.W.; Bos, W.J.; Krediet, R.T., 2005. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 46, (5), 925-932.

Einschluss

14. Noordzij, M.; Korevaar, J.C.; Dekker, F.W.; Boeschoten, E.W.; Bos, W.J.; Krediet, R.T. et al., 2008. Mineral metabolism and mortality in dialysis patients: a reassessment of the K/DOQI guideline. *Blood Purif.*, 26, (3), 231-237.

Einschluss

15. Palmer, S.C.; Hayen, A.; Macaskill, P.; Pellegrini, F.; Craig, J.C.; Elder, G.J. et al., 2011. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 305, (11), 1119-1127.

Einschluss

16. Pelletier, S.; Roth, H.; Bouchet, J.L.; Drueke, T.; Hannedouche, T.; London, G. et al., 2010. [Mineral and bone status in French maintenance hemodialysis patients: a comparison of June 2005 and June 2008]. *Nephrol. Ther.*, 6, (1), 11-20.

Ausschlussgrund: A0

17. St Peter, W.L.; Liu, J.; Weinhandl, E.; Fan, Q., 2008. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis*, 51, (3), 445-454.

Ausschlussgrund: A0

18. Suki, W.N.; Zabaneh, R.; Cangiano, J.L.; Reed, J.; Fischer, D.; Garrett, L. et al., 2007. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 72, (9), 1130-1137.

Ausschlussgrund: A0

19. Suki, W.N., 2008. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. *J Ren Nutr.*, 18, (1), 91-98.

Ausschlussgrund: A0

20. Tonelli, M.; Wiebe, N.; Culleton, B.; Lee, H.; Klarenbach, S.; Shrive, F. et al., 2007. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol.Dial.Transplant.*, 22, (10), 2856-2866.

Ausschlussgrund: A0

21. Wald, R.; Sarnak, M.J.; Tighiouart, H.; Cheung, A.K.; Levey, A.S.; Eknoyan, G. et al., 2008. Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) Study. *Am J Kidney Dis*, 52, (3), 531-540.

Einschluss

22. Wilson, R.; Zhang, P.; Smyth, M.; Pratt, R., 2009. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr.Med Res Opin.*, 25, (12), 3021-3028.

Ausschlussgrund: A0

23. Yang, X.; Fang, W.; Kothari, J.; Khandelwal, M.; Naimark, D.; Jassal, S.V. et al., 2007. Clinical outcomes of elderly patients undergoing chronic peritoneal dialysis: experiences from one center and a review of the literature. *Int.Urol.Nephrol.*, 39, (4), 1295-1302.

Ausschlussgrund: A0

24. Yavuz, A.; Ersoy, F.F.; Passadakis, P.S.; Tam, P.; Evaggelos, D.M.; Katopodis, K.P. et al., 2008. Phosphorus control in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int.Suppl* (108), S152-S158.

Ausschlussgrund: A0

Der Mehrheit der mit A0 ausgeschlossenen Volltexte wurde dieser Ausschlussgrund zugeordnet, wenn sich innerhalb der Publikation keine Angaben zu einer quantifizierbaren Assoziation zwischen Serum-Phosphat Spiegel und Mortalität finden ließen. Volltexte, die hier mit „Einschluss“ bezeichnet sind wurden in einem zweiten Schritt des Volltextscreenings daraufhin überprüft, ob sie schon in der systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer (2011) eingeschlossen waren. Dies traf auf alle hier mit „Einschluss“ bezeichneten

Volltexte zu, außer auf Jean (2011), der nach dem Cut-off Datum für die von Palmer (2011) durchgeführte Literaturrecherche (Dezember 2010) publiziert wurde.

Nach diesem zweiten Schritt des Volltextscreenings waren demnach die systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Palmer (2011), sowie die Einzelstudie von Jean (2011) eingeschlossen. [Palmer 2011; Jean 2011] Die Methodik und die Ergebnisse dieser beiden Publikationen sind daher im Hauptteil dieses Dokuments detailliert dargestellt.

Nach Abschluß der hier beschriebenen systematischen Literaturrecherche wurde eine zusätzliche Einzelstudie [Cannata-Andia 2013] publiziert, die ebenfalls die Einschlusskriterien erfüllte und deren Methodik und Ergebnisse daher zusätzlich im Hauptteil dieses Dokuments dargestellt sind.

11. Anhang 3: Definition der Empfehlungsstärken der Leitlinien

Tabelle 28: Leitlinien – Übersicht und Definition von Empfehlungsstärken

Institution und Referenz	Titel der Leitlinien	Definitionen der Empfehlungsstärken
<p>NICE 2013 [NICE 2013]</p>	<p>Hyperphosphataemia in chronic kidney disease – Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease</p>	<p>Strength of recommendations</p> <p>Some recommendations can be made with more certainty than others. The Guideline Development Group makes a recommendation based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, taking into account the quality of the underpinning evidence. For some interventions, the Guideline Development Group is confident that, given the information it has looked at, most patients would choose the intervention. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the strength of the recommendation).</p> <p>For all recommendations, NICE expects that there is discussion with the patient about the risks and benefits of the interventions, and their values and preferences. This discussion aims to help them to reach a fully informed decision (see also 'Patient-centred care').</p> <p><i>Interventions that must (or must not) be used</i></p> <p>We usually use 'must' or 'must not' only if there is a legal duty to apply the recommendation. Occasionally we use 'must' (or 'must not') if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.</p> <p><i>Interventions that should (or should not) be used – a 'strong' recommendation</i></p> <p>We use 'offer' (and similar words such as 'refer' or 'advise') when we are confident that, for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective. We use similar forms of words (for example, 'Do not offer...') when we are confident that an intervention will not be of benefit for most patients.</p> <p><i>Interventions that could be used</i></p> <p>We use 'consider' when we are confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values</p>

Institution und Referenz	Titel der Leitlinien	Definitionen der Empfehlungsstärken
		<p>and preferences than for a strong recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.</p> <p>[Quelle: NICE 2013]</p> <p>Box 6.1 The GRADE approach to assessing the quality of evidence for intervention studies</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>In the GRADE system, the following features are assessed for the evidence found for each 'critical' and each 'important' outcome from a systematic review:</p> <ul style="list-style-type: none"> • study limitations (risk of bias): assessing the 'internal validity' of the evidence • inconsistency: assessing heterogeneity or variability in the estimates of treatment effect across studies • indirectness: assessing the degree of differences between the population, intervention, comparator for the intervention and outcome of interest • imprecision (random error): assessing the extent to which confidence in the effect estimate is adequate to support a particular decision • publication bias: assessing the degree of selective publication of studies. <p>Other considerations (for observational studies only):</p> <ul style="list-style-type: none"> • effect size • effect of all plausible confounding • evidence of a dose–response relationship. <p>The quality of evidence is classified as high, moderate, low or very low (see GRADE website for definitions).</p> </div> <p>The approach taken by NICE differs from the standard GRADE system in two ways:</p> <ul style="list-style-type: none"> • It also integrates a review of the quality of cost-effectiveness studies.

Institution und Referenz	Titel der Leitlinien	Definitionen der Empfehlungsstärken																									
		<ul style="list-style-type: none"> It has no 'overall summary' labels for the quality of the evidence across all outcomes or for the strength of a recommendation, but uses the wording of recommendations to reflect the strength of the recommendation (see section 9.3.3). <p>[Quelle: NICE guidelines manual 2012]</p>																									
KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013]	KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease	<p>Table 43 KDIGO nomenclature and description for grading recommendations</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grade*</th> <th colspan="3">Implications</th> </tr> <tr> <th>Patients</th> <th>Clinicians</th> <th>Policy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Level 1 'We recommend'</td> <td>Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.</td> <td>Most patients should receive the recommended course of action.</td> <td>The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.</td> </tr> <tr> <td>Level 2 'We suggest'</td> <td>The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.</td> <td>Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.</td> <td>The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviation: KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes. <small>*The additional category "Not Graded" was used, typically, to provide guidance based on common sense or where the topic does not allow adequate application of evidence. The most common examples include recommendations regarding monitoring intervals, counseling, and referral to other clinical specialists. The ungraded recommendations are generally written as declarative statements, but are not meant to be interpreted as being stronger recommendations than Level 1 or 2 recommendations.</small></p> <p>Table 44 Determinants of strength of recommendation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Factor</th> <th>Comment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Balance between desirable and undesirable effects</td> <td>The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the more likely a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the more likely a weak recommendation is warranted.</td> </tr> <tr> <td>Quality of the evidence</td> <td>The higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation is warranted.</td> </tr> <tr> <td>Values and preferences</td> <td>The more variability in values and preferences, or more uncertainty in values and preferences, the more likely a weak recommendation is warranted.</td> </tr> <tr> <td>Costs (resource allocation)</td> <td>The higher the costs of an intervention—that is, the more resources consumed—the less likely a strong recommendation is warranted.</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Reproduced from Going from evidence to recommendations. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al.²⁴ BMJ 336: 1049-1051, 2008 with permission from BMJ Publishing Group Ltd; accessed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376019/pdf/bmj-336-7652-analysis-01049.pdf</small></p>	Grade*	Implications			Patients	Clinicians	Policy	Level 1 'We recommend'	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.	Level 2 'We suggest'	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.	Factor	Comment	Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the more likely a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the more likely a weak recommendation is warranted.	Quality of the evidence	The higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation is warranted.	Values and preferences	The more variability in values and preferences, or more uncertainty in values and preferences, the more likely a weak recommendation is warranted.	Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention—that is, the more resources consumed—the less likely a strong recommendation is warranted.
Grade*	Implications																										
	Patients	Clinicians	Policy																								
Level 1 'We recommend'	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.																								
Level 2 'We suggest'	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.																								
Factor	Comment																										
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the more likely a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the more likely a weak recommendation is warranted.																										
Quality of the evidence	The higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation is warranted.																										
Values and preferences	The more variability in values and preferences, or more uncertainty in values and preferences, the more likely a weak recommendation is warranted.																										
Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention—that is, the more resources consumed—the less likely a strong recommendation is warranted.																										

Institution und Referenz	Titel der Leitlinien	Definitionen der Empfehlungsstärken																															
		<p>Table 40 GRADE system for grading quality of evidence</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="936 373 1115 427">Step 1: Starting grade for quality of evidence based on study design</th> <th data-bbox="1115 405 1346 427">Step 2: Reduce grade</th> <th data-bbox="1346 405 1576 427">Step 3: Raise grade</th> <th data-bbox="1576 405 1906 427">Final grade for quality of evidence and definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="936 437 1115 555">Randomized trials = High</td> <td data-bbox="1115 437 1346 555"> <i>Study quality</i> -1 level if serious limitations -2 levels if very serious limitations <i>Consistency</i> -1 level if important inconsistency </td> <td data-bbox="1346 437 1576 635"> <i>Strength of association</i> +1 level is strong^a, no plausible confounders +2 levels if very strong^b, no major threats to validity <i>Other</i> +1 level if evidence of a dose-response gradient +1 level if all residual plausible confounders would have reduced the observed effect </td> <td data-bbox="1576 437 1906 555"> High = Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the effect Moderate = Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect, and may change the estimate </td> </tr> <tr> <td data-bbox="936 564 1115 587">Observational study = Low</td> <td data-bbox="1115 564 1346 619"> <i>Directness</i> -1 level if some uncertainty -2 levels if major uncertainty </td> <td data-bbox="1346 564 1576 635"></td> <td data-bbox="1576 564 1906 635"> Low = Further research is very likely to have an important impact on confidence in the estimate and may change the estimate </td> </tr> <tr> <td data-bbox="936 644 1115 667">Any other evidence = Very low</td> <td data-bbox="1115 644 1346 715"> <i>Other:</i> -1 level if sparse or imprecise data^c -1 level if high probability of reporting bias </td> <td data-bbox="1346 644 1576 667"></td> <td data-bbox="1576 644 1906 667"> Very low = Any estimate of effect is very uncertain </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="936 715 1906 874"> Abbreviation: GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation. ^aStrong evidence of association is defined as 'significant relative risk of > 2 (< 0.5)' based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders. ^bVery strong evidence of association is defined as 'significant relative risk of > 5 (< 0.2)' based on direct evidence with no major threats to validity. ^cSparse if there was only one study or if the results include just a few events or observations and were uninformative. Imprecise if the confidence interval spans a range greater than 1 or confidence limits are < 0.5 to > 2.0 Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: <i>Kidney International</i>. Uhlig K, Madeod A, Craig J et al.²²⁵ Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). <i>Kidney Int</i> 2006; 70: 2058-2065; accessed http://www.nature.com/ki/journal/v70/n12/pdf/S001875apdf </p> <p>Table 41 Final grade for overall quality of evidence</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="936 1043 1003 1066">Grade</th> <th data-bbox="1003 1027 1144 1066">Quality of evidence</th> <th data-bbox="1144 1043 1608 1066">Meaning</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="936 1091 958 1114">A</td> <td data-bbox="1003 1091 1070 1114">High</td> <td data-bbox="1144 1091 1608 1129">We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="936 1139 958 1161">B</td> <td data-bbox="1003 1139 1115 1161">Moderate</td> <td data-bbox="1144 1139 1608 1200">The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="936 1209 958 1232">C</td> <td data-bbox="1003 1209 1048 1232">Low</td> <td data-bbox="1144 1209 1608 1248">The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="936 1257 958 1279">D</td> <td data-bbox="1003 1257 1115 1279">Very low</td> <td data-bbox="1144 1257 1608 1295">The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.</td> </tr> </tbody> </table>	Step 1: Starting grade for quality of evidence based on study design	Step 2: Reduce grade	Step 3: Raise grade	Final grade for quality of evidence and definition	Randomized trials = High	<i>Study quality</i> -1 level if serious limitations -2 levels if very serious limitations <i>Consistency</i> -1 level if important inconsistency	<i>Strength of association</i> +1 level is strong ^a , no plausible confounders +2 levels if very strong ^b , no major threats to validity <i>Other</i> +1 level if evidence of a dose-response gradient +1 level if all residual plausible confounders would have reduced the observed effect	High = Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the effect Moderate = Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect, and may change the estimate	Observational study = Low	<i>Directness</i> -1 level if some uncertainty -2 levels if major uncertainty		Low = Further research is very likely to have an important impact on confidence in the estimate and may change the estimate	Any other evidence = Very low	<i>Other:</i> -1 level if sparse or imprecise data ^c -1 level if high probability of reporting bias		Very low = Any estimate of effect is very uncertain	Grade	Quality of evidence	Meaning	A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.
Step 1: Starting grade for quality of evidence based on study design	Step 2: Reduce grade	Step 3: Raise grade	Final grade for quality of evidence and definition																														
Randomized trials = High	<i>Study quality</i> -1 level if serious limitations -2 levels if very serious limitations <i>Consistency</i> -1 level if important inconsistency	<i>Strength of association</i> +1 level is strong ^a , no plausible confounders +2 levels if very strong ^b , no major threats to validity <i>Other</i> +1 level if evidence of a dose-response gradient +1 level if all residual plausible confounders would have reduced the observed effect	High = Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the effect Moderate = Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect, and may change the estimate																														
Observational study = Low	<i>Directness</i> -1 level if some uncertainty -2 levels if major uncertainty		Low = Further research is very likely to have an important impact on confidence in the estimate and may change the estimate																														
Any other evidence = Very low	<i>Other:</i> -1 level if sparse or imprecise data ^c -1 level if high probability of reporting bias		Very low = Any estimate of effect is very uncertain																														
Grade	Quality of evidence	Meaning																															
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.																															
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.																															
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.																															
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.																															

Institution und Referenz	Titel der Leitlinien	Definitionen der Empfehlungsstärken																									
UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010a]	Clinical Practice Guideline – CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)	As with other Renal Association Clinical Practice Guidelines, the modified GRADE (Grades of recommendation, assessment, development and evaluation) system is used throughout. This system defines both the strength of the recommendations and the level of evidence upon which each is based (1). It classifies recommendations as “strong” (Grade 1) or “weak” (Grade 2) based upon benefits, risks, burden and cost. The quality or level of evidence is designated as high (Grade A), moderate (Grade B), low (Grade C) or very low (D) depending on factors such as study design, directness of evidence and consistency of results.																									
KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009a]	KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease- Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)	<p>Table 10 Implications of the strength of a recommendation</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grade</th> <th colspan="3">Implications</th> </tr> <tr> <th>Patients</th> <th>Clinicians</th> <th>Policy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Level 1 ‘We recommend’</td> <td>Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.</td> <td>Most patients should receive the recommended course of action.</td> <td>The recommendation can be adopted as a policy in most situations.</td> </tr> <tr> <td>Level 2 ‘We suggest’</td> <td>The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.</td> <td>Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.</td> <td>The recommendation is likely to require debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Table 11 Determinants of the strength of a recommendation²³</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Factor</th> <th>Comment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Balance between desirable and undesirable effects</td> <td>The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the more likely a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the more likely a weak recommendation is warranted.</td> </tr> <tr> <td>Quality of the evidence</td> <td>The higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation is warranted.</td> </tr> <tr> <td>Values and preferences</td> <td>The more variability in values and preferences, or the more uncertainty in values and preferences, the more likely a weak recommendation is warranted.</td> </tr> <tr> <td>Costs (resource allocation)</td> <td>The higher the costs of an intervention—that is, the more resources consumed—the less likely a strong recommendation is warranted.</td> </tr> </tbody> </table>	Grade	Implications			Patients	Clinicians	Policy	Level 1 ‘We recommend’	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be adopted as a policy in most situations.	Level 2 ‘We suggest’	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.	Factor	Comment	Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the more likely a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the more likely a weak recommendation is warranted.	Quality of the evidence	The higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation is warranted.	Values and preferences	The more variability in values and preferences, or the more uncertainty in values and preferences, the more likely a weak recommendation is warranted.	Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention—that is, the more resources consumed—the less likely a strong recommendation is warranted.
Grade	Implications																										
	Patients	Clinicians	Policy																								
Level 1 ‘We recommend’	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be adopted as a policy in most situations.																								
Level 2 ‘We suggest’	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.																								
Factor	Comment																										
Balance between desirable and undesirable effects	The larger the difference between the desirable and undesirable effects, the more likely a strong recommendation is warranted. The narrower the gradient, the more likely a weak recommendation is warranted.																										
Quality of the evidence	The higher the quality of evidence, the more likely a strong recommendation is warranted.																										
Values and preferences	The more variability in values and preferences, or the more uncertainty in values and preferences, the more likely a weak recommendation is warranted.																										
Costs (resource allocation)	The higher the costs of an intervention—that is, the more resources consumed—the less likely a strong recommendation is warranted.																										

Institution und Referenz	Titel der Leitlinien	Definitionen der Empfehlungsstärken																																			
		<p>Table 7 GRADE system for grading quality of evidence for an outcome</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="936 363 1144 427">Step 1: Starting grade for quality of evidence based on study design</th> <th data-bbox="1144 403 1451 427">Step 2: Reduce grade</th> <th data-bbox="1451 403 1758 427">Step 3: Raise grade</th> <th data-bbox="1758 363 1899 427">Final grade for quality of evidence for an outcome*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="936 475 1144 499">High for randomized trial</td> <td data-bbox="1144 435 1451 499"> <i>Study quality</i> -1 level if serious limitations -2 levels if very serious limitations </td> <td data-bbox="1451 435 1758 499"> <i>Strength of association</i> +1 level if strong,^b no plausible confounders, consistent and direct evidence </td> <td data-bbox="1758 475 1899 499">High</td> </tr> <tr> <td data-bbox="936 507 1144 547">Moderate for quasi-randomized trial</td> <td data-bbox="1144 507 1451 547"> <i>Consistency</i> -1 level if important inconsistency </td> <td data-bbox="1451 507 1758 547"> +2 levels if very strong,^c no major threats to validity and direct evidence </td> <td data-bbox="1758 507 1899 547">Moderate</td> </tr> <tr> <td data-bbox="936 555 1144 579">Low for observational study</td> <td data-bbox="1144 555 1451 611"> <i>Directness</i> -1 level if some uncertainty -2 levels if major uncertainty </td> <td data-bbox="1451 555 1758 611"> <i>Other</i> +1 level if evidence of a dose-response gradient </td> <td data-bbox="1758 555 1899 579">Low</td> </tr> <tr> <td data-bbox="936 587 1144 611">Very Low for any other evidence</td> <td data-bbox="1144 627 1451 691"> <i>Other</i> -1 level if sparse or imprecise data -1 level if high probability of reporting bias </td> <td data-bbox="1451 627 1758 667"> +1 level if all residual plausible confounders would have reduced the observed effect </td> <td data-bbox="1758 587 1899 611">Very low</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="936 699 1899 802"> <small>GRADE, Grades of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation; RR, relative risk. ^aThe highest possible grade is 'high' and the lowest possible grade is 'very low'. ^bStrong evidence of association is defined as 'significant RR of >2 (<0.5)' based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders. ^cVery strong evidence of association is defined as 'significant RR of >5 (<0.2)' based on direct evidence with no major threats to validity. Modified with permission from Uhlig (2006),²² and Atkins (2004)¹⁴</small> </p> <p>Table 8 Final grade for overall quality of evidence²³</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="947 994 1025 1018">Grade</th> <th data-bbox="1025 962 1182 1018">Quality of evidence</th> <th data-bbox="1182 994 1697 1018">Meaning</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="947 1042 1025 1066">A</td> <td data-bbox="1025 1042 1182 1066">High</td> <td data-bbox="1182 1042 1697 1090">We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="947 1098 1025 1121">B</td> <td data-bbox="1025 1098 1182 1121">Moderate</td> <td data-bbox="1182 1098 1697 1177">The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="947 1185 1025 1209">C</td> <td data-bbox="1025 1185 1182 1209">Low</td> <td data-bbox="1182 1185 1697 1233">The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="947 1241 1025 1265">D</td> <td data-bbox="1025 1241 1182 1265">Very low</td> <td data-bbox="1182 1241 1697 1289">The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.</td> </tr> </tbody> </table>	Step 1: Starting grade for quality of evidence based on study design	Step 2: Reduce grade	Step 3: Raise grade	Final grade for quality of evidence for an outcome*	High for randomized trial	<i>Study quality</i> -1 level if serious limitations -2 levels if very serious limitations	<i>Strength of association</i> +1 level if strong, ^b no plausible confounders, consistent and direct evidence	High	Moderate for quasi-randomized trial	<i>Consistency</i> -1 level if important inconsistency	+2 levels if very strong, ^c no major threats to validity and direct evidence	Moderate	Low for observational study	<i>Directness</i> -1 level if some uncertainty -2 levels if major uncertainty	<i>Other</i> +1 level if evidence of a dose-response gradient	Low	Very Low for any other evidence	<i>Other</i> -1 level if sparse or imprecise data -1 level if high probability of reporting bias	+1 level if all residual plausible confounders would have reduced the observed effect	Very low	Grade	Quality of evidence	Meaning	A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.	B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.	C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.	D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.
Step 1: Starting grade for quality of evidence based on study design	Step 2: Reduce grade	Step 3: Raise grade	Final grade for quality of evidence for an outcome*																																		
High for randomized trial	<i>Study quality</i> -1 level if serious limitations -2 levels if very serious limitations	<i>Strength of association</i> +1 level if strong, ^b no plausible confounders, consistent and direct evidence	High																																		
Moderate for quasi-randomized trial	<i>Consistency</i> -1 level if important inconsistency	+2 levels if very strong, ^c no major threats to validity and direct evidence	Moderate																																		
Low for observational study	<i>Directness</i> -1 level if some uncertainty -2 levels if major uncertainty	<i>Other</i> +1 level if evidence of a dose-response gradient	Low																																		
Very Low for any other evidence	<i>Other</i> -1 level if sparse or imprecise data -1 level if high probability of reporting bias	+1 level if all residual plausible confounders would have reduced the observed effect	Very low																																		
Grade	Quality of evidence	Meaning																																			
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.																																			
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.																																			
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.																																			
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.																																			

12. Anhang 4: Supplementary Tables der KDIGO CKD-MBD 2009 Leitlinie [KDIGO 2009b]

Supplemental Table 14. Overview Table of selected studies demonstrating the risk relationships between biochemical parameters of Ca, P, CaXP, and mortality in CKD Stages 3-5 and 5D

Author, Year Database	N Follow-up Country	Mortality Ascertainment		Categorization or Comparison [Measurement technique]		
		Categorization	P (mmol/L)	Ca (mmol/L)	CaXP (mmol ² /L ²)	
CKD Stage 5D on HD						
Kalanitar-Zadeh, 2006 ⁸⁶ DaVita	58 349 24 mo USA	nd ^a	<0.97 to ≥2.91 in 0.32 mmol/L increments (a priori)	<2.0 to ≥2.74 in 0.12 mmol/L increments (a priori) [adjusted]	<2.42 to ≥6.46 in 0.40 mmol ² /L ² increments (a priori) [nd]	
		nd				
Block, 2004 ²⁴ Fresenius	40 538 12 to 18 mo USA	nd ^a	<0.97 to ≥2.91 in 0.32 mmol/L increments (a priori)	<2.0 to ≥2.74 in 0.12 mmol/L increments (a priori) [measured]	<2.42 to ≥6.46 in 0.40 mmol ² /L ² increments (a priori) [nd]	
		nd				
Terntori, 2008 ⁸⁷ DOPPS I, DOPPS II, DOPPS III	25 588 17 mo Multicenter, International	nd ^a	<0.52 to >3.23 in 0.16 mmol/L increments	<1.90 to >2.99 in 0.12 mmol/L increments	—	
		-All-cause -Cardiovascular				
Young, 2005 ⁸⁸ DOPPS	17 236 nd France, Germany, Italy, Japan, Spain, UK, USA	Standardized questionnaires of medical records ^d	<0.81 to >2.26 in 0.16 mmol/L increments	<1.95 to ≥2.84 in 0.10-0.15 mmol/L increments [corrected]	<3.23 to >5.65 in 0.40 mmol ² /L ² increments [unadjusted]	
		-All-cause -Cardiovascular				
Ganesh, 2001 ⁸⁹ CMAS & DMMS Waves 1, 3, 4	12 833 24 mo USA	HCFA ^e	>2.10 vs. 0.77-2.10	—	0.81 mmol ² /L ² higher [nd]	
		-All-cause -Coronary artery disease -Other cardiac -Sudden death -Cerebrovascular -Infection -Other -Unknown -Missing				
Block, 1998 ⁹⁰ CMAS & DMMS Wave 1	6407 24 mo USA	nd ^a	Quintiles (0.36-1.45, 1.42-1.78, 1.81-2.10, 2.13-2.52, 2.55-5.46)	Quintiles (0.92-2.15, 2.17-2.27, 2.30-2.37, 2.40-2.52, 2.54-4.37) [uncorrected]	Quintiles (1.13-3.39, 3.47-4.20, 4.28-4.48, 4.92-5.81, 5.89-10.65) [uncorrected]	
		nd				
Kimata, 2007 ⁹¹ J-DOPPS 1, 2	5041 Mean 19 mo Japan	nd ^a	Continuous	Continuous [corrected]	Continuous [corrected]	
		-All-cause -Cardiovascular				

Author, Year Database	N Follow-up Country	Mortality Ascertainment		Categorization or Comparison [Measurement technique]		
		Categorization	P (mmol/L)	Ca (mmol/L)	CaXP (mmol ² /L ²)	
CKD Stage 5D on HD/PD						
Noordzij, 2005 ⁹² NECOSAD	1629 Up to 90 mo ^b Netherlands	nd ^a	Less than, at, or greater than KDOQI target (1.13-1.78 mmol/L)	Less than, at, or greater than KDOQI target (2.10-2.37) mmol/L [corrected]	At or greater than KDOQI target (4.44 mmol ² /L ²) [corrected]	
CKD Stages 2-5						
Kestenbaum, 2005 ⁹³ VA CHIPS	6730 CKD 2-5 Median 25 mo USA	nd ^a	<0.81 to ≥1.61 in 0.16 mmol/L increments	—	—	
		nd				
Menon, 2005 ⁹⁴ MDRD	840 CKD 3-4 Median 124 mo USA	National Death Index ^f	Continuous	—	Continuous [nd]	
CKD Stages 2-5T						
Schaeffner, 2007 ⁹⁵ OeDTR	733 Median 73 mo Austria	nd ^a	Quintiles (≤0.84, 0.85-0.96, 0.97-1.08, 1.09-1.22, ≥1.23)	Quintiles (≤2.25, 2.26-2.32, 2.33-2.40, 2.41-2.49, ≥2.50)	Quintiles (≤2.00, 2.00-2.29, 2.29-2.57, 2.57-2.89, ≥2.90)	
Egbuna, 2007 ⁹⁶ SMH	303 64 mo USA	nd ^a	≤0.81 to >1.45 in 0.16 mmol/L increments at 3, 6, 12 mo post-transplant	≤2.12 to >2.74 in 0.12 mmol/L increments at 3, 6, 12 mo post-transplant	<2.02 to >3.63 in 0.40 mmol ² /L ² increments at 3, 6, 12 mo post-transplant	

CaXP, calcium-phosphorus product; CMAS, Case Mix Adequacy Study (US Renal Data System); DMMS, Dialysis Morbidity and Mortality Study (US Renal Data System); DOPPS, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study; HCFA, Health care Financing Administration ESRD Death Notification Form (HCFA-2746-US); HD, hemodialysis; J-DOPPS 1, 2, DOPPS conducted in Japan Phase I and Phase II; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease Study; N, number of subjects; nd, not documented; NECOSAD, Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis; OeDTR, Austrian Dialysis and Transplant Registry; SMH, Strong Memorial Hospital solid organ transplant program; VA CHIPS, Veterans Affairs Consumer Information and Performance Sets data system.

Annotations:

- Case-mix-adjusted models included additional covariates: age, gender, race and ethnicity, diabetes mellitus, vintage, primary insurance, marriage status, and standardized mortality ratio of the dialysis clinic during entry quarter, continuous values of Kt/V, dialysate Ca concentration, and administered doses of each of vitamin D analogs within each calendar quarter. Case-mix and MICS-adjusted models included all of the above-mentioned covariates plus 11 indicators of nutritional status and inflammation, including the time-varying body mass index, averaged dose of rHuEPO in each calendar quarter, and the nine above-mentioned time-varying laboratory values.
- Unadjusted, case-mix-adjusted and multivariate-adjusted analyses were reported. For all analyses, case-mix adjustment refers to adjustment for age, gender, race or ethnicity, diabetes, and vintage. Multivariate adjustment refers to case mix plus body weight, URR, serum albumin, creatinine, predialysis BUN, bicarbonate, cholesterol, hemoglobin, ferritin, and aluminum. P models simultaneously adjusted for P + PTH, PTH models simultaneously adjusted for P - Ca.
- Models were adjusted for case mix, comorbidities, baseline hemoglobin, albumin, normalized protein catabolic rate, single-pool Kt/V, prior PTx, and the other mineral metabolism markers. To test the relationship between facilities' control of mineral metabolism markers and mortality, models were adjusted for the percentage of patients at a facility with values of other markers in each risk category for Ca, P, and PTH.
- Stratified by country and adjusted for dialysate Ca concentration, age, gender, race, duration of ESRD, hemoglobin, albumin, Kt/V, and the following comorbid conditions: coronary artery disease, congestive heart failure, other cardiac disease, HTN, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, DM, lung disease, cancer (excluding skin), HIV/AIDS, GI bleeding, neurologic disease, psychiatric disease, and recurrent cellulitis. P analysis adjusted for serum concentrations of Ca and PTH; Ca analysis adjusted for serum concentrations of P and PTH; CaXP analysis adjusted for serum concentrations of PTH; PTH analysis adjusted for serum concentrations of P and Ca.
- The main analyses were adjusted for patient age at study start, duration of ESRD, gender, race, cause of ESRD, and noncardiovascular comorbid conditions.
- Main analyses were adjusted for age at onset of ESRD, race, sex, active smoking, and the presence of diabetes, neoplasm, or AIDS.

Supplemental Table 24. Overview Table of selected studies demonstrating the risk relationships between hormonal parameters of PTH, vitamin D, and mortality in CKD Stages 3-5 and 5D

Author, Year Database	N Follow-up Country	Mortality Ascertainment		Categorization or Comparison [Measurement technique]		
		Categorization	PTH (pmol/L)	25 Vit D (nmol/L)	1, 25 Vit D (pmol/L)	
CKD Stage 5D on HD						
Kalantar-Zadeh, 2006 ⁸⁶ DaVita	58 349 24 mo USA	nd ^b	<10.6 to ≥74.2 in 10.6 pmol/L increments (a priori) [Nichols intact 1 st gen. IRMA]	—	—	
Block, 2004 ²⁴ Fresenius	40 538 12 to 18 mo USA	nd ^b	<15.9, 15.9-31.8, 31.8-63.6, >63.6 (a priori) [nd]	—	—	
Tentori, 2008 ⁸⁷ DOPPS I, DOPPS II, DOPPS III	25 588 17 mo Multicenter, International	nd ^c	<5.4 to >68.9 in 5.3 pmol/L increments	—	—	
Young, 2005 ⁸⁸ DOPPS	17 236 nd France, Germany, Italy, Japan, Spain, UK, USA	Standardized questionnaires of medical records ^d -All-cause -Cardiovascular -HCFAs ^e	Continuous [nd]	—	—	
Ganesh, 2001 ⁸⁹ CMAS & DMMS Waves 1, 3, 4	12 833 24 mo USA	-All-cause -Coronary artery disease -Other cardiac -Sudden death -Cerebrovascular -Infection -Other -Unknown -Missing	Quintiles (0-3.4, 3.5-9.5, 9.6-20.9, 21.0-52.5, 52.6-1004.5) [nd]	—	—	
Block, 1998 ⁹⁰ CMAS & DMMS Wave 1	6407 24 mo USA	nd ^b	Quintiles (0-3.5, 3.6-9.6, 9.8-21.9, 22.0-54.1, 54.2-1007.0) [nd] Continuous (log PTH) [nd]	—	—	
Kimata, 2007 ⁹¹ J-DOPPS 1, 2	5041 Mean 19 mo Japan	nd ^b	Continuous [intact]	—	—	
Wolf, 2007 ¹¹⁵ ArMORR	825 3 mo USA	nd ^b	—	<25, 25-75, >75 [nd]	<13, 16-34, >34 [nd]	
Wang, 2008 ¹¹⁶	230 36 mo China	nd ^b	—	Continuous	Continuous	
		-All-cause -Cardiovascular	—	≤45.7 or >45.7	—	

Author, Year Database	N Follow-up Country	Mortality Ascertainment		Categorization or Comparison [Measurement technique]		
		Categorization	PTH (pmol/L)	25 Vit D (nmol/L)	1, 25 Vit D (pmol/L)	
Inaguma, 2008 ¹¹⁷	226 Up to 72 mo Japan	nd ^b	—	—	<52 or ≥52	
CKD Stage 5D on HD/PD						
Noordzij, 2005 ⁹² NECOSAD	1629 Up to 90 mo ^k Netherlands	nd ^b	Less than, at, greater than KDOQI target (15.9-31.8) [intact]	—	—	
Melamed, 2007 ¹¹⁸ CHOICE	515 35 mo (median) USA	nd ^m	Total PTH: <15.9, 15.9-31.8, >31.8 1-84 PTH: <8.5, 8.5-17.0, >17.0 7-84 PTH: <7.4, 7.4-14.8, >14.8 1-84 PTH/7-84 PTH Ratio: <1.0, 1.0-1.3, >1.4	—	—	
Melamed, 2008 ¹¹⁹ NHANES III	743 104 mo (median) US	nd ^b	—	<44, 44-61, 61-80, >80 [Diasorin RIA kit]	—	

ArMORR, Accelerated Mortality on Renal Replacement; CHOICE, Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease; CMAS, Case Mix Adequacy Study (US Renal Data System); CKD, chronic kidney disease; DMMS, Dialysis Morbidity and Mortality Study (US Renal Data System); DOPPS, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study; HCFAs, Health Care Financing Administration ESRD Death Notification Form (HCFA-2746-U3); HD, hemodialysis; J-DOPPS 1, 2, DOPPS conducted in Japan Phase I and Phase II; IRMA, immunoradiometric assay; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; N, number of subjects; nd, not documented; NECOSAD, Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis; PD, peritoneal dialysis; PTH, parathyroid hormone; RIA, radioimmunoassay.

Annotations:

- Case-mix adjusted models included additional covariates: age, gender, race and ethnicity, diabetes mellitus, vintage, primary insurance, marriage status, and standardized mortality ratio of the dialysis clinic during entry quarter, continuous values of KtV, dialysate calcium concentration, and administered doses of each of vitamin D analogs within each calendar quarter. Case-mix and MICS adjusted models included all of the above-mentioned covariates plus 11 indicators of nutritional status and inflammation including the time-varying body mass index, averaged dose of rHuEPO in each calendar quarter, and the nine above-mentioned time-varying laboratory values.
- Unadjusted, case-mix adjusted and multivariate adjusted analyses were reported. For all analyses, case mix adjustment refers to adjustment for age, gender, race or ethnicity, diabetes, and vintage. Multivariable adjustment refers to case mix plus body weight, URR, serum albumin, creatinine, predialysis BUN, bicarbonate, cholesterol, hemoglobin, ferritin, and aluminum. Phosphorus models simultaneously adjusted for calcium + PTH, calcium models simultaneously adjusted for phosphorus + PTH, PTH models simultaneously adjusted for phosphorus + calcium.
- Models were adjusted for case-mix, comorbidities, baseline hemoglobin, albumin, normalized protein catabolic rate, single-pool KtV, prior PTx, and the other mineral metabolism markers. Vitamin D prescription was added as an additional covariate to the PTH models in sensitivity analysis. To test the relationship between facilities' control of mineral metabolism markers and mortality, models were adjusted for the percentage of patients at a facility with values of other markers in each risk category for calcium, phosphorus, and PTH.
- Stratified by country and adjusted for dialysate calcium concentration, age, gender, race, duration of ESRD, hemoglobin, albumin, KtV, and the following comorbid conditions: coronary artery disease, congestive heart failure, other cardiac disease, HTN, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, DM, lung disease, cancer (excluding skin), HIV/AIDS, GI bleeding, neurologic disease, psychiatric disease, and recurrent cellulitis. Phosphorus analysis adjusted for serum concentrations of calcium and PTH; calcium analysis adjusted for serum concentrations of phosphorus and PTH; CaXp analysis adjusted for serum concentrations of phosphorus and PTH; PTH analysis adjusted for serum concentrations of phosphorus and calcium.
- The main analyses were adjusted for patient age at study start, duration of ESRD, gender, race, cause of ESRD, and noncardiovascular comorbid conditions.
- Main analyses were adjusted for age at onset of ESRD, race, sex, active smoking, and the presence of diabetes, neoplasm, or AIDS.
- Cox survival models were adjusted for age, sex, duration of ESRD, single-pool KtV, serum albumin, hemoglobin, dialysate Ca concentration, and the following comorbid conditions present at study entry: coronary artery disease, congestive heart failure, other cardiac disease, HTN, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, DM, lung disease, cancer (excluding skin), HIV/AIDS, GI bleeding, neurologic disease, psychiatric disease, and recurrent cellulitis.
- The reference groups were subjects receiving therapy in the highest vitamin D groups (25D>30ng/mL; 1,25D >13pg/mL). Other covariates included age, sex, race, etiology of renal failure, standardized mortality rates, blood pressure, vascular access, albumin, creatinine, PTH, calcium phosphorus, hemoglobin, and a past medical history of coronary artery disease, stroke, malignancy, or congestive heart failure.
- Covariates adjusted in stepwise multivariable Cox regression models were age, sex, diabetes mellitus, coronary artery disease, duration of dialysis, residual GFR, biochemical [hemoglobin, LDL cholesterol, C-reactive protein, serum phosphorus] and nutritional [serum albumin, subjective global assessment], echocardiographic markers [left ventricular mass index and left ventricular volume index].
- Multivariate model for all-cause mortality was adjusted for age, diabetes, hemoglobin, albumin, BUN, estimated GFR, total cholesterol, use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker.
- Median 2.3 y (HD), 2.4 y (PD).

l. Adjustment for the possible confounding effects of age, Davies comorbidity score, primary kidney disease, SGA, albumin level, KtV/urea per week, and hemoglobin level. Supplementary adjustments for laboratory parameters related to mineral metabolism were made for phosphorus and iPTH in analyses on the effects of calcium. Similarly, we made additional adjustments for calcium and iPTH levels in analyses of phosphorus, for iPTH levels in analyses of CaXp product, and for calcium and phosphorus levels in analyses of iPTH.

m. Adjustment for the potential confounders: age, race, sex, baseline modality, smoking, diabetes mellitus, index of coexistent diseases, referral time, employment, IV calcitriol use, BMI, log C-reactive protein, albumin, hemoglobin, Ca and P.

n. Because serum 25(OH)D levels vary by season, all multivariate analyses were adjusted for season of examination. Inclusion in the final model was based on the variable of interest being associated with both 25(OH)D levels and mortality ($P < 0.20$) and on a priori determination of confounders of the association between 25(OH)D levels and mortality. Covariates included in the final model were age, sex, race, season, hypertension, history of CVD, diabetes mellitus, smoking, body mass index (BMI), high density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, the use of cholesterol-lowering medications, eGFR categories, serum albumin level, log urinary albumin to creatinine ratio, log C-reactive protein, physical activity level, vitamin D supplementation, and low SES.

Notiz zu Referenzen:

Melamed 2008 CHOICE in obiger Tabelle entspricht Referenz Melamed 2008b und Melamed 2008 NHANES III in obiger Tabelle entspricht Referenz Melamed 2008a im Literaturverzeichnis dieses Hintergrunddokuments.

Literaturverzeichnis Anlage Hintergrunddokument

1. Ando, Y.; Ito, S.; Uemura, O.; Kato, T.; Kimura, G.; Nakao, T. et al. CKD Clinical Practice Guidebook. The essence of treatment for CKD patients. *Clin Exp. Nephrol.* 2009; 13(3): 191-248.
2. Assimon, M.M.; Mousa, S.; Shaker, O.; Pai, A.B. The effect of sevelamer hydrochloride and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: a need for more research. *Consult Pharm.* 2010; 25(1): 41-54.
3. Blake, P.G.; Bargman, J.M.; Brimble, K.S.; Davison, S.N.; Hirsch, D.; McCormick, B.B. et al. Clinical Practice Guidelines and Recommendations on Peritoneal Dialysis Adequacy 2011. *Perit. Dial. Int* 2011; 31(2): 218-239.
4. Block, G.A.; Hulbert-Shearon, T.E.; Levin, N.W.; Port, F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4): 607-617.
5. Block, G.A.; Spiegel, D.M.; Ehrlich, J.; Mehta, R.; Lindbergh, J.; Dreisbach, A. et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005; 68(4): 1815-1824.
6. Block, G.A.; Klassen, P.S.; Lazarus, J.M.; Ofsthun, N.; Lowrie, E.G.; Chertow, G.M. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc. Nephrol.* 2004; 15(8): 2208-2218.
7. Block, G.A.; Raggi, P.; Bellasi, A.; Kooienga, L.; Spiegel, D.M. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 71(5): 438-441.
8. Block, G.A. Therapeutic interventions for chronic kidney disease-mineral and bone disorders: focus on mortality. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011; 20(4): 376-381.
9. Brunner-Ziegler, S.; Froschl, B.; Hiebinger, C.; Zsifkovits, J. Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis. *Ann. Nutr. Metab* 2011; 58(4): 315-319.
10. Cannata-Andia, J.B.; Fernandez-Martin, J.L.; Locatelli, F.; London, G.; Gorriz, J.L.; Floege, J. et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int.* 2013.
11. Covic, A.; Kothawala, P.; Bernal, M.; Robbins, S.; Chalian, A.; Goldsmith, D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24(5): 1506-1523.
12. Desai, A.A.; Nissenson, A.; Chertow, G.M.; Farid, M.; Singh, I.; Van Oijen, M.G. et al. The relationship between laboratory-based outcome measures and mortality in end-stage renal disease: a systematic review. *Hemodial. Int.* 2009; 13(3): 347-359.
13. DH Renal NSF Team and Marie Curie Palliative Care Institute. Guidelines for LCP Drug Prescribing in Advanced Chronic Kidney Disease [online] 06.2008. URL: <http://www.liv.ac.uk/media/livacuk/mcpcil/migrated-files/liverpool-care->

pathway/pdfs/National,LCP,Renal,symptom,control,guidelines,(June,2008),(p. pdf, 2008.
[Aufgerufen am 14.03.2013]

14. Dhingra, R.; Sullivan, L.M.; Fox, C.S.; Wang, T.J.; D'Agostino, R.B., Sr.; Gaziano, J.M. et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern. Med* 2007; 167(9): 879-885.
15. Di Iorio B.; Bellasi, A.; Russo, D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc. Nephrol.* 2012; 7(3): 487-493.
16. Di Marco, G.S.; Konig, M.; Stock, C.; Wiesinger, A.; Hillebrand, U.; Reiermann, S. et al. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. *Kidney Int.* 2013; 83(2): 213-222.
17. DIMDI. ICD-10-GM Version 2013: ICD-10 Code E83.3. URL: [http://www. dimdi. de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/block-e70-e90. htm](http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/block-e70-e90.htm) [Aufgerufen am 17. 07. 2013], 2013.
18. Egbuna, O.I.; Taylor, J.G.; Bushinsky, D.A.; Zand, M.S. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant.* 2007; 21(4): 558-566.
19. Eknoyan, G.; Levin, A.; Levin, N.W. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2003; 42, Supplement 3(0): 1-201.
20. Fresenius Medical Care Nephrologica. Fachinformation OsvaRen (Stand 02/2011). URL: [http://www. fachinfo. de](http://www.fachinfo.de), 2011. [Aufgerufen am 22.03.2013]
21. Ganesh, S.K.; Stack, A.G.; Levin, N.W.; Hulbert-Shearon, T.; Port, F.K. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc. Nephrol.* 2001; 12(10): 2131-2138.
22. Giachelli, C.M. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int.* 2009; 75(9): 890-897.
23. Grandi, N.C.; Brenner, H.; Hahmann, H.; Wusten, B.; Marz, W.; Rothenbacher, D. et al. Calcium, phosphate and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality in a population with stable coronary heart disease. *Heart* 2012; 98(12): 926-933.
24. Hawley, C.; Elder, G. The CARl guidelines. Biochemical targets. *Nephrology.* (Carlton) 2006; 11 Suppl 1 S198-S216.
25. Inaguma, D.; Nagaya, H.; Hara, K.; Tatematsu, M.; Shinjo, H.; Suzuki, S. et al. Relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D and mortality in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Clin Exp. Nephrol.* 2008; 12(2): 126-131.
26. Isakova, T.; Gutierrez, O.M.; Chang, Y.; Shah, A.; Tamez, H.; Smith, K. et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc. Nephrol.* 2009; 20(2): 388-396.
27. Jahnen-Dechent, W.; Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J*, 2012. 5[Suppl 1], i3-i14.
28. Japanese Society for Dialysis Therapy. 2009 Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines for peritoneal dialysis. *Ther Apher. Dial.* 2010; 14(6): 489-504.
29. Japanese Society of Nephrology. Evidence-based practice guideline for the treatment of CKD. *Clin Exp. Nephrol.* 2009; 13(6): 537-566.
30. Jean, G.; Lataillade, D.; Genet, L.; Legrand, E.; Kuentz, F.; Moreau-Gaudry, X. et al. Calcium carbonate, but not sevelamer, is associated with better outcomes in hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. *Hemodial. Int.* 2011; 15(4): 485-492.

31. K/DOQI. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease: Work Group Membership. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 46, Supplement 1 S1-S121.
32. Kalantar-Zadeh, K.; Kuwae, N.; Regidor, D.L.; Kovesdy, C.P.; Kilpatrick, R.D.; Shinaberger, C.S. et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006; 70(4): 771-780.
33. Kanbay, M.; Goldsmith, D.; Akcay, A.; Covic, A. Phosphate - the silent stealthy cardiorenal culprit in all stages of chronic kidney disease: a systematic review. *Blood Purif.* 2009; 27(2): 220-230.
34. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements (Official Journal of the International Society of Nephrology)* 2013; 3(1): 136-150.
35. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International (Official Journal of the International Society of Nephrology)* 2009 a; 76(Suppl 113): Sv-Svi.
36. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) - Supplemental Tables. URL: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD-MBD_SupplementaryTables.pdf [Zugriff am 18. 07. 2013], 2009 b. URL: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD-MBD_SupplementaryTables.pdf
37. Kestenbaum, B.; Belozeroff, V. Mineral metabolism disturbances in patients with chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2007; 37(8): 607-622.
38. Kestenbaum, B.; Sampson, J.N.; Rudser, K.D.; Patterson, D.J.; Seliger, S.L.; Young, B. et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc. Nephrol.* 2005; 16(2): 520-528.
39. Kimata, N.; Albert, J.M.; Akiba, T.; Yamazaki, S.; Kawaguchi, T.; Fukuhara, S. et al. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial. Int.* 2007; 11(3): 340-348.
40. Klarenbach, S.W.; Moist, L.M.; Foley, R.N.; Barrett, B.J.; Madore, F.; White, C.T. et al. Clinical practice guidelines for supplemental therapies and issues. *Kidney Int Suppl* 2008(110): S19-S24.
41. Kovesdy, C.P.; Kuchmak, O.; Lu, J.L.; Kalantar-Zadeh, K. Outcomes associated with serum calcium level in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin J Am Soc. Nephrol.* 2010; 5(3): 468-476.
42. Levey, A.S.; Schoolwerth, A.C.; Burrows, N.R.; Williams, D.E.; Stith, K.R.; McClellan, W. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(3): 522-535.
43. Lopes, A.A.; Tong, L.; Thumma, J.; Li, Y.; Fuller, D.S.; Morgenstern, H. et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis* 2012; 60(1): 90-101.
44. Madhan, K. The CARI guidelines. Quality of life. *Nephrology (Carlton.)* 2010; 15 Suppl 1 S32-S34.

45. Marzell B; Kaufmann P; Merello JI; Mora J; Crespo A; Arens H-J et al. Serum and dialysate magnesium levels in European haemodialysis patients. ERA-EDTA Congress, Prague, Czech Republic, 2011. Poster Presentation F470
46. Mason, M.A.; Shepler, B.M. Evaluation of morbidity and mortality data related to cardiovascular calcification from calcium-containing phosphate binder use in patients undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2010; 30(7): 741-748.
47. Massy, Z. A.; Drüeke, T. B. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival. *Clin Kidney J*, 2012. 5[Suppl 1], i52-i61.
48. Melamed, M.L.; Michos, E.D.; Post, W.; Astor, B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern. Med* 2008 a; 168(15): 1629-1637.
49. Melamed, M.L.; Eustace, J.A.; Plantinga, L.C.; Jaar, B.G.; Fink, N.E.; Parekh, R.S. et al. Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008 b; 23(5): 1650-1658.
50. Menon, V.; Greene, T.; Pereira, A.A.; Wang, X.; Beck, G.J.; Kusek, J.W. et al. Relationship of phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality in CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 46 455-463.
51. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH. Fachinformation BindRen 1g Filmtabletten (Stand 03/2013). URL: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 17. 07. 2013] 2013.
52. MQIC. Michigan Quality Improvement Consortium Guideline: Diagnosis and Management of Adults with Chronic Kidney Disease [online] 11.2010. URL: http://www.mqic.com/pdf/MQIC_2010_Diagnosis_and_Management_of_Adults_with_Chronic_Kidney_Disease_Guideline.pdf, 2010. [Aufgerufen am 14.03.2013]
53. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60(5): 850-886.
54. Navaneethan, S.D.; Palmer, S.C.; Craig, J.C.; Elder, G.J.; Strippoli, G.F. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(4): 619-637.
55. NCC-CC. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care [online] 09.2008. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42116/42116.pdf>, 2008. [Aufgerufen am 14.03.2013]
56. NICE. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease NICE Clinical Guideline 157: Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease [online] 03.2013. URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG157/Guidance>, 2013. [Aufgerufen am 21.03.2013]
57. NICE. Peritoneal dialysis NICE Clinical Guideline 125: Peritoneal dialysis in the treatment of stage 5 chronic kidney disease [online] 07.2011. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13524/55517/55517.pdf>, 2011. [Aufgerufen am 14.03.2013]
58. Noordzij, M.; Korevaar, J.C.; Dekker, F.W.; Boeschoten, E.W.; Bos, W.J.; Krediet, R.T. et al. Mineral metabolism and mortality in dialysis patients: a reassessment of the K/DOQI guideline. *Blood Purif.* 2008; 26(3): 231-237.
59. Noordzij, M.; Korevaar, J.C.; Boeschoten, E.W.; Dekker, F.W.; Bos, W.J.; Krediet, R.T. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5): 925-932.

60. Palmer, S.C.; Hayen, A.; Macaskill, P.; Pellegrini, F.; Craig, J.C.; Elder, G.J. et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(11): 1119-1127.
61. Pelletier, S.; Roth, H.; Bouchet, J.L.; Drueke, T.; Hannedouche, T.; London, G. et al. [Mineral and bone status in French maintenance hemodialysis patients: a comparison of June 2005 and June 2008]. *Nephrol. Ther.* 2010; 6(1): 11-20.
62. Rodriguez-Benot, A.; Martin-Malo, A.; Alvarez-Lara, M.A.; Rodriguez, M.; Aljama, P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(1): 68-77.
63. Schaeffner, E.S.; Fodinger, M.; Kramar, R.; Sunder-Plassmann, G.; Winkelmayr, W.C. Prognostic associations of serum calcium, phosphate and calcium phosphate concentration product with outcomes in kidney transplant recipients. *Transpl. Int.* 2007; 20(3): 247-255.
64. Schlieper, G.; Aretz, A.; Verberckmoes, S.C.; Kruger, T.; Behets, G.J.; Ghadimi, R. et al. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia. *J Am Soc. Nephrol.* 2010; 21(4): 689-696.
65. Shuto, E.; Taketani, Y.; Tanaka, R.; Harada, N.; Isshiki, M.; Sato, M. et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc. Nephrol.* 2009; 20(7): 1504-1512.
66. SIGN. Diagnosis and management of chronic kidney disease; national clinical guideline No 103 [online] 06.2008. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign103.pdf>, 2008. [Aufgerufen am 14.03.2013]
67. St Peter, W.L.; Liu, J.; Weinhandl, E.; Fan, Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(3): 445-454.
68. Stanley, M. The CARI guidelines. Peritoneal dialysis versus haemodialysis (adult). *Nephrology (Carlton.)* 2010; 15 Suppl 1 S24-S31.
69. Stevens, L.A.; Djurdjev, O.; Cardew, S.; Cameron, E.C.; Levin, A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc. Nephrol.* 2004; 15(3): 770-779.
70. Suki, W.N.; Zabaneh, R.; Cangiano, J.L.; Reed, J.; Fischer, D.; Garrett, L. et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72(9): 1130-1137.
71. Suki, W.N. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. *J Ren Nutr.* 2008; 18(1): 91-98.
72. Tattersall, J.; Martin-Malo, A.; Pedrini, L.; Basci, A.; Canaud, B.; Fouque, D. et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 Suppl 2 ii5-21.
73. Tentori, F.; Blayney, M.J.; Albert, J.M.; Gillespie, B.W.; Kerr, P.G.; Bommer, J. et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 519-530.
74. Tentori, F.; Hunt, W.C.; Rohrscheib, M.; Zhu, M.; Stidley, C.A.; Servilla, K. et al. Which targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? *J Am Soc. Nephrol.* 2007; 18(8): 2377-2384.

75. Tonelli, M.; Sacks, F.; Pfeffer, M.; Gao, Z.; Curhan, G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112(17): 2627-2633.
76. Tonelli, M.; Wiebe, N.; Culleton, B.; Lee, H.; Klarenbach, S.; Shrive, F. et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22(10): 2856-2866.
77. Torregrosa, J.V.; Bover, J.; Cannata, A.J.; Lorenzo, V.; de Francisco, A.L.; Martínez, I. et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia.* 2011; 31 Suppl 1 3-32.
78. UK Renal Association. Clinical Practice Guideline CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) [online] 12.2010. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/CKD-Mineral_and_Bone_Disorders_CKD-MBD_-_FINAL_VERSION_-_06_December_2010.sflb.ashx, 2010 a. [Aufgerufen am 14.03.2013]
79. UK Renal Association. Clinical Practice Guidelines Detection, Monitoring and Care of Patients with CKD [online] 02.2011. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Detection_Monitoring_and_Care_of_Patients_with_CKD_-_Final_Version_28_February_2011.sflb.ashx, 2011. [Aufgerufen am 14.03.2013]
80. UK Renal Association. Clinical Practice Guidelines Peritoneal Dialysis [online] 07.2010. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Peritoneal_Dialysis_FINAL_-_30_July_2010.sflb.ashx, 2010 b. [Aufgerufen am 14.03.2013]
81. UK Renal Association. RA Guidelines - Haemodialysis Final Draft [online] 12.2009. URL: http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/Haemodialysis_-_Current_version_-_01_December_2009_FINAL.sflb.ashx, 2009. [Aufgerufen am 14.03.2013]
82. Wald, R.; Sarnak, M.J.; Tighiouart, H.; Cheung, A.K.; Levey, A.S.; Eknoyan, G. et al. Disordered mineral metabolism in hemodialysis patients: an analysis of cumulative effects in the Hemodialysis (HEMO) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2008; 52 531-540.
83. Wang, A.Y.; Lam, C.W.; Sanderson, J.E.; Wang, M.; Chan, I.H.; Lui, S.F. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(6): 1631-1638.
84. Wilson, R.; Zhang, P.; Smyth, M.; Pratt, R. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr. Med Res Opin.* 2009; 25(12): 3021-3028.
85. Wolf, M.; Shah, A.; Gutierrez, O.; Ankers, E.; Monroy, M.; Tamez, H. et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72(8): 1004-1013.
86. Yang, X.; Fang, W.; Kothari, J.; Khandelwal, M.; Naimark, D.; Jassal, S.V. et al. Clinical outcomes of elderly patients undergoing chronic peritoneal dialysis: experiences from one center and a review of the literature. *Int. Urol. Nephrol.* 2007; 39(4): 1295-1302.
87. Yavuz, A.; Ersoy, F.F.; Passadakis, P.S.; Tam, P.; Evaggelos, D.M.; Katopodis, K.P. et al. Phosphorus control in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int. Suppl* 2008(108): S152-S158.
88. Young, E.W.; Albert, J.M.; Satayathum, S.; Goodkin, D.A.; Pisoni, R.L.; Akiba, T. et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 2005; 67(3): 1179-1187.

5.4 Stellungnahme des Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Datum	22. Juli 2013
Stellungnahme zu	Colestilan / BindRen®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Anwendbarkeit aluminiumhaltiger Phosphatbinder in Teilanwendungsgebiet AI ist Folgendes anzumerken:</p> <p>Die Festlegung der zVT von Colestilan durch den G-BA lautet wie folgt:</p> <p>"Der Gemeinsame Bundesausschuss hat für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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 Lanthancarboxylat" <p>Der pU führt hierzu im Nutzendossier aus, dass er aluminiumhaltige Phosphatbinder in Teilanwendungsgebiet AI als grundsätzlich für die Dauertherapie von Dialysepatienten kontraindiziert ansieht und belegt dies mit Aussagen anerkannter Arzneimittelbewerter (z.B. Arzneiverordnungsreport, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Becker-Brüser und Fricke) und anhand der vom G-BA zur Festlegung der zVT herangezogenen Quellen.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Nutzenbewertung beurteilt das IQWiG die vorgelegte Evidenz jedoch dergestalt, dass sich höchstens Hinweise, aber keine Belege dafür finden, dass aluminiumhaltige Phosphatbinder für die Dauertherapie von CKD 5D-Patienten grundsätzlich problematisch seien und kommt nach zusätzlicher Berücksichtigung der Fachinformationen abweichend vom pU zum Schluss, dass diese Wirkstoffklasse für die Dauertherapie geeignet ist.</p> <p>Ergänzend zu Aussagen aus den Fachinformationen sind zur vollständigen Abbildung des aktuellen Stands des medizinischen Wissens auch Leitlinien und wissenschaftliche Publikationen zu berücksichtigen, in denen Aussagen zu dieser Fragestellung enthalten sind (KDIGO 2009, K/DOQI 2003, Brunner-Ziegler 2009, Jamal 2009, Navaneethan Sankar 2011, Tonelli 2007, Tran 2009, Zhang 2010).</p>	
<p>In der Nutzenbewertung von Colestilan/ BindRen[®] wird von einem geringeren Nutzen gegenüber der zVT in Teilanwendungsgebiet All ausgegangen. Hierzu lässt sich die folgendes anmerken:</p> <p>Das IQWiG beschreibt im Nutzenbewertungsbericht den Zusatznutzen von Colestilan mit "Anhaltspunkt für einen größeren Schaden - Ausmaß nicht quantifizierbar" (S.27). Eine solche Definition des Ausmaßes des Zusatznutzens findet sich im § 5 Abs. 7 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA jedoch nicht.</p>	<p>Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung von Colestilan keine Änderung.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß § 5 Abs. 7 Nummern 1-5 kann ein neuer Wirkstoff zwar einen erheblichen, beträchtlichen, geringen oder nicht quantifizierbaren Zusatznutzen sowie keinen Zusatznutzen gegenüber der zVT besitzen, eine Übertragbarkeit dieser Ausmaßkategorien auf den in § 5 Abs. 7 Nummer 6 beschriebenen geringeren Nutzen ergibt sich jedoch aus der Verfo nicht.</p>	
<p>In der Nutzenbewertung von Colestilan/ BindRen[®] wird von einem geringeren Nutzen gegenüber der zVT in Teilanwendungsgebiet All ausgegangen. Hierzu lassen sich die folgenden zwei Punkte aus methodischer Sicht anmerken:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Wie bereits weiter oben beschrieben, leitet das IQWiG in der Nutzenbewertung von Colestilan aus den vorgelegten Daten zu Teilanwendungsgebiet All einen geringeren Nutzen gegenüber der zVT ab. Ausschlaggebend für diese Bewertung ist aus Sicht des IQWiG der höhere Anteil an Patienten unter Colestilan in Studie MCI-196-E07, bei denen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen wurde. Laut IQWiG ist das Ergebnis in der Studienpopulation signifikant, in der eigentlichen Zielpopulation (Patienten mit Kontraindikation für kalzium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder) gerade eben nicht. Aufgrund der Ergebnisse eines Interaktionstests und der Tatsache, dass sich die Ergebnisse der beiden Populationen nicht wesentlich unterscheiden, schließt das IQWiG	<p>Innerhalb der Gruppe der Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (Patientenpopulation b); aus Studie MCI-196-E07 extrahierte „Zielpopulation“) traten im Colestilan-Arm Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse numerisch häufiger auf, als im Sevelamer-Arm, jedoch nicht statistisch signifikant. Eine Herabstufung des Zusatznutzens auf einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der höheren Rate an Therapieabbrüchen im Colestilan-Arm erscheint auch wegen der durch das Studiendesign bedingten Unsicherheiten der Aussagekraft für diesen Endpunkt, insbesondere auch hinsichtlich der Sevelamer-Vorbehandlung, als nicht gerechtfertigt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulation auf die Zielpopulation. Dies würde jedoch zwingend voraussetzen, dass beide Populationen vollständig oder zumindest weitgehend vergleichbar sind, was sich jedoch anhand der vorgelegten Daten nicht sicher beurteilen lässt. Zudem ist ein solches Vorgehen für Nutzenaspekte in dieser Form bisher nicht bekannt und ist in anderen Bewertungsverfahren, in denen hinsichtlich positiver Aspekte im Rahmen der Zulassungsentscheidung ähnlich vorgegangen wurde, vom IQWiG kritisiert worden.</p> <p>2. Die im Vergleich zur zVT höheren Therapieabbruchraten in den Zulassungsstudien wurden bereits im Zulassungsverfahren von Colestilan sehr detailliert diskutiert (EPAR). Die Ergebnisse veranlassten die EMA, von Verzerrungen zu Gunsten der Vergleichstherapie auszugehen. Vorliegend prüft das IQWiG diese Daten, die schon der europäischen Zulassungsbehörde vorgelegt und von dieser bewertet wurden, erneut und kommt dabei zu einem von der EMA abweichenden Ergebnis.</p> <p>Über alle Studien mit Colestilan zusammengenommen stellt jedoch auch der EPAR (EPAR, Tabelle 24) keine wesentlich unterschiedlichen Therapieabbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse zwischen Colestilan und der Vergleichstherapie fest.</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es ist daher im Gegensatz zum IQWiG davon auszugehen, dass sich für Colestilan gegenüber der zVT für diesen Aspekt keine Nachteile ergeben.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme des vfa - Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2013
Stellungnahme zu	Colestilan/ BindRen®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 1. Juli 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Colestilan (BindRen®) von Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, veröffentlicht. Die Bewertung von Colestilan erfolgte im Vergleich zu calcium- oder aluminiumhaltigen Phosphatbindern sowie bei Kontraindikation zu Sevelamer oder Lanthankarbonat als zweckmäßiger Vergleichstherapien. Zusammenfassend kommt das IQWiG zum Ergebnis, dass Colestilan bei Patienten ohne Kontraindikationen für calcium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder keinen Zusatznutzen hat. Bei Patienten mit Kontraindikationen für calcium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Georg Schlieper, RWTH Universitätsklinikum Aachen, Aachen) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie 2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen.</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für zwei getrennte Teilanwendungsgebiete ausgehend von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Für die Subpopulation der Patienten ohne Kontraindikationen für calcium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder wurde seitens des IQWiG keine Studie in die Bewertung eingeschlossen, so dass der Zu-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>satznutzen als nicht belegt bewertet wurde. Für die andere Subpopulation der Patienten mit Kontraindikationen für calcium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder basiert die Nutzenbewertung auf einer offenen, multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studie (MCI-196-E07), in der Colestilan mit Sevelamerhydrochlorid verglichen wurde. Aus der gesamten Studienpopulation wurden rund 25 Prozent der Patienten (N=81) mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder in die Bewertung eingeschlossen. In der Betrachtung der Endpunkte verbleibt laut IQWiG lediglich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden (Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen) in einem nicht quantifizierbaren Ausmaß. In der Gesamtbewertung ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Colestilan im Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Aufgrund der deutlichen Reduktion der für die Bewertung relevanten Zielpopulation und daraus resultierenden geringen Fallzahl wurden vom IQWiG für alle Endpunkte zusätzlich zu den Ergebnissen der Zielpopulation auch die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation dargestellt. Bei fehlenden Anzeichen für Effektunterschiede wurde überprüft, inwiefern diese Ergebnisse für die Ableitung von Aussagen zur Zielpopulation herangezogen werden. Die grundsätzliche Ratio zu einer solchen Herangehensweise des IQWiG kann aufgrund der bisherigen Praxis zur Bildung</p>	<p>Innerhalb der Gruppe der Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (Patientenpopulation b); aus Studie MCI-196-E07 extrahierte „Zielpopulation“) traten im Colestilan-Arm Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse numerisch häufiger auf, als im Sevelamer-Arm, jedoch nicht statistisch signifikant. Eine Herabstufung des Zusatznutzens auf einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der höheren Rate an Therapieabbrüchen im Colestilan-Arm erscheint auch wegen der durch das Studiendesign bedingten Unsicherheiten der Aussagekraft für diesen Endpunkt, insbesondere auch hinsichtlich der Sevelamer-Vorbehandlung, als nicht gerechtfertigt.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Subgruppen nachvollzogen werden. Bisher fehlt es jedoch an einer erkennbaren Systematik für diese Vorgehensweise. In der vorliegenden Nutzenbewertung führt dies dazu, dass die für die gesamte Studienpopulation statistisch signifikanten Unterschiede bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Analogieschluss auf die Zielpopulation übertragen werden. Dies ist ein Vorgehen, das, wenn es von den Zulassungsbehörden für positive Effekte im Rahmen der Zulassung umgesetzt wird, auf Kritik seitens des IQWiG stößt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme Prof. Dr. med. Jürgen Bommer, Dialysezentrum Heidelberg

Datum	22. Juli 2013
Stellungnahme zu	Colestilan (BindRen)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Jürgen Bommer Dialysezentrum Heidelberg Bergheimerstr. 59/61 69115 Heidelberg T: +49 6221 97900 Fax: +49 6221 979039 Mail: juergen_bommer@t-online.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Bommer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Anwendbarkeit calciumhaltiger Phosphatbinder bei Patienten mit Hyperphosphatämie in CKD 5D:</p> <p>In der Nutzenbewertung von BindRen wurde die Vergleichstherapie für Patienten mit Hyperphosphatämie in CKD Stadium 5D folgendermaßen vom G-BA festgelegt (S. 4):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne Kontraindikationen für calcium- oder Aluminium-haltige Phosphatbinder: calcium- oder Aluminium-haltige Phosphatbinder einzeln oder in Kombination (Teil-anwendungsgebiet AI) • Patienten, bei denen calcium- und Aluminium-haltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hypercalcämie): Sevelamer oder Lanthancarbonat (Teil-anwendungsgebiet AII) <p>Der G-BA legt hierin fest, dass calcium- und aluminiumfreie Phosphatbinder nur dann Vergleichstherapie sind, wenn u.a. calciumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind. Das IQWiG benennt hier als Kontraindikationen insbesondere die Hypercalcämie und das Überschreiten des $Ca \times P$-Produktes.</p> <p>Grundsätzlich werden die meisten Fachinformationen im wesent-</p>	<p>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.</p> <p>Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versor-</p>

Stellungnehmer: Prof. Bommer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lichen zum Zeitpunkt der Einführung des Präparates erstellt, was Jahre zurückliegen kann, wie auch im Falle der alten Phosphatbinder. Somit entspricht die alleinige Berücksichtigung der Kontraindikationen, so wie sie in den Fachinformationen aufgeführt sind, nicht dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens zur Anwendung calciumbasierter Phosphatbinder. Eine der Kontraindikationen, die das IQWiG dementsprechend benennt, das Ca x P Produkt, sollte laut der internationalen Guideline KDIGO nicht mehr als Parameter herangezogen werden,¹ da der Wert vor allem von der Höhe des Serum P beeinflusst wird.</p> <p>Neuere Untersuchungen, die auf Calcium-Bilanzstudien basieren,² zeigen, dass die Serum-Calciumspiegel keine Aussage über die Calciumbilanz des Organismus zulassen. Bei abnehmender Nierenfunktion d.h. GFR nimmt die mittlere Ca Ausscheidung von ca 200 mg/d (CKD 1) auf <50 mg/d in CKD 5 und weniger bei anurischen Dialysepatienten ab.^{3,4} In der Regel werden ca 20-30% des Nahrungscalcium im Darm aufgenommen, bei zunehmender Niereninsuffizienz kann das Ca aber nicht ausreichend über die Nieren ausgeschieden werden. Die Calcium-Beladung bzw. -Bilanz des Organismus durch zu hohe Calciumzufuhr (insbesondere Calcium Tabl. oder Calcium haltigen Phosphatbindern) führt zu progredienten Calcifikationen,^{5,6} da das im Darm aufgenommene Ca im Organismus verbleibt und dort rasch abgelagert werden muß. So steigt bei niereninsuffizienten Patienten nach einer Testmahlzeit mit 1g Calcium das Serum Calcium in der den</p>	<p>gung (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.</p> <p>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 aluminium- oder kalzium(und magnesium)haltige Phosphatbinder, Sevelamer und Lanthan(III)-karbonat keine besonderen Vor- oder Nachteile hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.</p>

Stellungnehmer: Prof. Bommer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ersten 30 min. um ca. 0,3 mg/dl an und fällt schon nach 1 Stunde wieder auf den Ausgangswert.⁷ Wenn das größte und wichtigste natürliche Ca-Kompartiment im Knochen (umfasst ca 99% des Körpercalcium) abgesättigt ist oder der Knochenumsatz sehr niedrig ist (low bone turn over, ständig niedrige iPTH Konzentrationen i.S.) können keine weiteren Mengen Calcium dort gespeichert werden. Erhöhte Calcium-Beladungen führen dann zu extraossären Verkalkungen = Weichteilverkalkungen u.a in den Gefäßwänden bei unzureichender, bzw. fehlender renaler Ausscheidungsmöglichkeit, eine typische Komplikation bei Dialysepatienten. Dazu brauchen die Serum-Calcium-Konzentrationen nicht pathologisch erhöht zu sein. In den meisten Fällen traten derartige extraossäre Verkalkungen bei hoher Ca-Zufuhr (Beladung) auch bei Patienten mit nichts sagenden normalen Serum-Calcium-Konzentrationen auf.^{5,6} Für dialysepflichtige Patienten ist eine neutrale Calcium-Bilanz selbst bei einer reduzierten Calcium-Konzentration im Dialysat nicht zu erreichen.⁸⁻¹⁰</p> <p>Wie aus prospektiven Untersuchungen hervorgeht, wurde selbst bei normaler Nierenfunktion, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei einer über das Nahrungscalcium hinausgehenden Calcium-Supplementation berichtet.¹¹⁻¹³ In diesem Zusammenhang ist sicher auch zu sehen, dass die Gesellschaft für Ernährung eine tägliche Calcium-Zufuhr von bis zu 1000 mg bei Nierengesunden empfiehlt, eine Menge die i.d.R über die tägliche Nahrung schon erreicht wird.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Bommer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da Dialysepatienten 1. Ca nicht ausreichend über die Nieren ausscheiden können und 2. etwa die Hälfte der Hämodialysepatienten A: ständig niedrige iPTH Serum Konzentrationen haben,¹⁴ und B: 19-50 % der Patienten einen adynamischen Knochen haben,¹ ist es verständlich, dass die erhöhte Ca-Zufuhr infolge Ca-haltiger P-Binder zu einer überhöhten Ca-Zufuhr und -Bilanz und daraus resultierenden vermehrten extraossären Verkalkungen in Gefäßen aber auch an Herzklappen etc führen. Im Vergleich zu nicht Calcium-haltigen Phosphatbindern führte der Einsatz Calcium-haltiger Phosphatbinder in verschiedenen Studien zu einer signifikant verstärkten kardiovaskulären Calcifikation.^{5,6,15-18}</p> <p>Bis heute haben Untersuchungen bei Dialysepatienten nicht sicher belegt, dass diese vermehrten Coronarsklerosen die Mortalität der Patienten eindeutig erhöhen . Bei Nierengesunden sehen Kardiologen eine erhöhte Mortalität entsprechend dem Schweregrad der Coronarverkalkung wenn gleich der sichere Zusammenhang erst nach einer ca 6-jährigen Beobachtungsdauer eindeutig ist.¹⁹ Die meisten Studien über die Anwendung von Calcium-haltigen P-Bindern bei Dialysepatienten hatten eine Beobachtungsdauer von <18 Monaten.²⁰ In den beiden Studien, die 2 Jahre und länger liefen, fanden sich Hinweise, dass die Mortalität bei Anwendung von Calcium-haltigen P- Bindern höher war als bei Calcium-freien.^{6,21}</p> <p>Diese Erkenntnisse haben letztlich dazu geführt, dass sich die</p>	

Stellungnehmer: Prof. Bommer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beiden unter Nephrologen am stärksten anerkannten Leitlinien KDIGO und K/DOQI dafür aussprechen, den Einsatz Calciumhaltiger Phosphatbinder bei CKD 5D Patienten restriktiv zu handhaben bzw zu vermeiden.^{1,22,23} Wie die Guidelines empfehlen, trifft die restriktive Handhabung von Calcium insbesondere dann zu, wenn ein dauerhaft niedriger Serum-PTH-Spiegel vorliegt oder bereits Anzeichen der oben genannten krankhaften Veränderungen (extraossäre Verkalkungen) beobachtet werden.¹ So schreitet die Calcifikation der Gefäßwände rascher fort bei den Patienten, die schon extraossäre Verkalkungen haben.⁵</p> <p>Neuere Untersuchungen belegen, dass Patienten selbst in prä-dialytischen Stadien der Niereninsuffizienz nicht mehr in der Lage sind, überschüssiges Calcium in dem erforderlichen Maße auszuscheiden und so eine Homeostase des Calciums zu gewährleisten.²⁴ Gegenüber Nierengesunden finden sich die extraossären Verkalkungen auch vermehrt bei Patienten in den Stadien CKD 3-4. Mittels spiral CT wurden Coronarverkalkungen bei 40²⁵ bzw 47%²⁶ der CKD 4-Patienten und 67-69 % der Patienten zu Beginn der Dialyse nachgewiesen. Bei Dialysepatienten hatten $\geq 83\%$ Gefäßverkalkungen.⁵</p> <p>Offensichtlich sind die Gefäße dialysepflichtiger Patienten für eine Kalzifizierung prädestiniert, da diese gegenüber prä-dialytischen Patienten oder Individuen mit normaler Nierenfunktion eine verstärkte Aufnahme von Calcium in die Gefäßwand aufweisen²⁷.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Bommer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Selbst bei normalem Serum-Calcium-Spiegel führte eine erhöhte Phosphatkonzentration im Serum zu einer Erhöhung des Risikos einer Koronararterien-Kalzifizierung, da bei Urämie und Hyperphosphatämie vasculäre Endothelzellen in Osteoblasten ähnliche Zellen umgewandelt werden. Diese bilden in der Muskularis der Gefäßwand eine Knochenmatrix die dann bei Anwesenheit von Calcium und Phosphat in Form von Hydroxyapatit verkalkt.²⁸</p> <p>Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass eine einfache Bestimmung des Serum-Calcium-Spiegels, wie die Fachinformationen der entsprechenden Phosphatbinder suggerieren, keine klinisch relevante Aussage über das Risiko einer Hypercalcämie zulässt.²⁹ Eine Therapieentscheidung zu Gunsten eines Calcium-freien Phosphatbinders sollte daher nicht alleinig vom Vorliegen einer Kontraindikation, wie sie in den Fachinformationen beschrieben sind, abhängen, sondern dass vielmehr hierzu auch die oben genannten Einschränkungen berücksichtigt werden müssten. Extrasosäre Kalzifikationen, laut den Guidelines ein Grund, der gegen eine Anwendung Calcium-basierter Phosphatbinder spricht finden sich laut Literatur bei der großen Mehrzahl ($\geq 80\%$) der Dialysepatienten. Hinzu kommen die anderen Kontraindikationen Low bone turnover oder persistierend niedriges iPTH. Somit darf lege artis nur ein sehr kleiner Prozentsatz der Dialysepatienten heute noch mit Calciumhaltigen Phosphatbindern behandelt werden.³⁰ Buschinsky einer der erfahrendste Kenner des Mineralstoffwech-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Bommer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sel schlußfolgerte jetzt: "We once harmed our patients with aluminum, let us not do that now with excess calcium." Wir haben unsere Patienten schon einmal mit Aluminium geschädigt, lasst uns dies jetzt nicht mit exzessivem Calcium wiederholen. ist.³¹</p>	
<p>Zur Anwendbarkeit Aluminium-haltiger Phosphatbinder bei Patienten mit Hyperphosphatämie in CKD 5D:</p> <p>In der Nutzenbewertung von BindRen erfolgt durch den G-BA eine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit CKD 5D, die für einen Teil dieser Patienten u.a. auch Aluminium-haltige Phosphatbinder mit einschließt.</p> <p>Heute ist es die Meinung der meisten Nephrologen, dass eine dauerhafte Therapie mit Aluminium-haltigen Phosphatbindern bei Dialysepatienten jedoch nicht dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens und ist auch nicht <i>lege artis</i>.</p> <p>Bei Aluminium handelt es sich um einen Phosphatbinder, der in der erforderlichen Langzeitbehandlung bei Dialysepatienten aufgrund seiner Akkumulation in Knochen, Zentralnervensystem, Nebenschilddrüse und weiteren Organen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie z.B. Aluminium-assoziierten Frakturen (Dialyseoosteomalacie) der Dialyse-Enzephalopathie oder verstärkter Änämie führen kann.^{1,22,23} Die Bedenken, die aufgrund der poten-</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Bommer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tiell toxischen Wirkung von Aluminium bestehen, waren im Weiteren auch der Auslöser für ähnliche Diskussionen während der Zulassung von Lanthan als Phosphatbinder.</p> <p>Das IQWiG führt auf S. 31 in der Nutzenbewertung von BindRen an, dass die vorliegende Evidenz nicht ausreichend ist, um von einer grundsätzlichen Kontraindikation Aluminium-haltiger Phosphatbinder bei Dialysepatienten zu sprechen. Hierbei bezieht sich das IQWiG vorwiegend auf die Fachinformationen verschiedener Aluminium-haltiger Phosphatbinder und die vom Hersteller vorgelegte Literatur.</p> <p>Das IQWiG führt zu den Fachinformationen aus, dass dort zwar aufgrund der potentiell toxischen Wirkung Aluminium-haltiger Phosphatbinder auf eine regelmäßige Kontrolle und einen dabei nicht zu überschreitenden Grenzwert hingewiesen wird, dass andererseits aus den Fachinformationen jedoch keine generelle Beschränkung der Behandlungsdauer hervorgeht. Dem ist entgegenzuhalten, dass Fachinformationen oft nicht den aktuellen Stand des medizinischen Wissens widerspiegeln. So empfehlen die Leitlinien K/DOQI und KDIGO einhellig, dass die Langzeitanwendung Aluminium-haltiger Phosphatbinder bei CKD 5D Patienten vermieden werden sollte, bzw. sie sollten höchstens für eine Akutbehandlung bei trotz Behandlung hyperphosphatämischen Patienten mit einer Dauer von nicht mehr als vier Wochen bzw. drei Monaten eingesetzt werden.^{1,22,23} Eine Langzeittherapie mit</p>	

Stellungnehmer: Prof. Bommer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aluminium-haltigen Phosphatbindern kann nicht empfohlen werden, wenn andere Therapieverfahren zur Verfügung stehen. Zu bedenken ist auch, dass eine der häufigsten Komplikationen einer chronischen Therapie mit Aluminium-haltigen P-Bindern die Aluminium-Osteopathie ist. Dieselbe ist nicht immer so banal zu beurteilen wie an manchen Stellen diskutiert, vielmehr sind dazu teilweise aufwendige und für den Patienten belastende Untersuchungen notwendig. Bei Aluminium-behandelten Patienten mit Risiko einer aluminium-related bone disease (ARBD) sind regelmäßige Kontrollen der Serum-Aluminium-Konzentration unerlässlich, um die Patienten mit dem Risiko einer Aluminium-Intoxikation aufzufinden. Um eine ARBD frühzeitig zu erkennen, ist ein Desferrioxamine (DFO)-Test in Kombination mit einer Serum-iPTH-Messung notwendig. Die definitive Diagnose einer ARBD erfolgt aber erst durch die histologische Untersuchung einer Knochenbiopsie, was für die Patienten belastend ist.^{32,33}</p> <p>Die Literatur der letzten 3 Jahrzehnte und auch die interbationalen wie auch europäischen Guidelines stimmen nicht mit der Ansicht des G-BA/IQWiG dahingehend überein, dass die Behandlung mit Aluminium-haltigen Phosphatbindern eine Therapiealternative für die Dauertherapie von Dialysepatienten darstellt. Vielmehr ist die Lehrmeinung heute, dass die Behandlung mit Aluminium – insbesondere auch in Anbetracht der Verfügbarkeit verschiedener Therapiealternativen, die nicht die mit einer Aluminiumtherapie verbundenen Risiken bergen – vermieden werden</p>	

Stellungnehmer: Prof. Bommer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sollte oder höchstens für eine Kurzzeittherapie von nicht mehr als wenigen Wochen in Betracht gezogen werden sollte.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). In: *Kidney international Supplement*. 2009/08/01 ed; 2009:S1-130.
2. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney international* 2012;81:1116-22.
3. Hodgkinson A, Pyrah LN. The urinary excretion of calcium and inorganic phosphate in 344 patients with calcium stone of renal origin. *The British journal of surgery* 1958;46:10-8.
4. Craver L, Marco MP, Martinez I, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007;22:1171-6.
5. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney international* 2002;62:245-52.
6. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney international* 2005;68:1815-24.
7. Graziani G, Badalamenti S, Como G, et al. Calcium and phosphate plasma levels in dialysis patients after dietary Ca-P overload. Role of gastric acid secretion. *Nephron* 2002;91:474-9.
8. Gotch F. Calcium and phosphorus kinetics in hemodialysis therapy. *Contributions to nephrology* 2008;161:210-4.
9. Gotch FA, Kotanko P, Thijssen S, Levin NW. The KDIGO guideline for dialysate calcium will result in an increased incidence of calcium accumulation in hemodialysis patients. *Kidney international* 2010;78:343-50.
10. Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R, et al. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007;22:2032-7.
11. Reid IR, Bolland MJ. Calcium supplementation and vascular disease. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society* 2008;11:280-6.
12. Reid IR, Bolland MJ. Risk factors: Calcium supplements and cardiovascular risk. *Nature reviews Cardiology* 2012;9:497-8.
13. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Calcium. Neustadt a.d. Weinstraße: Neuer Umschau Buchverlag; 2013.
14. Wald R, Tentori F, Tighiouart H, Zager PG, Miskulin DC. Impact of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in a large dialysis network. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2007;49:257-66.

15. Floege J. Calcium-containing phosphate binders in dialysis patients with cardiovascular calcifications: should we CARE-2 avoid them? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008;23:3050-2.
16. Asmus HG, Braun J, Krause R, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005;20:1653-61.
17. Russo D, Miranda I, Ruocco C, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney international* 2007;72:1255-61.
18. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *The New England journal of medicine* 2000;342:1478-83.
19. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49:1860-70.
20. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *The New England journal of medicine* 2010;362:1312-24.
21. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney international* 2007;72:1130-7.
22. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*; 2003:S1-201.
23. Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010;25:3823-31.
24. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney international* 2013;83:959-66.
25. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004;44:1024-30.
26. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2006;21:707-14.
27. Shroff RC, McNair R, Skepper JN, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2010;21:103-12.
28. Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Circulation research* 2004;95:560-7.

29. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, et al. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* : JASN 2008;19:1592-8.
30. Bommer J, Ketteler M, Ritz E. Impact of oral calcium on mortality of dialysis patients--an underestimated risk? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012;27:2628-33.
31. Bushinsky DA. Clinical application of calcium modeling in patients with chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012;27:10-3.
32. D'Haese PC, Couttenye MM, De Broe ME. Diagnosis and treatment of aluminium bone disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1996;11 Suppl 3:74-9.
33. Crooks PW, Coburn JW. Management of bone disease in the dialysis patient. *Blood purification* 1985;3:27-41.

5.7 Stellungnahme Professor Dr. Ketteler und Professor Dr. Wanner.

Datum	17.07.2013
Stellungnahme zu	Colestilan (BindRen)
Stellungnahme von	<p><i>Prof. Dr. Markus Ketteler</i></p> <p>Medizinische Klinik III: Nephrologie Klinikum Coburg GmbH Ketschendorfer Str. 33 96450 Coburg Tel.: 09561-249611 Fax: 09561-249612 e-mail: markus.ketteler@klinikum-coburg.de</p> <p>und</p> <p><i>Prof. Dr. C. Wanner</i></p> <p>Medizinische Klinik und Poliklinik I der Universität Schwerpunkt Nephrologie Oberdürrbacherstr. 6 97080 Würzburg Tel.: 0931/201-39030 Fax: 0931/201-639300 email: wanner_c@medizin.uni-wuerzburg.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ketteler / Wanner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Anwendbarkeit calciumhaltiger Phosphatbinder bei Patienten mit Hyperphosphatämie in CKD 5D:</p> <p>In der Nutzenbewertung von BindRen wurde die Vergleichstherapie für Patienten mit Hyperphosphatämie in CKD Stadium 5D folgendermaßen vom G-BA festgelegt (S. 4):</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten ohne Kontraindikationen für calcium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder: calcium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder einzeln oder in Kombination (Teilanwendungsgebiet AI)• Patienten, bei denen calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hypercalcämie): Sevelamer oder Lanthancarbonat (Teilanwendungsgebiet AII) <p>Der G-BA legt hierin fest, dass calcium- und aluminiumfreie Phosphatbinder nur dann Vergleichstherapie sind, wenn u.a. calciumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind. Das IQWiG benennt hier als Kontraindikationen insbesondere die Hypercalcämie und das Überschreiten des Ca x P-Produktes.</p> <p>Aus unserer Sicht entspricht die alleinige Berücksichtigung der Kontraindikationen, so wie sie in den Fachinformationen aufge-</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führt sind, jedoch nicht dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens zur Anwendung calciumbasierter Phosphatbinder.</p> <p>Wie aus prospektiven Untersuchungen selbst bei normaler Nierenfunktion hervorgeht, ist eine Calcium-Supplementation mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden (1-3). In diesem Zusammenhang ist sicher auch zu sehen, dass die Gesellschaft für Ernährung eine tägliche Calcium-Zufuhr von bis zu 1000 mg empfiehlt, eine Menge die in der Regel über die tägliche Nahrung schon erreicht wird. Bedeutsamer als die quantitative Calciumalimentation alleine ist dabei allerdings ohnehin der individuelle Vitamin D-Status.</p> <p>Nach derzeitigen Erkenntnissen führte ein höher dosierter Einsatz calciumhaltiger Phosphatbinder zu progressiven kardiovaskulären Kalzifikationen, insbesondere bei Dialysepatienten mit präexistenten Gefäßverkalkungen, und erhöht somit das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (4-9). In der randomisierten, Placebo-kontrollierten RIND-Studie zeigte eine präspezifizierte post-hoc Analyse einen Überlebensvorteil für Patienten im Sevelamer-Arm und zu Ungunsten der Patienten unter Behandlung mit calciumhaltigen Phosphatbindern (5, 6).</p> <p>Gleichzeitig fördert die zusätzliche Calciumzufuhr die Ausbildung der adynamen Knochenkrankheit, vermutlich durch eine überschießende Absenkung des Serum-Parathormons (10, 11). Ein „toter Knochen“ ist nicht mehr in der Lage, überschüssiges Calci-</p>	<p>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.</p> <p>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 aluminium- oder kalzium(und magnesium)haltige Phosphatbinder, Sevelamer und Lanthan(III)-karbonat keine besonderen Vor- oder Nachteile hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.</p>

Stellungnehmer: Ketteler / Wanner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um und Phosphat aufzunehmen und zu puffern, was zu einer Übersättigung des extrazellulären Calcium- und Phosphatpools führt und damit Weichteilverkalkungen begünstigt. In epidemiologischen Querschnittsstudien wird regelhaft beobachtet, dass der Bereich der übersupprimierten PTH-Werte mit dem bei weitem höchsten Mortalitätsrisiko bei Dialysepatienten assoziiert ist (12). Diese Erkenntnisse haben letztlich dazu geführt, dass sich die auch von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) anerkannte Leitlinie der globalen und unabhängigen KDIGO Initiative dafür ausspricht, den Einsatz calciumhaltiger Phosphatbinder bei CKD 5D Patienten <u>einzu-schränken</u>, falls bereits Gefäßverkalkungen bestehen oder der Knochenumsatz objektiv erniedrigt ist, und selbstverständlich bei Hypercalcämie ((10); AWMF Bewertung beantragt und noch ausstehend). Es sei explizit aber auch darauf hingewiesen, dass die KDIGO Leitlinien keine generelle „Kontraindikation“ gegenüber calciumhaltigen Phosphatbindern formulieren, sondern selbst bei diesen Risikoszenarien, aufgrund der Datenlage, in erster Linie eine Dosis-einschränkung empfehlen. Für die klinische Praxis ist somit aus Kosten-Nutzen-Erwägungen geboten, rationale Kombinationstherapien mit moderat dosiertem Calciumanteil anzustreben, für die aber eine hohe Flexibilität hinsichtlich der verfügbaren calciumfreien Phosphatbinder erforderlich ist. Diese klinische Praxis der Kombinationstherapie wird heute von der Mehrheit der Nephrologen umgesetzt.</p>	

Stellungnehmer: Ketteler / Wanner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neuere Untersuchungen, die auf Calcium-Bilanzstudien basieren (13), zeigen, dass Serum-Calciumspiegel keine Aussage über die Calciumbilanz des Organismus zulassen. Ferner belegen diese Untersuchungen, dass Patienten selbst in prädialytischen Stadien der Niereninsuffizienz (GFR 15-45 ml/min.) nicht mehr in der Lage sind, überschüssiges Calcium in dem erforderlichen Maße auszuscheiden und so eine Homöostase des Calciums zu gewährleisten (14). In dieser prospektiven Studie von Hill et al, welche unter State-of-the-Art Bedingungen auf einer geschlossenen Stoffwechselstation durchgeführt wurde, erhielten die teilnehmenden Patienten eine tägliche diätetische Zufuhr von 1.000 mg Calcium und 1.500 mg Phosphat. In der zweiten Woche wurde pro Mahlzeit 500 mg Calciumcarbonat hinzugegeben, welches erstaunlicherweise keinen nachhaltigen Einfluss auf die Phosphatbilanz in diesen Stadien der Niereninsuffizienz hatte, aber zu einer hoch positiven Calciumbilanz führte. Selbst bei niedrig-normalem Serum-Calcium kann durchaus eine positive Bilanz vorliegen.</p> <p>Für dialysepflichtige Patienten ist selbst bei einer reduzierten Calcium-Konzentration im Dialysat eine neutrale Calcium-Bilanz kaum zu erreichen (15-17). Offensichtlich sind die Gefäße dialysepflichtiger Patienten für eine Kalzifizierung prädestiniert, da diese gegenüber prädialytischer Patienten oder Individuen mit normaler Nierenfunktion eine verstärkte Aufnahme von Calcium in</p>	

Stellungnehmer: Ketteler / Wanner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Gefäßwand aufweisen (8). Komplizierend kommt hier die Therapie mit aktiven Vitamin D-Analoga (Indikation: sekundärer Hyperparathyreoidismus) hinzu, deren höher dosierter Einsatz mitunter eine nicht mehr berechenbare Calciumüberladung des Organismus zur Folge haben kann (die sich hier mitunter in sichtbaren Anstiegen des Serum-Calciums manifestiert).</p> <p>Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass eine einfache Bestimmung des Serum-Calciumspiegels, wie die Fachinformationen der entsprechenden Phosphatbinder suggerieren, keine klinisch relevante Aussage über das Risiko einer „Hypercalcämie“ zulässt ("Moreover, both noncorrected and albumin-corrected tCa concentrations poorly predict hypo- or hypercalcemia in patients with CKD.") (18). Wir sind der Auffassung, dass die Therapieentscheidung zu Gunsten eines calciumfreien Phosphatbinders nicht alleinig vom Vorliegen einer Kontraindikation, wie sie in den Fachinformationen beschrieben sind, abhängen sollte, sondern dass vielmehr hierzu auch die oben genannten Einschränkungen, vor allem die der präexistenten Gefäßverkalkung, berücksichtigt werden müssten. Unserer Erfahrung nach bedeutet dies, dass für einen Großteil der Patienten mit CKD 5D mindestens ein Grund vorliegt, der gegen eine Anwendung calciumbasierter Phosphatbinder spricht ("We once harmed our patients with aluminum, let us not do that now with excess calcium." (19)).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Anwendbarkeit aluminiumhaltiger Phosphatbinder bei Patienten mit Hyperphosphatämie in CKD 5D:</p> <p>In der Nutzenbewertung von BindRen erfolgt durch den G-BA eine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit CKD 5D, die für einen Teil dieser Patienten u.a. auch aluminiumhaltige Phosphatbinder mit einschließt.</p> <p>Unserer Ansicht nach entspricht die dauerhafte Therapie mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern bei Dialysepatienten jedoch nicht dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens und ist auch nicht <i>lege artis</i>.</p> <p>Bei Aluminium handelt es sich um einen Phosphatbinder, der in der erforderlichen Langzeitbehandlung bei Dialysepatienten aufgrund seiner Akkumulation in Knochen, Zentralnervensystem, Nebenschilddrüse und weiteren Organen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie z.B. der Dialyse-Enzephalopathie oder aluminium-assoziierten Frakturen (Dialyseoosteomalazie) führen kann (10, 20). Die Bedenken, die aufgrund der potentiell toxischen Wirkung von Aluminium bestehen, waren im Weiteren auch der Auslöser für ähnliche Diskussionen während der Zulassung von Lanthan als Phosphatbinder.</p> <p>Das IQWiG führt auf S. 31 in der Nutzenbewertung von BindRen an, dass die vorliegende Evidenz nicht ausreichend ist, um von einer grundsätzlichen Kontraindikation aluminiumhaltiger Phos-</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Ketteler / Wanner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>phatbinder bei Dialysepatienten zu sprechen. Hierbei bezieht sich das IQWiG vorwiegend auf die Fachinformationen verschiedener aluminiumhaltiger Phosphatbinder und die vom Hersteller vorgelegte Literatur.</p> <p>Das IQWiG führt zu den Fachinformationen aus, dass dort zwar aufgrund der potentiell toxischen Wirkung aluminiumhaltiger Phosphatbinder auf eine regelmäßige Kontrolle und einen dabei nicht zu überschreitenden Grenzwert hingewiesen wird, dass andererseits aus den Fachinformationen jedoch keine generelle Beschränkung der Behandlungsdauer hervorgeht.</p> <p>An dieser Stelle muss auf die Probleme der Analytik der Aluminium-Labordiagnostik eingegangen werden. Zum einen können nur bestimmte, aluminiumfreie Laborröhrchen zu diesem Zweck eingesetzt werden, da es ansonsten auf dem Transport zu einer verfälschenden Freisetzung von Aluminium aus dem Material kommen kann. Zum anderen müssen die Patienten jeweils mit einem Chelator (Desferroxamin) intravenös vorbehandelt werden, damit zuverlässige Spiegel messbar sind, welche die Aluminiumakkumulation im Organismus reflektieren. Wird diese Chelatorgabe vergessen, oder findet sie nicht standardisiert statt, wird die Aluminiumakkumulation unterschätzt. Schließlich muss die Frage gestellt werden, ob ein Stoff wie Aluminium, unter dessen Zufuhr bioptisch und autoptisch Osteopathien und Enzephalopathien nachgewiesen worden sind, heutzutage überhaupt noch für eine</p>	

Stellungnehmer: Ketteler / Wanner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassung in der erteilten Indikation in Erwägung gezogen würde. Ebenso erscheint der Einsatz von Aluminium als Vergleichstherapie in einer klinischen Studie ethisch zweifelhaft und würde von uns auch definitiv nicht mehr befürwortet oder durchgeführt werden.</p> <p>Den IQWiG-Ausführungen ist somit entgegenzuhalten, dass Fachinformationen oft nicht den aktuellen Stand des medizinischen Wissens widerspiegeln. So empfehlen die Leitlinien K/DOQI und KDIGO einhellig, dass die Langzeitanwendung aluminiumhaltiger Phosphatbinder bei CKD 5D Patienten vermieden werden sollte, bzw. sie sollten höchstens für eine Akutbehandlung bei trotz Behandlung hyperphosphatämischer Patienten mit einer Dauer von nicht mehr als vier Wochen bzw. drei Monaten eingesetzt werden (10, 20, 21). Widerstreitende Quellen, die eine Langzeittherapie mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern propagieren, sind uns als praktizierende Nephrologen nicht bekannt, und ein solches Vorgehen entspricht zudem auch nicht unserem Vorgehen in der täglichen medizinischen Praxis.</p> <p>Aus medizinischer Sicht können wir daher die Ansicht des G-BA/IQWiG nicht teilen, dass die Behandlung mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern eine Therapiealternative für die Dauertherapie von Dialysepatienten darstellt. Vielmehr sind wir der Meinung, dass die Behandlung mit Aluminium – insbesondere auch in Anbetracht der Verfügbarkeit verschiedener Therapiealternati-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ven, die nicht die mit einer Aluminiumtherapie verbundenen Risiken bergen – vermieden werden sollte oder höchstens für eine Kurzzeittherapie von nicht mehr als vier Wochen in Betracht gezogen werden sollte.</p>	
<p>Zur Validierung von Serum-Phosphat und Serum-Calcium Spiegeln als Surrogatendpunkte für Mortalität:</p> <p>Das IQWiG bemängelt das Fehlen von „formalen Validierungsstudien“ zu den Surrogatendpunkten Serum-Calcium und Serum-Phosphat. Wie oben ausgeführt handelt es sich bei den Serum-Calciumwerten um einen ungeeigneten Parameter zur Erfassung der Calciumbilanz, nur letztere bzw. die quantitative Calciumzufuhr sind hier aussagekräftig. Das Serum-Calcium wird zu unmittelbar durch Eiweißbindung, pH-Veränderungen etc. reguliert um als stabil repräsentativ für die Calciumbalance herangezogen werden zu können. Beispielsweise führt ein inadäquat hohes Dialysatcalcium in der Tat am Ende der Dialyse zu erhöhten Calciumwerten, diese Aberration wird aber 2 h nach Dialyseende unsichtbar.</p> <p>Dahingegen entspricht die Hyperphosphatämie gemäß multipler epidemiologischer Studien praktisch ausnahmslos einem der stärksten Risikoprädiktoren für das Überleben von Dialysepatienten (ein anderer vergleichbar potenter Risikoprädiktor ist das phosphatinduzierte Hormon FGF23) (12, 22-24). Etwa 12% der Todesfälle im Hämodialysekollektiv werden auf das Vorliegen von</p>	<p>Bei dem Endpunkt „Serum-Phosphatspiegel“, handelt es sich um einen durch laboruntersuchungen ermittelten, asymptomatischen Befund, der nicht per se patientenrelevant ist. Daher ist dieser Endpunkt zum Nachweis eines Zusatznutzens primär nicht geeignet.</p> <p>Die Aussagekraft des Endpunktes „Serum-Phosphatspiegel“ hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist im Dossier (vom pharmazeutischen Unternehmer) darzulegen. Es ist darzulegen, zu welchem/n patientenrelevanten Endpunkt/en – wie Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verlängerung des Überlebens, Verringerung der Nebenwirkungen und/oder Verbesserung der Lebensqualität – der Endpunkt Aussagen zulässt. Die Validität ist entsprechend zu belegen. Zur Verwendung von Surrogatendpunkten sei auf die Vorgaben in Kapitel 5 Anlage II Modul 4 Abschnitt 4.5.4 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Ketteler / Wanner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhöhtem Serumphosphat zurückgeführt. Mittlerweile erstreckt sich die Datenlage zu diesem Kontext auch auf Prädialysepatienten und sogar (schon bei hochnormalen Serum-Phosphatwerten) auf die Normalbevölkerung (25-28). Diese Assoziationen, auch untersucht in deutschen Populationen (28) werden untermauert durch eine außerordentlich hohe biologische Plausibilität, dass Phosphat unmittelbar gefäßschädigend wirkt. In Gegenwart von hohen extrazellulären Phosphatwerten wird Phosphat aktiv in glatte Gefäßmuskelzellen aufgenommen und wandelt diese phänotypisch in Osteoblasten-ähnliche Zellen um (sog. osteogene Transdifferenzierung) (29). Dieser Prozess führt zur knochenidentischen Kalzifikation betroffener Gefäßabschnitte und konnte bei dialysepflichtigen Erwachsenen und Kindern mehrfach bioptisch an entsprechenden Arterien nachgewiesen werden (8, 30, 31). Dazu besitzt Phosphat offenbar auch noch eine unmittelbar endotheltoxische Wirkung (32, 33).</p> <p>Aufgrund dieser Datenlage werden prospektive, Placebo-kontrollierte Endpunktstudien, welche eine permanente, unbehandelte Hyperphosphatämie bei Dialysepatienten im Kontrollarm vorsehen, in der gesamten nephrologischen Fachwelt als ethisch nicht vertretbar betrachtet. Daher hatten drei prospektive Studien den Versuch unternommen, Mortalitätsunterschiede zwischen calciumhaltigen und calciumfreien Phosphatbindern zu untersuchen (5, 6, 34, 35). Sevelamer stellte hier jeweils den calcium-</p>	

Stellungnehmer: Ketteler / Wanner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>freien Binder dar. Die DCOR-Studie fand dabei bezüglich des primären Endpunkts Gesamtmortalität der gesamten Kohorte keinen signifikanten Unterschied, allerdings in der Subgruppe der über 65-jährigen (in der die Majorität der Ereignisse stattfand) zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil. Diese Studie war generell mit 2.000 Patienten jedoch unterpowerd und zu kurz angelegt. In der RIND-Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil unter dem calciumfreien Phosphatbinder bei inzidenten Dialysepatienten, allerdings hier in einer präspezifizierten post-hoc-Analyse. Schließlich zeigten sich in einer italienischen Untersuchung positive Ergebnisse hinsichtlich Mortalität und kardiovaskulären Ereignissen zugunsten des calciumfreien Binders Sevelamer bei Patienten in Prädialysestadien. Sehr aktuell (19. Juli 2013) publizieren Jamal et al in Lancet ein systematisches Review und Meta-Analyse zum Effekt von Calcium-basierten gegenüber Nicht-Calcium-basierten Phosphatbindern hinsichtlich Mortalität bei chronisch Nierenkranken. Die Meta-Analyse, basierend auf 11 randomisierten Studien mit 4622 Patienten, kommt zum Schluss dass Nicht-Calcium-basierte Phosphatbinder mit einer um 22% (RR 0,78; 95% CI 0,61-0,98) geringeren Mortalität assoziiert sind im Vergleich zu Calcium-haltigen Phosphatbindern (36). Die Arbeit wird durch ein Editorial spanischer Autoren begleitet, die diese Erkenntnis würdigen (37).</p> <p>Daten von drei prospektiven Beobachtungsstudien belegen mitt-</p>	

Stellungnehmer: Ketteler / Wanner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lerweile aber auch, dass Patienten unter Phosphatbinderbehandlung gegenüber Patienten ohne Phosphatbinderbehandlung einen Überlebensvorteil zu besitzen scheinen: So zeigten zum Beispiel die mit Phosphatbindern behandelten Dialysepatienten in der Studie von Lopes et al. (23.894 HD-Patienten) ein bis zu 25% reduziertes Todesfallrisiko gegenüber Patienten die keine PB erhalten haben (38). Isakova et al. wiesen in einer Studie (8.610 inzidente HD-Patienten) nach, dass Patienten eine signifikant geringere 1-Jahresgesamtmortalität aufwiesen, wenn diese innerhalb von 90 Tagen nach Beginn der Hämodialysebehandlung mit einer Phosphatbinder-Therapie begonnen hatten (39). Auch in der COSMOS Studie (6.321 HD-Patienten), konnte nachgewiesen werden, dass Patienten unter Phosphatbinder-Behandlung ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko hatten als Patienten ohne Phosphatbinder-Behandlung. Bemerkenswerterweise waren diese Ergebnisse überwiegend unabhängig von der absoluten Höhe der Phosphatwerte, und in der COSMOS-Studie am deutlichsten bei der Behandlung mit Phosphatbinder-Kombinationen ausgeprägt (40).</p> <p>Wir sind uns dennoch selbstverständlich bewusst, dass randomisierte klinische Studien den höchsten Grad an validen Erkenntnissen liefern, allerdings sind solche Studien nicht immer machbar. Im Vergleich zu klassischen kardiologischen Indikationen in der nierengesunden Allgemeinbevölkerung (z.B. Statine) ist das</p>	

Stellungnehmer: Ketteler / Wanner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dialysekollektiv zahlenmäßig eher gering. Für eine prospektive Untersuchung muss vermutlich eine Kohorte von mehr als 10.000 Patienten rekrutiert werden (bei einer Prävalenz von < 1 : 1.000), dazu erscheint eine Placebo-kontrollierte Phosphatbinder-Studie wie oben ausgeführt bei Dialysepatienten ethisch nicht vertretbar. Wir sind allerdings der Meinung, dass Placebo-kontrollierte Phosphatbinder-Studien im Prädialysekollektiv aufgrund der vorhandenen Datenlage vertretbar und geboten wären, und zwar unter der Definition eines primären, kombinierten Endpunkts aus Gesamt- und kardiovaskulärer Mortalität, kardiovaskulären Ereignissen und Progression der Niereninsuffizienz zur Dialysepflicht. Hier existieren international Bemühungen ein solches Konzept als „Investigator-driven Study“ zu verwirklichen.</p> <p>Diese Konstellationen sollten aber nicht zu einer kompletten Negation einer nachhaltigen epidemiologischen und präklinischen Datenlage führen, und potentiell für den klinischen Einsatz wertvollen Substanzen deren Verfügbarkeit verwehren. Eine Ablehnung von Serum-Phosphat als Surrogat-Endpunkt für Mortalität mit dem Verweis auf fehlende Evidenzen erscheint somit aus wissenschaftlichen und ethischen Überlegungen als nicht probat.</p>	
<p>Zur Beurteilung der Therapieabbruchrate in der Studie MCI-196-E07:</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wird der Nutzen von Colestilan im Vergleich zu Sevelamer als geringer bewertet. Als</p>	

Stellungnehmer: Ketteler / Wanner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>maßgeblich für diese Beurteilung wird die signifikant höhere Anzahl AE-bedingter Therapieabbrüche in der Studienpopulation der Studie MCI-196-E07 angeführt. Diese Studie war ursprünglich als zu MCI-196-A05 identisch geplant, d.h. sie sollte eine Dosistitratonsphase gefolgt von einer placebokontrollierten Absetzungsphase enthalten. Aufgrund eines Scientific Advice wurde in der Studie jedoch zusätzlich noch ein offener Vergleich mit Sevelamer durchgeführt. Diese Änderung, die relativ spät in der Erstellung des Studienprotokolls eingebracht wurde, könnte unserer Ansicht nach jedoch zu einer Reihe ungewollter Verzerrungen des Studienergebnisses geführt haben, die sich insbesondere auch auf die Rate der Therapieabbrüche auswirken könnten.</p> <p>Aufgrund der späten Änderung des Studienprotokolls war es etwa nicht mehr möglich, eine doppelt-verblindete Studie durchzuführen. Der offene Vergleich einer etablierten und gut erforschten Therapie, wie es Sevelamer ist, mit einer experimentellen Therapie birgt jedoch das große Risiko einer Verzerrung aufgrund einer Bevorzugung der etablierten Therapie durch Prüfarzt und/oder Patient (sog Bias).</p> <p>Zudem treten Therapieabbrüche aufgrund von Unverträglichkeiten überwiegend in einem frühen Zeitraum nach Beginn der Therapie auf. In die Studie MCI-196-E07 wurde jedoch ein hoher Prozentsatz Patienten in den Sevelamer-Arm eingeschlossen (38,5%), von denen aufgrund ihrer vorherigen Therapie mit exakt</p>	

Stellungnehmer: Ketteler / Wanner

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>diesem Phosphatbinder die Verträglichkeit als gesichert gelten muss. Es ist daher anzunehmen, dass Sevelamer tolerante Patienten die Therapie im Laufe der Studie wesentlich seltener wegen Unverträglichkeiten abgebrochen haben als Sevelamer-naive Patienten. Hinzu kommt, dass Patienten, welche zuvor bereits eine Unverträglichkeit mit Sevelamer erlebt hatten, keinesfalls ihr Einverständnis zur Teilnahme an einer Studie erteilen würden, bei der eine 50%-ige Wahrscheinlichkeit bestanden hätte, erneut exponiert zu werden.</p> <p>Die hier genannten Beschränkungen im Studiendesign haben unserer Meinung nach ein hohes Verzerrungspotential zu Ungunsten von BindRen zur Konsequenz, so dass eine valide Beurteilung des Zusatznutzens insbesondere auch anhand der Therapieabbrüche nur schwer möglich erscheint.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Reid IR, Bolland MJ. Calcium supplementation and vascular disease. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2008;11(4):280-6. Epub 2008/07/23.
2. Reid IR, Bolland MJ. Risk factors: Calcium supplements and cardiovascular risk. *Nature reviews Cardiology*. 2012;9(9):497-8. Epub 2012/07/11.
3. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Calcium. Neustadt a.d. Weinstraße: Neuer Umschau Buchverlag; (2013).
4. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2002;62(1):245-52. Epub 2002/06/26.
5. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney international*. 2005;68(4):1815-24. Epub 2005/09/17.
6. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney international*. 2007;71(5):438-41. Epub 2007/01/04.
7. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *The New England journal of medicine*. 2000;342(20):1478-83. Epub 2000/05/18.
8. Shroff RC, McNair R, Skepper JN, Figg N, Schurgers LJ, Deanfield J, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(1):103-12. Epub 2009/12/05.
9. Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney international*. 2002;61(6):2210-7. Epub 2002/05/25.
10. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009(113):S1-130. Epub 2009/08/01.
11. Asmus HG, Braun J, Krause R, Brunkhorst R, Holzer H, Schulz W, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2005;20(8):1653-61. Epub 2005/06/03.
12. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(6):1948-55. Epub 2010/05/15.
13. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney international*. 2012;81(11):1116-22. Epub 2012/02/03.

14. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, McCabe GP, Moe SM, Weaver CM, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney international*. 2013;83(5):959-66. Epub 2012/12/21.
15. Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R, Komatsu H, Tatsumoto M, Sato Y, et al. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(7):2032-7. Epub 2007/03/31.
16. Gotch FA, Kotanko P, Thijssen S, Levin NW. The KDIGO guideline for dialysate calcium will result in an increased incidence of calcium accumulation in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2010;78(4):343-50. Epub 2010/06/04.
17. Gotch F. Calcium and phosphorus kinetics in hemodialysis therapy. *Contributions to nephrology*. 2008;161:210-4. Epub 2008/05/03.
18. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, de la Faille R, Maruani G, Haymann JP, et al. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2008;19(8):1592-8. Epub 2008/04/11.
19. Bushinsky DA. Clinical application of calcium modeling in patients with chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2012;27(1):10-3. Epub 2011/08/04.
20. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(2 Suppl 3):S1-201.
21. Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, Locatelli F, Olgaard K, Rodriguez M, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(12):3823-31. Epub 2010/09/11.
22. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001;12(10):2131-8. Epub 2001/09/20.
23. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;31(4):607-17. Epub 1998/04/08.
24. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(8):2208-18. Epub 2004/07/31.
25. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(2):520-8. Epub 2004/12/24.
26. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Sr., Gaziano JM, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Archives of internal medicine*. 2007;167(9):879-85. Epub 2007/05/16.

27. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G, Cholesterol, et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2005;112(17):2627-33. Epub 2005/10/26.
28. Grandi NC, Brenner H, Hahmann H, Wusten B, Marz W, Rothenbacher D, et al. Calcium, phosphate and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality in a population with stable coronary heart disease. *Heart*. 2012;98(12):926-33. Epub 2012/02/04.
29. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney international*. 2009;75(9):890-7. Epub 2009/01/16.
30. Schlieper G, Aretz A, Verberckmoes SC, Kruger T, Behets GJ, Ghadimi R, et al. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010;21(4):689-96. Epub 2010/03/06.
31. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney international*. 2005;67(6):2295-304. Epub 2005/05/11.
32. Di Marco GS, Konig M, Stock C, Wiesinger A, Hillebrand U, Reiermann S, et al. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. *Kidney international*. 2013;83(2):213-22. Epub 2012/08/24.
33. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, Harada N, Isshiki M, Sato M, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(7):1504-12. Epub 2009/05/02.
34. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2007;72(9):1130-7. Epub 2007/08/31.
35. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D, Independent Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2012;7(3):487-93. Epub 2012/01/14.
36. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2013.
37. Ortiz A, Sanchez-Niño MD. The demise of calcium-based phosphate binders. *The Lancet*. 2013.
38. Lopes AA, Tong L, Thumma J, Li Y, Fuller DS, Morgenstern H, et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;60(1):90-101. Epub 2012/03/06.
39. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(2):388-96. Epub 2008/12/19.
40. Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL, Locatelli F, London G, Gorriz JL, Floege J, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney international*. 2013. Epub 2013/07/05.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Colestilan

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. August 2013
von 12.06 Uhr bis 13.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Davies
Herr Dr. Grapenthin
Herr Dr. Müller
Herr Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Genzyme GmbH:**

Herr Dr. Edigkauf
Herr Gebhardt (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH:**

Herr Decker
Frau Marzell
Herr Dr. Hofmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken
Herr Wiegand

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmer für das **Dialysezentrum Heidelberg:**

Herr Prof. Dr. Bommer

Angemeldete Teilnehmer für die **Medizinische Klinik III: Nephrologie, Klinikum Coburg GmbH:**

Herr Prof. Dr. Ketteler

Angemeldete Teilnehmer für die **Medizinische Klinik und Poliklinik I der Universität Würzburg:**

Herr Prof. Dr. Wanner

Beginn der Anhörung: 12.06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße Sie ganz herzlich zur heutigen Anhörung. Ich darf mich Ihnen vorstellen: Mein Name ist Dr. Johannes Vöcking. Ich bin nicht Herr Hecken, der Vorsitzende des G-BA, sondern sein Stellvertreter im Unterausschuss Arzneimittel. Ich bin der sogenannte benannte Vertreter, benannt von den Parteien der Selbstverwaltung. Ich heiße Sie jedenfalls ganz herzlich willkommen zur heutigen Anhörung.

Wenn Sie erlauben, würde ich als Erstes die Liste der Anwesenden durchgehen, bevor ich noch die eine oder andere Erläuterung zu der Thematik von heute und auch zum weiteren Vorgehen mache.

Ich begrüße als Erstes Herrn Dr. Davies von Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH. Herzlich willkommen! Gleich eine Frage: Sprechen Sie Deutsch? Sprechen Sie fließend Deutsch? Wie sieht es mit dem Dolmetschen aus?

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Ich werde versuchen, es zu übersetzen, wenn Fragen an Herrn Dr. Davies gestellt werden, und dann zum Protokollieren rückübersetzen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Da wäre nur meine Bitte, dass wirklich alles exakt aufgenommen wird. Mr. Davies, ich bitte Sie, es uns auch zu sagen, wenn wir etwas langsamer sprechen sollen, damit Sie es vielleicht besser verstehen, oder wenn Sie etwas nicht verstanden haben, damit wir uns Zeit nehmen bei weiteren Fragen. Wir bemühen uns, darauf Rücksicht zu nehmen. Jedenfalls herzlich willkommen.

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Herzlichen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße Herrn Dr. Grapenthin, Herrn Dr. Müller – er hat soeben gesprochen – und Herrn Dr. Schneider von Mitsubishi sowie Herrn Dr. Edigkauer von Genzyme. Herr Gebhardt ist nicht da?

(Zuruf: Er ist krank!)

– Er fehlt. – Ich habe dann auf meiner Liste Herrn Decker, Frau Marzell und Herrn Dr. Hofmann von Fresenius. Ich begrüße Herrn Dr. Wilken und Herrn Wiegand vom BPI. Ich begrüße Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch vom vfa. Ich begrüße Herrn Professor Bommer vom Dialysezentrum Heidelberg, Herrn Professor Ketteler vom Klinikum Coburg und Herrn Professor Wanner von der Uni Würzburg. Ich glaube, ich habe alle Anwesenden hier genannt. Ich begrüße Sie noch einmal ganz herzlich. Ich freue mich, dass Sie zur Anhörung da sind.

Erlauben Sie mir einige einleitende Worte. Wir führen ein Wortprotokoll. Manche von Ihnen wissen das, ich muss es trotzdem für diejenigen wiederholen, die es noch nicht wissen. Meine Bitte wäre deswegen, wenn Sie sich melden, dass Sie sich ganz kurz in Erinnerung rufen mit Ihrem Namen und der Institution, die Sie vertreten.

Zweite Bitte. Wir haben – ich komme gleich noch einmal darauf – die Stellungnahmen von Ihnen erhalten. Meine Bitte wäre, dass Sie die Stellungnahmen hier jetzt nicht wortwörtlich referieren, sondern sich bei Ihrem Vortrag auf das Wesentliche konzentrieren, sodass wir dann in eine entsprechende Diskussion kommen.

Dritte Bemerkung von mir. Sie sollten nicht erwarten, wenn Sie Fragen stellen, dass dieser Ausschuss sofort antwortet, sondern dies hat den Charakter einer Anhörung. Es dient dazu, Dinge zu vertiefen oder bei Dingen einmal nachzuhaken, nachzufragen, die vielleicht noch nicht ausreichend vorgetragen worden sind oder noch einmal der Betonung bedürfen. An-

sonsten wäre meine Bitte, dass wir uns auf die wesentlichen Punkte konzentrieren und darauf achten, dass wir in einer gewissen Zeit durch die Anhörung kommen.

Von mir nach dem Studium der Unterlagen auch einige Hinweise. Ich glaube, es wird insbesondere um das Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie gehen. Da gibt es, glaube ich, differierende Ansichten, insbesondere zu den Teilpopulationen AI, Patienten ohne Kontraindikationen, bzw. AII, Patienten mit Kontraindikationen. Dann gibt es natürlich Fragen der Berücksichtigung der Nebenwirkungen, der Gesamtrate, der Berücksichtigung der Extensivstudie MCI-196, Fragen der Abbruchraten, die vom IQWiG thematisiert worden sind. Das sind, glaube ich, die Themen, die hier in der Sitzung eine Rolle spielen könnten, bis zum Thema, wie weit dann Dinge wie der Serumphosphatspiegel patientenrelevant sind etc. Ich will Ihnen damit nicht andere Punkte abstreiten, aber meine Bitte wäre, dass wir uns auf die Hauptpunkte konzentrieren.

Eine Anregung von mir wäre, dass Sie von Mitsubishi, bevor wir in Einzelheiten einsteigen, mit einem generellen Statement beginnen, und wir dann weitergehen in Einzelheiten. Wer beginnt von Ihnen? – Ich sehe, Herr Dr. Müller, Sie rüsten sich. Ich gehe davon aus, dass Sie beginnen werden. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Vielen Dank, Herr Dr. Vöcking. – Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich Ihnen im Namen von Mitsubishi Pharma danken, die Gelegenheit zu erhalten, Fragen und offene Punkte, die im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung von Colestilan entstanden sind, hier zu diskutieren und möglichst auszuräumen.

Zunächst möchte ich kurz die Teilnehmer unserer Firma vorstellen. Das ist einmal Herr Dr. Martin Davies, Managing Director unserer europäischen Zentrale in London. Ich habe ihn deshalb mit hierher gebeten, weil er das Entwicklungsprogramm von Colestilan vom Anfang bis zum Ende geleitet und koordiniert hat und insofern wirklich prädestiniert ist, zu Fragen des Entwicklungsprogramms authentisch Antwort zu geben. Im Übrigen ist Mitsubishi Pharma Europe auch Lizenzhalter. Herr Dr. Grapenthin ist der Scientific Medical Advisor in meiner Abteilung von Scientific Medical Affairs und für Colestilan zuständig. Herr Dr. Dominik Schneider von Ecker + Ecker GmbH hat Mitsubishi Pharma federführend bei der Nutzenerstellung unterstützt. Ich bin Jürgen Müller und General Manager von Scientific Medical Affairs bei Mitsubishi Pharma und Verantwortlicher für dieses Projekt.

Wie Sie bereits eingangs betonten, Herr Vöcking, möchten wir schriftlich dargelegte Sachverhalte nicht in extenso referieren, sondern vielmehr offene Fragen erläutern und klären. Dennoch möchte ich gerne zur Einstimmung des Auditoriums die Sachlage in aller Kürze darlegen. Wir beleuchten heute die Indikation für Colestilan und befinden uns damit im Therapiegebiet der Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 5, die dialysepflichtig sind. Die Hyperphosphatämie bei dialysepflichtigen Patienten ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Therapie erforderlich macht. Die Hyperphosphatämie bei diesen Patienten wird dadurch hervorgerufen, dass über die Nahrungsaufnahme resorbiertes überschüssiges Phosphat nicht mehr renal eliminiert werden kann. In der medizinischen Fachwelt ist allgemein anerkannt, dass erhöhte Phosphatspiegel zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen, das heißt, dass Myokardinfarkte, Schlaganfälle und periphere vaskuläre Verkalkungen gehäuft mit entsprechenden Folgeerscheinungen auftreten und somit auch das Mortalitätsrisiko und entsprechend die Morbidität bei der Betrachtung eines ausreichend langen Zeitraums erhöht sind.

Daher wird versucht, die Resorption von Phosphat bei der Nahrungsaufnahme durch die Gabe von Phosphatbindern zu reduzieren. Es gibt verschiedene Wirkstoffklassen von Phosphatbindern – ich sage das deshalb, weil das auch in dem Beratungsgespräch, das wir im Oktober letzten Jahres bei Ihnen geführt haben, eine Rolle spielte –, nämlich solche, die

durch Bildung unlöslicher Phosphatsalze im Gastrointestinaltrakt die Konzentration von dem resorbierbaren Phosphat im Nahrungsbrei reduzieren, und solche, die als nicht resorbierbare Polymere mit positiver Ladung die negativ geladenen Anionen des Phosphats binden und dadurch einer Resorption entziehen. Colestilan gehört der letzteren Gruppe von Phosphatbindern an. Die erste Gruppe der Phosphatbinder weist eine hohe Phosphatbindungskapazität auf, überschüssige Phosphatbinder werden jedoch aufgenommen, im Körpergewebe abgelagert und führen im Organismus zu Problemen verschiedener Natur. Darauf sind wir in unserem Dossier und auch in unserer schriftlichen Stellungnahme zum IQWiG-Report eingegangen.

Im Beratungsgespräch hat der G-BA die Zulassungspopulation in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt und jeweils entsprechend die zweckmäßigen Vergleichstherapien definiert, nämlich in das Anwendungsgebiet AI, das Dialysepatienten betrifft, für die eine Therapie mit kalzium- oder aluminiumhaltigen Phosphatbindern infrage kommt, und in das Teilanwendungsgebiet AII, das Dialysepatienten betrifft, für die die soeben erwähnten Phosphatbinder kontraindiziert sind.

Lassen Sie mich die aus unserer Sicht vier wichtigsten Punkte, die einer Klärung bedürfen, nennen. Herr Vöcking war so nett und hat einige dieser Punkte bereits genannt.

Da ist erstens die Frage der Erstattungsfähigkeit von Colestilan im Teilanwendungsgebiet AI, die wir unter Betrachtung der gesetzlichen Vorgaben und Regularien als nicht gegeben ansehen, wobei wir selbstverständlich die Zulassung in dieser Patientensubgruppe nicht infrage stellen. Hier besteht eine divergente Auffassung zu der des IQWiG.

Zweitens die Anwendung aluminiumhaltiger Phosphatbinder bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter besonderer Berücksichtigung einer Langzeittherapie. Auch darauf ist das IQWiG in seinem Bericht eingegangen. Ganz wichtig ist aus unserer Sicht die Bewertung der Therapieabbruchraten, die Sie auch schon genannt haben. Hier bedarf es einer Erläuterung von Aspekten, die aus unserer Sicht zu einer Schlussfolgerung führen, die zu der, zu der das IQWiG gekommen ist, konträr ist.

Als dritten Punkt möchte ich noch den Einschluss von supportiven Daten in der Bewertung von Colestilan ansprechen. Wir sind der Meinung, dass es keinen plausiblen Grund gibt, die Daten der sogenannten E10-Studie – ich nenne sie kurz so; das MCI-196 lassen wir weg – aus der Bewertung auszuschließen.

Herzlichen Dank an Sie, Herr Vöcking, und an alle Teilnehmer an dieser Anhörung für die Möglichkeit, Ihnen diese Punkte aus unserer Sicht im Rahmen der Befragung darzulegen. Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Müller. – Ich schaue zunächst in die Runde, ob es zu Ihrem Eingangsstatement Fragen und Bemerkungen gibt. – Das sehe ich nicht. Ich bin etwas erstaunt.

Vielleicht von mir aus ein Hinweis: Mich würde interessieren, ob sich aus Ihrer Sicht durch die laufende Gesetzgebung eventuell noch eine andere Betrachtung bei den Teilpopulationen ergibt, ob die Vergleichstherapien da so anwendbar sind. Oder sehen Sie keine Themen, die sich da ergeben könnten?

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Im Hinblick auf die rechtliche Situation im Teilanwendungsgebiet AI stellt sich für uns eher die Frage: Sind wir erstattungsfähig? Wenn das nicht der Fall ist – so sehen wir die Rechtslage –, dann wäre ja eine Nutzenbewertung für das Teilanwendungsgebiet AI nicht gegeben.

Für den Punkt, wie die Patienten zu definieren sind, die in das Teilanwendungsgebiet All fallen – das war ja auch einer der kritischen Punkte; da sind ja laut Beratungsgespräch die Kontraindikationen laut Fachinformation zu berücksichtigen –, sehen wir aufgrund der vielfachen Gespräche, die wir mit Experten geführt haben, die die Patienten behandeln, durchaus nicht nur die Notwendigkeit, die Fachinformationen der Phosphatbinder, die für das Teilanwendungsgebiet AI als Komparator festgelegt worden sind, zu betrachten, sondern durchaus auch solche in die Betrachtung mit einzubeziehen, die letztendlich die Problematik, die sich aus der Anwendung der kalziumhaltigen und der aluminiumhaltigen Phosphatbinder ergibt, berücksichtigen.

Ich weiß jetzt nur nicht, Herr Vöcking, ob damit Ihre Frage konkret beantwortet ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe das bewusst etwas offen gelassen. Es gibt im Grunde auch noch andere gesetzliche Regelungen bei der zu betrachtenden Vergleichstherapie. Ich würde das aber noch einmal für Beratungen im Ausschuss selbst zurückstellen. Von mir aus war das einfach eine Frage der reinen Information halber, ob Sie da Themen oder Hinweise hätten. Mir reicht aber die Antwort. Insofern bin ich ganz dankbar dafür.

Vielleicht darf ich von mir aus noch zwei Fragen stellen. Sie haben ja Kritik an der Abwertung aufgrund der Therapieabbruchrate geübt. Wenn Sie das vielleicht noch einmal etwas näher erläutern könnten. Dann würde mich als Nächstes interessieren, wie das aus der Sicht der Fachexperten gesehen wird. Ich kenne es aus den schriftlichen Stellungnahmen. Mir wäre es aber recht, wenn dazu auch konkret noch einmal hier in der Anhörung etwas gesagt werden könnte. Aber vielleicht könnten Sie, Herr Dr. Müller, erst einmal dazu beginnen.

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Gerne. – Zu den Therapieabbruchraten. Wir müssen ja differenzieren: Therapieabbruchrate allgemein und Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse, die ja bei der Bewertung durch das IQWiG zu dieser negativen Sicht geführt haben.

Die entscheidende Frage in der Betrachtung dieser Bewertung ist die Tatsache, dass die Patienten, die in einem offenen Studiendesign entweder Sevelamer oder Colestilan erhalten haben, ja durchaus in der Vorphase vorbehandelt sein durften. Wenn sie das waren, mussten sie mindestens drei Monate stabil auf eine Phosphatbindertherapie eingestellt sein, bevor sie in die Randomisierung, bevor sie in die Wash-out-Phase der Phosphatbinder aufgenommen wurden. Ganz wichtig in diesem Zusammenhang ist die Tatsache – das ist auch in unserem Nutzendossier erwähnt worden –, dass über ein Drittel der Patienten, die mit Sevelamer behandelt worden sind, Sevelamer bereits in der Vorbehandlung hatten. Wenn Sie sich nun den zeitlichen Verlauf von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen anschauen, so können Sie feststellen, dass beim Colestilan fast alle Patienten innerhalb der ersten 8 bis 10 Wochen aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen haben. Wenn man diese Fakten nun auf die Patientenpopulation von Sevelamer überträgt, die bereits Sevelamer stabil erhalten hatten, wären diese Patienten, die mit Sevelamer vorbehandelt waren, ja nie in die Studie aufgenommen worden. Das heißt, hier hatten wir eine deutliche Verzerrung.

Ein zweiter Aspekt, der auch zu einer Verzerrung zu Ungunsten von Colestilan führte, ist, dass Patienten, die irgendwann einmal im Rahmen der Vorbehandlung mit Phosphatbindern möglicherweise Sevelamer erhalten haben und es nicht vertragen haben, bei einer Frage, ob sie an einer Studie teilnehmen, bei der die Wahrscheinlichkeit 50 Prozent ist, wieder ein einmal nicht vertragenes Produkt zu erhalten, höchstwahrscheinlich ihre Zustimmung verweigert hätten.

Das sind für mich Aspekte, die einen wesentlichen Beitrag zu dieser Verzerrung geleistet haben. Somit ist eine Bewertung dieses Fakts in Richtung geringerer Nutzen meines Erachtens nicht zulässig. – Herr Grapenthin.

Herr Dr. Grapenthin (Mitsubishi Pharma): Ich darf vielleicht auch noch einen dritten Punkt ergänzen und anführen, dass die Studie ein Open-Label-Design hatte, das heißt, sowohl Arzt als auch Patient wussten: Werde ich mit einer etablierten Therapie – in diesem Fall Sevelamer – behandelt, oder werde ich mit einer experimentellen Substanz, die noch nicht etabliert ist, behandelt? Das führte sicherlich sowohl in den Augen vom Patienten als auch vom Arzt zu einer anderen Bewertung von Nebenwirkungen und kann natürlich auch dazu führen, dass die Therapie aufgrund einer leichten Nebenwirkung, die bei einer etablierten Therapie sonst toleriert worden wäre, dann eben abgebrochen wurde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Lack hat sich gemeldet.

Herr Lack: Sie haben ja Auswertungen nachgeliefert, wo das berücksichtigt worden ist, wo also die Patienten mit einer Sevelamer-Vorbehandlung separat betrachtet wurden. Diese Auswertung ist aber immer noch zuungunsten von Colestilan. Das heißt, das Risiko bei Colestilan für einen Therapieabbruch war immer noch statistisch signifikant höher. Sehe ich das richtig, oder habe ich da etwas falsch verstanden in Ihrer Stellungnahme?

Herr Dr. Schneider (Mitsubishi Pharma): Bevor ich versuche, auf die Frage zu antworten, möchte ich zunächst einmal zu der Betrachtung von vorhin ergänzen. Die IQWiG-Bewertung ist ja aufgrund der Übertragung der Ergebnisse von der Studien- auf die Zielpopulation entstanden. Ich denke, das wäre auch hier zutreffend, weil das nach unserer Ansicht nicht gegeben ist. Dem stehen erst einmal zwei Aspekte gegenüber:

Zum einen würde eine solche Übertragung voraussetzen, dass Studien- und Zielpopulation tatsächlich in allen Belangen vergleichbar und identisch sind. Wir können es hier allerdings nicht objektiv ausschließen, dass es doch Unterschiede gibt.

Insbesondere wichtig in diesem Zusammenhang finden wir zum anderen, dass, wenn wir von einer Übertragbarkeit, das heißt einer Vergleichbarkeit der Gruppen ausgehen würden, das auch bedeuten würde, dass die Kriterien, die ursprünglich zur Definition der Zielpopulation geführt haben, also namentlich die Kontraindikationen, letztendlich keinen Einfluss auf die Ergebnisse haben und damit natürlich irgendwo auch die Festlegung der Vergleichstherapie infrage stellen. – Zunächst einmal so viel.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Lack.

Herr Lack: Entschuldigung, ich habe es vorhin vielleicht zu verkürzt dargestellt; deshalb muss ich noch einmal nachfragen. Mir ging es darum: Für die gesamte Studienpopulation, also ohne diese Einschränkung mit Kontraindikation für kalzium- bzw. aluminiumhaltige Phosphatbinder, bleibt die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse trotzdem statistisch signifikant nach Ihrer Stellungnahme. Die Übertragbarkeit auf die Zielpopulation kann man sicherlich noch einmal diskutieren; da ist das auch nicht statistisch signifikant. Aber meine Frage ist eigentlich, ob es für die gesamte Studienpopulation statistisch signifikant bleibt. Das war eigentlich meine Frage; ich habe es vorhin vielleicht zu verkürzt dargestellt.

Herr Dr. Schneider (Mitsubishi Pharma): Nein, die Frage hatte ich auch so verstanden. Ich denke, es ist dennoch ein wichtiger Punkt, dass hier diese Übertragbarkeit nicht gegeben ist. Wir sehen diese statistische Signifikanz, wie Sie richtig beobachtet haben, in der Studienpopulation, aber nicht in der eigentlich entscheidenden Zielpopulation. Darüber hinaus ist, wie

jetzt hier auch dargestellt wurde, die Sevelamer-Vorbehandlung eine wichtige verzerrende Eigenheit des Studiendesigns, aber nicht die einzige; das heißt, es gibt natürlich noch weitere, die dort wirken. – Ist Ihre Frage damit beantwortet?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie scheint beantwortet zu sein, ja. – Herr Kaiser hat sich gemeldet.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Ausführungen. – Zunächst unser Hinweis darauf, dass wir diese Verzerrungen in der Bewertung durchaus auch berücksichtigt haben, indem wir nicht von einem Hinweis oder einem Beleg, sondern von einem Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Colestilan sprechen. Die Ausführungen, die Sie jetzt machen, stehen diametral dem entgegen, was Sie im Dossier gesagt haben. Sie schreiben zu dieser Studie – ich darf zitieren –:

Es wurden jedoch ausschließlich Endpunkte erhoben, die nicht oder nur in geringem Maße abhängig von subjektiven Einflussfaktoren sind. Es ist daher aufgrund der fehlenden Verblindung höchstens mit einer geringen Verzerrung der Ergebnisse zu rechnen.

So steht es wortwörtlich in Ihrem Dossier. Es kann ja sein, dass Sie bei der jetzigen Betrachtung, vielleicht auch aufgrund des Ergebnisses, das jetzt in der Bewertung herausgekommen ist, noch einmal anders darüber nachgedacht haben. Vom Grundsatz her haben Sie aber in Ihrem Dossier dieser Studie ein niedriges Verzerrungspotenzial zukommen lassen. Das ist ja auch in den Tabellen so dargestellt.

Einfach nur noch einmal dieser Hinweis: Wir haben diese Verzerrung berücksichtigt. Sie haben die Studie ja selbst auch eingeschlossen, haben sie hier mit geringem Verzerrungspotenzial bewertet. Wir denken nach wie vor, auch nach den hier vorgebrachten Argumenten, dass diese Studie durchaus vom Grundsatz her zu verwenden ist, aber sicherlich ein höheres Verzerrungspotenzial hat als eine Studie, die verblindet durchgeführt worden wäre. Deswegen kann man also nicht von einem Hinweis auf einen geringeren Nutzen, sondern nur von einem Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen sprechen. Ihre Daten, die auch Herr Lack gerade adressiert hat, zur Unterscheidung von Patienten, die Sevelamer vorher bekommen haben oder nicht vorher bekommen haben, bestätigen das im Grunde genommen. Der Effekt wird kleiner, er besteht aber nach wie vor.

Sie haben eben als Spekulation gesagt, dass Patienten, die irgendwann einmal Sevelamer erhalten hatten, aber zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses nicht mehr bekommen haben, möglicherweise gar nicht in diese Studie eingeschlossen worden wären und dass das zu einer zusätzlichen Verzerrung geführt hätte. Haben Sie erstens irgendwelche Daten für diese Annahme? Zweitens. Ist das in dieser Studie beim Screening anamnestisch erhoben worden, ob Sevelamer vorher gegeben worden ist? Haben Sie Daten dazu, wie viele Patienten aufgrund dieser Tatsache dann, obwohl andere Kriterien beim Screening erfüllt worden sind, die Teilnahme an der Studie abgelehnt haben? Also können Sie das, was Sie behaupten, objektivieren?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Müller, sehen Sie Bedarf, Herrn Dr. Davies etwas zu übersetzen?

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Gerade bei der Beantwortung der letzten Frage von Herrn Dr. Kaiser, wobei ich den ersten Teil auch gerne noch kommentieren möchte, möchte ich gerne Herrn Dr. Davis mit einbinden

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, wir nehmen uns die Zeit.

(Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma) und Herr Dr. Davies (Mitsubishi Pharma) beraten sich)

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Nur die Daten für das Screening sind vorhanden, aber nicht die Daten für die Vorscreeningphase über die Anzahl der Patienten, die Sevelamer erhalten haben und von daher die Einwilligung nicht erteilt haben.

Zur Frage der Differenz zwischen den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen – das ist das, Herr Kaiser, was Sie am Anfang Ihrer Frage noch einmal darlegten – wollte ich noch kurz eine Antwort geben. Der Punkt, wo wir gesagt haben, das Verzerrungspotenzial ist gering, ist bei der Erfassung von Nebenwirkungen. Die Erfassung haben wir objektiviert durchgeführt. Der Punkt, dass es hier Confounding Factors gibt, wurde nicht bestritten. Diese Frage wurde auch im Rahmen unseres Nutzendossiers formuliert. Ich glaube, die genauere Formulierung könnte Herr Dr. Schneider geben. Wir haben da gesagt, dass die Geschichte der Vorbehandlung mit Sevelamer dadurch durchaus eine gewisse Verzerrungsgefahr beinhaltet. Wir haben sie nicht quantifiziert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Schneider, wollen Sie ergänzen?

Herr Dr. Schneider (Mitsubishi Pharma): Die genaue Formulierung müsste ich jetzt zugegebenermaßen auch kurz herausuchen, wenn das Zitat tatsächlich gewünscht würde. Aber im Wesentlichen entspricht diese den Ausführungen, die Herr Dr. Müller am Anfang zur Verzerrung der Ergebnisse angeführt hat. – Soll ich das Zitat noch einmal im Detail suchen? Ist das gewünscht?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nein, das haben Sie dann am Ende bei der Zusammenfassung der Ableitung des Zusatznutzens gemacht. In der grundsätzlichen Darstellung der Studie sehen Sie aber keine Verzerrungen, in der grundsätzlichen Darstellung auch zu diesen Endpunkten sehen Sie keine Verzerrungen – übrigens im Gegensatz zu uns. Wir haben da nämlich ein höheres Verzerrungspotenzial konstatiert. Im Grunde genommen sind wir kongruent mit dem, was Sie jetzt in der Stellungnahme sagen. Sie gehen sogar noch einen Schritt weiter und sagen, man könne für diesen Endpunkt daraus überhaupt nichts ableiten. Wir gehen so weit, zu sagen, dass es ein höheres Verzerrungspotenzial gibt und deshalb die Wahrscheinlichkeit der Aussage geringer ist.

Es ist mir, ehrlich gesagt, auch nicht ganz klar, warum Sie für diesen speziellen Endpunkt, nachdem Sie die Verzerrung ja einschätzen können aufgrund der Daten, die Sie jetzt vorgelegt haben, so gar nichts mehr ableiten wollen, alle anderen Endpunkte – sprich: die Studie insgesamt – aber noch als relevant ansehen und in Ihrer Stellungnahme sogar noch einen Schritt darüber hinausgehen, indem Sie sagen, dass insbesondere die Studie E10 auf jeden Fall berücksichtigt werden müsse. Da haben Sie doch viel mehr und viel größere Probleme. Das ist für mich in sich vollkommen widersprüchlich.

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Zunächst einmal: Die Frage der Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ist bei uns im Einzelnen gar nicht im Nutzendossier detailliert bewertet worden, es ist allerdings Gegenstand ausführlicher Diskussionen mit der Zulassungsbehörde gewesen, und zwar die gesamte Frage der Therapieabbrüche. Da hat es am Tag 120 ausführliche Fragen und ausführliche Antworten und Auswertungen gegeben, die letztendlich zu dem Beschluss der Zulassungsbehörde führten, dass bei der Nutzen-Risiko-Bewertung vom Colestilan ein positives Ergebnis konstatiert wurde. Das ist im EPAR ebenso nachzulesen.

Nun zur Frage E10: Wie wichtig es ist, den Zeitfaktor von Therapieabbrüchen mit unerwünschten Ereignissen ins Kalkül zu ziehen, sehen Sie ja daran, dass durchaus noch eine Differenz da war, die aber nicht mehr einen derartigen Schluss zuließe, dass das zu einem geringeren oder zu einem höheren Risiko führen würde, wenn Colestilan angewendet würde.

Vielleicht könnten Sie aber auch in diesem Falle noch die Experten, die sicherlich ähnliche Probleme im Rahmen ihrer klinischen Entwicklungsbeteiligung an anderen Produkten gesehen haben, dazu befragen, ob solche Effekte beobachtet werden, dass eine etablierte Therapie einfach im Hinblick auf Therapieabbrüche günstiger abschneidet als die eines Investigational Drugs.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller, schönen Dank. Das hatte ich ja eben beabsichtigt, aber es hatte sich noch keiner von den Experten gemeldet. Deswegen kann ich jetzt nur noch einmal Ihre Frage weiterleiten. Also, Frage an die Herren Professoren Bommer, Ketteler oder Wanner, möchte sich jemand von Ihnen äußern? Niemand ist gezwungen, sich zu äußern.

Herr Prof. Dr. Wanner (Universität Würzburg): Ich kann vonseiten der Anwendung der Polymere, die hygroskopisch sind, also Wasser ziehen, und gastrointestinale Nebenwirkungen in ähnlicher Form in der Klinik aufweisen, etwas sagen. Wir beginnen mit den Therapien in einschleichenden Dosierungen und dosieren dann höher und erreichen dadurch in der Regel eine gewisse Toleranz, aber nicht bei allen Patienten. Wir sehen in der Klinik unter den hygroskopischen oder nicht kalziumenthaltenden Phosphatbindern die bekannten Nebenwirkungen, die hier eingetreten sind. Wenn ein Patient diese nicht toleriert, dann gehen wir mit der Dosis zurück, kombinieren oder weichen auf andere Phosphatbinder aus. Das ist tägliches Vorgehen in der Praxis. Die Patienten, die die Phosphatbinder nicht tolerieren, werden auch dauerhaft hier ausscheiden, und die wird man auch nicht irgendwann mehr auf die Therapie zurückbringen. Deswegen konnte ich aus fachlicher Sicht durchaus nachvollziehen, dass diese Abbruchrate in den Gruppen in der Weise vorhanden war, und die Untergruppen waren in meiner Einschätzung von einer zu geringen Fallzahl, um da noch etwas Signifikantes herauszulesen.

Herr Prof. Dr. Ketteler (Klinikum Coburg): Generell ist die Therapie und auch die Studierendurchführung mit Phosphatbindern aufgrund der hohen Tablettenlast, der Einnahme mit jeder Mahlzeit und dem Nebenwirkungsspektrum problematisch. Ich habe in den letzten fünf Jahren mit meinem Zentrum ungefähr an sechs Phosphatbinderstudien, auch zulassungsrelevanten Studien, teilgenommen. Die Anzahl der Nebenwirkungen, die dann auch zum Teil zu Therapieabbrüchen geführt haben, war immer relativ hoch, also durchaus in einem Bereich von 25, 30 Prozent. Ich selber war bei einer der Mitsubishi-Studien als Vorsitzender in einem Data Safety Monitoring Board. Das war aber eine Dosisfindungsstudie, die 08-Studie. Hier haben wir zumindest als DSMB keine Signale eines, sagen wir einmal, wirklich übermäßig hohen Nebenwirkungsspektrums wahrgenommen.

In der klinischen Praxis ist es aufgrund der Tatsache, dass die beiden nicht kalziumhaltigen Binder Sevelamer und Lanthan durchaus auch mit einem nicht unerheblichen Toleranzrisiko verbunden sind, immer wünschenswert, wenn sich das Spektrum der Therapiealternativen erweitert. So wende ich im Augenblick zum Beispiel auch Colestilan in meinem Zentrum an, nämlich bei Patienten, die bereits die anderen beiden Präparate nicht gut vertragen haben. Hier sehe ich durchaus Patienten, die unter Colestilan eine Toleranz und gleichzeitig auch eine ganz gute Phosphatsenkung beibringen. Das sind also insofern Einzelfallbeobachtungen, die, glaube ich, aus studienobjektiver Sicht keine große Rolle spielen. Diese Therapie ist problematisch; aber die Phosphatbindertherapie generell wird mit einem sehr hohen Stellenwert von, ich denke, allen nephrologischen Fachgesellschaften betrachtet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Ketteler. – Herr Professor Bommer, wollen Sie sich noch äußern?

Herr Prof. Dr. Bommer (Dialysezentrum Heidelberg): Ich glaube, man muss sehr vorsichtig bei der Interpretation der Nebenwirkungen sein. Wir hatten am Anfang, als wir das Sevelamer testeten – ich war damals LKP von dieser Studie –, sehr viele Nebenwirkungen. Wenn die Patienten später wieder auf die Substanz gesetzt waren, hatten viele Patienten keine Nebenwirkungen mehr, tolerierten es. Wir haben jetzt überraschenderweise auch bei zwei Patienten, die kein Sevelamer vertragen haben und die wir auf Colestilan umgesetzt haben, keine gastrointestinalen Probleme beobachtet. Das heißt, insgesamt darf man nicht von der ersten Klage des Patienten über Nebenwirkungen gleich die absoluten Schlüsse ziehen. Wichtig ist, wie viele Patienten es auf Dauer nicht nehmen können. Da muss ich sagen, kommen wir nicht über 10 bis 15 Prozent der Patienten, weil die mit der Zeit, wie Herr Ketteler sagte, mit niedriger Dosis eingewöhnt die Substanzen vertragen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Bommer. Danke auch für die Zahlen. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Nachfragen? Frau Eckhardt zunächst.

Frau Eckhardt: Ich würde gern noch einmal auf die Wirkung auf die Phosphatspiegel eingehen. Die EMA führt ja aus, dass die Nichtunterlegenheit zu Sevelamer, was ja die zweckmäßige Vergleichstherapie ist, die der G-BA auch benannt ist, nicht nachgewiesen ist. Könnten Sie noch einmal auf diesen Punkt eingehen?

Herr Dr. Grapenthin (Mitsubishi Pharma): Für diese Unterschiede bezüglich der Phosphatspiegel gerade in der E07-Studie ist sicherlich auch in einem ausschlaggebendem Maße das differente Studiendesign verantwortlich, und zwar hatten wir in der Studie zwei unterschiedliche Titrationsschemata, einmal in dem Colestilan- und einmal in dem Sevelamer-Arm. In dem Colestilan-Arm mussten alle Patienten erst einmal mit der experimentellen Dosis von 6 g/Tag Colestilan starten und wurden in Drei-Wochen-Schritten mit der Dosis hochtitriert, bis sie dann eben auf die optimale Phosphatbinderdosis gekommen sind. Im Sevelamer-Arm wurde die Anfangsdosierung in Übereinstimmung mit der Fachinformation für Sevelamer festgelegt, und da richtet sich die Studieneinstiegsdosis direkt nach den Basiswerten, also dem Phosphatausgangswert, mit dem die Patienten in die Studie einsteigen. Das heißt, Patienten, die niedrigere Phosphatwerte haben, die also Phosphatspiegel unter 7,5 mg/dl aufweisen, starten mit einer niedrigen Sevelamer-Dosis von 2,4 g/Tag. Diejenigen Patienten, die höhere Phosphatwerte haben, fangen direkt mit der doppelten Sevelamer-Dosis an. In dem Sevelamer-Arm in der E07-Studie waren es immerhin fast 50 Prozent der Patienten, die direkt mit der hohen Dosis von 4,8 g/Tag in die Studie gestartet sind.

Danach erfolgte die Dosistitration auch im Sevelamer-Arm im Drei-Wochen-Rhythmus wie im Colestilan-Arm auch, aber diese unterschiedliche Einstiegsdosis im Sevelamer-Arm führte sicherlich dazu, dass die Phosphatspiegel in der Sevelamer-Gruppe wesentlich schneller abfielen und gerade eben nach zwölf Wochen ein Unterschied zu erkennen war. Danach sind die Patienten ja in die Extensionsstudie übergewechselt. Da sah man dann nach ungefähr 16 Wochen, dass sich die Phosphatspiegel in beiden Armen angleichen, und am Ende der Extensionsstudie hatten wir in beiden Studienarmen den gleichen Anteil von Respondern, also die gleiche prozentuale Anzahl von Patienten, die Serumphosphatspiegel von unter 5,5 mg/dl erreicht haben. – Ist das damit beantwortet?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich gehe davon aus. – Ich habe jetzt Herrn Kaiser und dann Herrn Lack.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe einen Kommentar und eine Nachfrage. Der Kommentar bezieht sich erst einmal auf Ihre Äußerung zu den Angaben der Zulassungsbehörde und zu der Bewertung der Zulassungsbehörde. Das positive Nutzen-/Risikoverhältnis stellen wir mit unserer Bewertung ja gar nicht infrage. Hier geht es um den direkten Vergleich zu Sevelamer und nicht um die Beurteilung des Nutzen-/Risikoverhältnisses von Colestilan selbst. Insofern ist auch die IQWiG-Bewertung und die Aussage an dieser Stelle kein Widerspruch zu der EMA-Bewertung.

Die Nachfrage, die ich habe, ist folgende: Bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse ist in unserer Bewertung eine Frage offen geblieben, nämlich welchen Schweregrad diese Therapieabbrüche hatten. Wenn Sie unsere Tabelle anschauen, dann sehen Sie, dass wir geschrieben haben, dass sich aufgrund der uns vorliegenden Daten auch im Studienbericht nicht ableiten ließ, ob schwerwiegende oder nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch geführt haben bzw. in welchem Verhältnis sich schwerwiegende und nicht schwerwiegende Therapieabbrüche gegenüberstanden. Vielleicht können Sie – Sie haben das in den Stellungnahmen nicht adressiert – hierzu etwas sagen, vielleicht sogar die genauen Zahlen liefern, wie viele der Therapieabbrüche aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und wie viele der Therapieabbrüche, natürlich jeweils in den beiden Gruppen, aufgrund nicht schwerwiegender unerwünschter Ereignisse stattfanden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Müller, wer kann es beantworten? Wollen Sie es machen oder ein anderer Sachverständiger?

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Ich will versuchen, es rasch Herrn Dr. Davies zu übersetzen, und dann wollen wir versuchen, Ihnen die Zahlen zu nennen. Falls wir das jetzt nicht ad hoc sagen können, reichen wir das gerne nach.

(Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma) berät sich mit Herrn Dr. Davies (Mitsubishi Pharma))

Herr Dr. Davies wird es nachschauen, und wir werden die Zahlen dann gerne nachreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Geht das heute oder gleich noch?

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Wir versuchen es gleich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Wir können dann die Zeit nutzen, während Dr. Davies nachsieht. – Herr Lack, Sie hatten eine weitere Frage.

Herr Lack: Wir springen jetzt ein bisschen, aber ich wollte auch noch einmal auf den Serumphosphat Spiegel zurückkommen. Sie haben ja jetzt versucht, darzustellen, wodurch diese Unterschiede in der E07-Studie bedingt sind. Im EPAR sind die Kurven ja auch noch einmal dargestellt. Da ist ein gleichmäßiger Abstand über die gesamten zwölf Wochen. Der EPAR sagt ja auch eindeutig: Aus der Studie kann die Nichtunterlegenheit nicht geschlossen werden. Das heißt, man weiß also auch nicht, ob das Colestilan gleichwertig ist in diesem doch eigentlich relevanten, also primären Endpunkt. Aber der Abstand verringert sich auch nicht über diese zwölf Wochen; das würde ja doch eher dafür sprechen; denn durch die Auf-titration müsste man ja einen Angleich sehen – oder nicht? Also, man sieht so eben gar nichts. Der Abstand wird bis Woche sieben größer, bis Woche elf bleibt er dann einigermaßen konstant. Also, man sieht auch keine Nichtunterlegenheit. Sehe ich das richtig?

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Vielen Dank für die Frage, Herr Lack. Das ist, glaube ich, ein ganz wesentlicher Punkt. Es ist vielleicht ein wenig untergegangen, dass die E07 keine Vergleichsstudie war, die eine Non-Inferiority oder Superiority der beiden Kompo-

ten beinhaltet. Die E07 ist vom Studiendesign eine Studie, die als den primären Endpunkt die doppelblinde, randomisierte Withdrawal-Periode von Woche 12 bis 16 hatte. In dieser Periode wurde belegt, dass der Effekt, den man unter Colestilan gesehen hat, gegenüber den Placebo-Withdrawals wirklich auf die Behandlung zurückzuführen war.

In einem relativ späten Stadium des Studiendesigns und der Diskussion mit der Zulassungsbehörde kam der Wunsch auf, doch auch einen aktiven Komparator mitzuführen, und auf diese Art und Weise ist der Sevelamer-Arm überhaupt in die E07-Studie aufgenommen worden. Der primäre Endpunkt war aber ausgerichtet auf die E10, auf die Extensionsstudie, die dann über 52 Wochen Behandlung ging. Das war ein primärer Endpunkt. Sie haben mit Ihrer Frage, Herr Lack, gleich zwei Fliegen mit einer Klappe geschlagen. Sie gibt mir nämlich die Gelegenheit, darauf hinzuweisen, dass die E07 nicht geeignet war, überhaupt eine Frage der Unterlegenheit oder Nichtunterlegenheit von Colestilan gegenüber Sevelamer zu belegen oder zu widerlegen. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt ist, dass tatsächlich für die Sicherheitsbetrachtung nicht nur E07 genommen werden sollte, sondern in der Tat auch die Langzeitbehandlung. Ich glaube, das haben auch die Beiträge der Experten aus dem Raume eben gezeigt.

Wenn Sie die Phosphat Spiegel ansprechen, dann wäre es wichtig, zu schauen, wie sich dieser unterschiedliche Titrationseffekt, den Herr Dr. Grapenthin eben beleuchtete und anführte, in der Langzeitbehandlung in der E10-Studie verhalten hat. Diese Studie gibt Ihnen im Grunde genommen die Antwort darauf, wie sich die Phosphatkontrolle unter Colestilan tatsächlich am Ende des Tages darstellt. Da sehen Sie, nachdem Colestilan in der E10-Studie auch wieder bei 6 g/Tag angefangen wurde, während Sevelamer auf der Dosis weitergeführt wurde, mit der man in der E07 geendet hatte, das heißt in dem optimalen Dosisbereich, nach einer zusätzlichen 12- bis 16-wöchigen Phase gleiche Spiegel. Das heißt, Sie hatten nach drei Monaten gleiche Spiegel, die Kurven konvergierten und blieben dann parallel.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Ich nutze die Zeit, um zu fragen, ob Herr Dr. Davies die Zahlen zur Frage der Differenzierung bei den schwerwiegenden Ereignissen hat ermitteln können.

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Er hat gerade im EPAR nachgeschaut. Die Tabelle 23 auf der Seite 89 des EPAR-Reports zeigt Ihnen eine Verteilung der Schweregrade der Nebenwirkungen, wobei das nicht – Herr Kaiser, das muss ich ganz klar sagen – die Frage ganz genau beantwortet. Die Withdrawals wegen der Schweregrade können wir aber durchaus noch nachreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Diese Verteilung zwischen den schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden kennen wir natürlich. Die sind ja auch in Ihrem Dossier und in unserer Bewertung dargestellt. Es geht genau darum, welche Art von Ereignissen zu Therapieabbrüchen geführt hat.

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Wir versuchen, das noch nachzureichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller, ich nagele Sie gleich fest: In welcher Zeit? Wann können sie nachreichen?

(Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma) berät sich mit Herrn Dr. Davies (Mitsubishi Pharma))

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): In zwei Wochen werden wir das haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Gut. Also, wir haben es im Protokoll: in zwei Wochen. Das sagten Sie.

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Gut. – Frau Müller, Sie hatten eine Frage.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage zu der Studie E07 oder zu den Folgerungen. Also, habe ich Sie jetzt richtig verstanden: Weil das keine Vergleichsstudie ist, können Sie nichts über Überlegenheit, Unterlegenheit usw. sagen, auch nicht gegenüber dem aktiven Komparator, der später dazukam? Jetzt ist meine Frage: Wenn der primäre Endpunkt die Withdrawal-Frage ist und wenn ich nicht vorher schon etwas darüber sagen kann, ob zwei Studienarme gleichwertig, unterlegen oder überlegen sind, was sagt mir der Unterschied, den ich da sehe, dann potenziell überhaupt? Also, was für eine Aussage könnte man daraus generieren, oder kann man überhaupt etwas daraus ableiten? Das ist die eine Frage.

Die andere Frage ist zu den Daten, zu dem, was Herr Kaiser ja eben angesprochen hat – eigentlich ist es die gleiche Frage –, zu Therapieabbrüchen wegen UEs. Gesetzt den Fall, Sie hätten jetzt eine Auswertung, wie viele wegen UEs, wegen schwerwiegender unerwünschter Ereignissen abbrechen: Könnte man daraus irgendwas ableiten? Die Tatsache, dass man eine Therapie wegen eines UEs abbricht, ist ja an sich ein bestimmtes Kriterium, das etwas darüber aussagt, was das für den Patienten bedeutet. Die Frage, ob ein Ereignis schwerwiegend ist oder nicht oder wie die Verhältnisse sind, wird ja ohnehin erfasst. Also, könnten Sie aus der Kombination dieser Kriterien irgendeine neue Erkenntnis ableiten, wenn da Daten da wären?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich würde versuchen, sie einmal zu beantworten.

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Das waren mindestens zwei Fragen. Wir versuchen in der Reihenfolge, wie die Fragen gestellt wurden, die Antworten vorzutragen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Erste Frage: Sinn und Zweck der Studie.

(Heiterkeit)

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Sinn und Zweck der Studie E07 war, die Wirksamkeit, die In-Dosis-Abhängigkeit von Colestilan aufzuzeigen und dabei vor allen Dingen für Wochen 12 bis 16 in einer randomisierten, doppelblind kontrollierten Form gegenüber Placebo zu belegen, dass es eine wirksame Therapie ist.

Ich muss es insofern, Frau Müller, noch etwas spezifizieren, nicht, dass das, was ich eben gesagt habe, missinterpretiert wird. Zu Beginn der E07, also zu dem Zeitpunkt, wo die ersten Patienten rekrutiert wurden, war das Mitführen eines aktiven Komparators schon besprochen. Es ist nur im Rahmen der Vorbereitung des Studiendesigns und im Rahmen der Protokollerstellung erst relativ spät von der Agentur gewünscht worden, doch einen aktiven Komparator mitlaufen zu lassen, sonst wäre Sevelamer gar nicht in dieser E07-Studie – ursprünglich war das nicht geplant – mitgelaufen. Dadurch wurde der aktive Komparator in diesen Arm mit aufgenommen, was ja durchaus auch Sinn macht, aber dann letztendlich zu solchen Fragestellungen führt, die wir gerade diskutieren. Das ist die Kehrseite der Medaille. Das war jetzt die erste Frage.

Jetzt muss ich noch einmal zur zweiten Frage – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die zweite Frage war, welche Schlussfolgerungen Sie daraus ziehen würden, wenn Sie die Frage von Herrn Kaiser beantworten. So habe ich das verstanden.

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Die Schlussfolgerungen wären – noch einmal –: Wir werden diese Sachen jetzt noch einmal sehr sorgfältig dahin gehend analysieren. Weitestgehend waren es gastrointestinale Probleme, die zu diesen Withdrawals geführt haben. Ich behaupte das jetzt einfach einmal, aber ich möchte es vor allen Dingen validieren und verifizieren, dass man das nicht als schwerwiegende Ereignisse bezeichnen kann. So viele schwerwiegende hatten wir nicht. Wir müssen aber einfach davon ausgehen, dass durch diese Verzerrung eine Bewertung gegenüber Sevelamer nach unserem Dafürhalten nicht möglich ist. Dafür müsste man in der Tat eine doppelblinde Studie machen. Das war zu dem Zeitpunkt eben nicht möglich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Müller. – Frau Dr. Müller, haben Sie noch eine Nachfrage? – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Die zweite Antwort war jetzt für mich nicht ganz nachvollziehbar, aber es war vielleicht etwas zu spekulativ, was ich gefragt habe.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Im Grunde würde ich einmal abwarten, ob es eine solche Auswertung gibt. Welche Schlussfolgerungen dann daraus zu ziehen sind, muss letztlich der Unterausschuss mit Unterstützung von Herrn Kaiser herausfinden. Okay.

Frau Dr. Müller: Ihre Antwort auf den ersten Teil meiner Frage kann man schon so interpretieren, dass es eigentlich nicht darauf ausgelegt war, das zu zeigen, und man insofern – – Okay. Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser noch einmal.

Herr Dr. Kaiser: Wenn ich das für mich zusammenfasse, verstehe ich, ehrlich gesagt, Ihr Anwendungsgebiet All nicht mehr. Sie haben in Ihrem Dossier dargestellt, dass die Studie E07 ein niedriges Verzerrungspotenzial hat. Sie haben die Studie herangezogen, um zu sagen, dass Colestilan vergleichbar ist mit Sevelamer. Sie haben das zwar auch um die Daten zu Studie E10 ergänzt, aber Sie haben sich ganz wesentlich auf die Studie E07 bezogen. Sie stellen jetzt die Eignung der Studie E07 vom Grundsatz her infrage und sagen: Im Grunde genommen kann man gar keine Bewertung gegenüber Sevelamer mit dieser Studie machen. – Was ist denn jetzt richtig? Das Dossier, das Sie eingereicht haben, oder das, was Sie jetzt nach den Stellungnahmen und auch hier in der Anhörung sagen? Dann wäre die Frage, ob Sie dann nicht vielleicht sinnvollerweise einen indirekten Vergleich über einen verblindeten Placebo-Arm mit Sevelamer rechnen können. Es gibt ja placebokontrollierte Sevelamer-Studien. Da hätte man ja vielleicht einen größeren Erkenntnisgewinn bekommen können, wenn Sie den direkten Vergleich jetzt – vorher nicht, aber jetzt – doch ablehnen.

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Wie wir zu dieser Bewertung in unserem Nutzendossier kommen, ist relativ einfach zu erklären. Wir haben in unserem Nutzendossier letztendlich die Daten, die wir hatten, auch bewertet. Dazu haben wir natürlich auch die E10-Studie herangezogen. Ohne diese E10-Studie hätten wir natürlich diesen Schluss nicht ziehen können. Das IQWiG hat in seiner Bewertung die Relevanz der E10-Studie ja grundsätzlich infrage gestellt. Da sind wir bei dem Punkt, den ich auch in meinem Eingangsstatement genannt habe, nämlich dass wir schon gerne möchten, dass die E10-Studie und die Daten aus der E10-Studie mit in die Bewertung einfließen, weil wir wissen, dass in der zwölfwöchigen Therapiephase in der E07 eine Aussage dazu nicht statthaft ist. Das also zu der Frage der po-

tenziellen Diskrepanz zwischen dem, was im Nutzendossier drinsteht, und dem, was wir hier sagen. – Vielleicht hat dazu der Kollege Schneider noch eine Ergänzung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Schneider, Sie sind gefragt.

Herr Dr. Schneider (Mitsubishi Pharma): Ich würde gerne auch ergänzen wollen, weil das bei mir zumindest jetzt so anklang, als hätten wir im Nutzendossier nur auf E07 abgestellt. Dem möchte ich widersprechen. Wir haben E07 und E10 als Verbund gesehen. Das ist auch sicherlich das, was man hier tun sollte; denn die wichtigsten Daten liefert mit Sicherheit der komplette Untersuchungszeitraum und nicht nur der auf zwölf Wochen beschränkte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Das nehmen wir jetzt einfach zu Protokoll. Ich hatte den Eindruck, Herrn Kaiser ging es um die Frage, ob Sie selbst Ihre eigenen Studien relativieren. Ich lasse das jetzt einfach einmal hingestellt. Wir sollten das jetzt nicht kommentieren, sondern für die Beratung zurückstellen. Es geht jetzt einfach um die Antworten.

Ich habe auf der Agenda Frau Eckhardt, Herrn Lack und dann Frau Dr. Faber.

Frau Eckhardt: Wenn ich es richtig verstanden habe, sagen Sie, der Einfluss auf die Phosphatspiegel in der E07-Studie rührt daher, weil eine Dosistitration beim Colestilan stattfand, in der E10-Studie, die ja über einen längeren Zeitraum geht, sich die Phosphatspiegel jedoch wieder angleichen. Deswegen kann man da schon von einer ähnlichen Effektivität auf lange Sicht ausgehen. Aber führt nicht die Titration dazu, dass die Nebenwirkungen eher unterschätzt werden, weil Sie ja gar nicht mit der vollen Dosis sozusagen einsteigen?

Herr Dr. Grapenthin (Mitsubishi Pharma): Das wäre natürlich möglich. Was wir in der Studie gesehen haben, ist, dass die Therapieabbrüche, also die Withdrawals aufgrund von Nebenwirkungen, gerade in der ersten Phase der Studie abgelaufen sind; in den ersten sechs Wochen fanden die meisten Abbrüche statt. Danach waren die Patienten eigentlich relativ stabil. In der Withdrawal-Phase waren die Abbruchraten am geringsten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Eckhardt, reicht Ihnen das als Antwort?

Frau Eckhardt: Das würde für mich ja eher dafür sprechen, dass man eigentlich noch höhere Abbruchraten in der ersten Phase erwartet, wenn man da mit einer anderen Dosis einsteigen würde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Grapenthin, wollen Sie darauf noch einmal antworten?

Herr Dr. Grapenthin (Mitsubishi Pharma): Das ist jetzt natürlich eine spekulative Frage. Dazu haben wir, soweit ich weiß, keine Aussagen. Ich kann mich nicht daran erinnern. Die Abbruchraten in der E07 waren so, wie wir sie gesehen haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. Das nehmen wir zu Protokoll. – Herr Lack.

Herr Lack: Meine Frage hat sich erledigt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Für die Patientenvertretung würde ich gerne wissen, warum Sie keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben haben. Das ist insbesondere bei dieser

chronischen Erkrankung ja ein sehr wichtiger Endpunkt. Die Frage gewinnt auch noch einmal an Bedeutung im Zusammenhang mit den Dosierungsfragen, die Frau Eckhardt eben gestellt hat.

Herr Dr. Grapenthin (Mitsubishi Pharma): Lebensqualität, Quality of Life, ist sicherlich eine interessante Fragestellung und ein Endpunkt in den Studien, der immer mehr Beachtung findet. Ich weiß jetzt nicht, ob wir da im Bereich der Hyperphosphatämie weitergekommen wären, weil die Lebensqualität der Patienten mit Hyperphosphatämie, die sich einer Dialyse unterziehen, sicherlich in erster Linie von der Dialyse an sich geprägt ist. Die Erkrankung Hyperphosphatämie verursacht ja zumindest am Anfang erst einmal keine direkten Beschwerden. Die Patienten merken davon ja nichts. Erst wenn im Zusammenhang mit der Hyperphosphatämie stehende Begleiterkrankungen auftreten, kardiovaskuläre Erkrankungen, die dann auch zu kardiovaskulären Ereignissen führen, kommt es für die Patienten zu einer Einschränkung der Lebensqualität. Diese Einschränkung der Lebensqualität ist dann sicherlich auch, wenn wir jetzt einmal von einem Schlaganfall bei den Patienten ausgehen, von der Schwere des Schlaganfalls abhängig und nicht unbedingt von dem Serumphosphat Spiegel, den der Patient gehabt hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Faber, ich gehe davon aus, dass Sie sich danach noch dazu äußern wollen.

Frau Dr. Faber: Ja. Die Frage ist ja nicht beantwortet worden. Ich hatte nicht nach der Lebensqualität bei erhöhten Phosphatspiegeln gefragt, sondern nach der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zusammenhang mit der therapeutischen Strategie bei Hyperphosphatämie.

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Ich darf dazu kurz antworten, Frau Faber. Es ist so: Die Hyperphosphatämie ist symptomfrei. Insofern reden wir ja hier, wenn Sie so wollen, von einer präventiven Therapie, nämlich der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen. Das heißt, durch die Phosphatsenkung wird nicht a priori die Lebensqualität des Dialysepatienten ad hoc beeinflusst. Wir haben diese Thematik auch mit den Experten besprochen und kamen eben zu dem Schluss, dass das letztendlich nicht zu einem Ergebnis führen würde, nicht zielführend ist, wenn man bei der Hyperphosphatämie-Therapie eine Lebensqualitätsuntersuchung durchführt. Das soll nicht heißen, dass die Bedeutung der Hyperphosphatämie-Therapie in den Hintergrund geraten sollte, wie wir ja auch eingangs von den Experten gehört haben. – Vielleicht können die aber auch zu dieser Fragestellung Ihnen noch ihre Aspekte darlegen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Müller. Herr Professor Ketteler hat sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Ketteler (Klinikum Coburg): Ich bin da im Prinzip bei Ihnen. Man müsste das durchaus in Erwägung ziehen. Ich bin auch bei Mitsubishi; denn die Hyperphosphatämie kann man damit nicht überwachen, aber möglicherweise Therapiewirkungen oder Nebenwirkungen. Allerdings gibt es keine wirklich für diese Dialysesituation optimal validierten Lebensqualitätsfragebögen. Es gibt den sehr allgemeinen SF-36-Fragebogen, und es gibt gastrointestinale Fragebögen für die Normalbevölkerung, die aber wiederum die Dialysesituation und deren Nebenwirkungsspektrum nicht erfassen. Das macht die Interpretation solcher Fragebögen schwierig oder auch ein bisschen fragwürdig.

Ich weiß aber, dass in den letzten zwei, drei Jahren mehr und mehr prospektive Phase-III-Studien durchaus Lebensqualitätserfassung mit in die Protokolle aufgenommen haben, aller-

dings auch nicht als Endpunkte; denn diese Daten sind außerordentlich schwierig zu interpretieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Das ist ein Thema, das wir wiederholt an verschiedenen andere Stellen haben. Ich weiß nicht, ob Herr Dr. Dintsios sich zu einem grundsätzlichen Statement zu diesem Thema veranlasst sieht. – Nicht. Aber Herr Professor Bommer hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Bommer (Dialysezentrum Heidelberg): Ich glaube, wir müssen eines berücksichtigen: Wenn Sie eine Gefäßsklerose, eine Koronarsklerose haben, sterben Sie nicht sofort, und Ihre Lebensqualität wird nicht vom gleichen Tage an schon schlechter. Deshalb hat DOPPS auch nie Analysen der Lebensqualität bei inzidenten Patienten während des ersten Analysejahres angelegt oder ausgewertet, sondern nur bei Patienten, die lange an der Dialyse waren, weil die ganzen Folgen der Hyperphosphatämie Langzeitfolgen sind. Das sind keine Folgen, die Sie heute oder morgen merken. Sie fühlen sich vielleicht sogar wohler, wenn Sie einen hohen Phosphat Spiegel haben und keine Phosphatbinder nehmen, weil Sie ja die Tabletten nicht zu nehmen brauchen. Aber die Konsequenzen tragen Sie dann nach Jahren. Deshalb ist, wie es richtig ausgedrückt worden ist, die ganze Phosphattherapie eine prophylaktische Therapie und eine Langzeittherapie und nicht eine Akuttherapie, wie meinetwegen Kopfschmerzmittel.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für die Äußerung. – Herr Dr. Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich denke, wir haben es mit einer komplexen Intervention zu tun. Die Patienten sind ja immer noch dialysepflichtig. Wenn man sich einmal die Reduktion der Lebensqualität bei terminaler Nierenerkrankung anschaut, dann stellt man fest, dass das Ereignis der Dialysepflichtigkeit dominiert. Mit anderen Worten: Ein Instrument, das auf die Hyperphosphate abstellen würde – das hat Frau Faber nachgefragt –, müsste so änderungssensitiv sein, dass es genau die Konsequenzen aufgrund dieser Erkrankung, die in der Regel symptomfrei verläuft, abgreifen könnte. Das ist, zumindest nach meinen Kenntnissen, zurzeit nicht in der Lebensqualitätsforschung vorhanden. Darüber hinaus würden Sie es auch, weil der Einschnitt der Dialysepflichtigkeit so gravierend ist, gar nicht abbilden können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Beitrag. – Jetzt schaue ich in die Runde. – Herr Kaiser zieht zurück. Ich glaube, dass wir eigentlich alle Themen abgearbeitet und ausreichend diskutiert haben. Ich schaue auch ein wenig auf die Uhr.

Ich würde Ihnen, Herr Dr. Müller, wenn Sie wollen, noch die Gelegenheit zu einem ganz kurzen Abschlussstatement geben. Ansonsten können wir die Anhörung schließen, es sei denn, Sie hätten noch irgendeinen besonderen Punkt. Ich will nichts abwürgen. Es ist Ihr gutes Recht hier. Ich gehe aber davon aus, dass wir eigentlich alle Themen ausführlich behandelt haben.

Herr Dr. Müller (Mitsubishi Pharma): Sehr geehrter Herr Dr. Vöcking! Sehr geehrte Damen und Herren! Gerne möchte ich Ihnen dafür danken, die Gelegenheit geboten bekommen zu haben, mit Ihnen die Fragen, die Ihnen wichtig waren, aber auch unsere Kernpunkte in dieser Runde zu diskutieren. Wir sind, wie ich hoffe, zu klärenden Darstellungen in vielen Punkten gekommen, zumindest in vielen wichtigen Sachverhalten – einige werden wir, hoffe ich, noch nachliefern können –, nicht zuletzt auch durch die Beiträge der Experten, die das Dilemma der derzeitigen Phosphatbindertherapie aus der praktischen Anschauung kennen und wissen, was man beachten muss und was man definitiv nicht tun sollte. Bleiben solche Aspekte unberücksichtigt, besteht ein hohes Risiko, sich in theoretischen Überlegungen zur optimalen Bestimmung von Effekten zu verlieren oder gar Studien in Betracht zu ziehen, die

zwar wissenschaftlich hochinteressant erscheinen, aber an der Versorgungsrealität vorbeigehen. Insofern glaube ich, dass wir heute in dieser Diskussion eine wissenschaftlich vertretbare und praktikable Basis für die Bewertung von Colestilan gehört haben. Insofern möchte ich Ihnen, Herr Dr. Vöcking, herzlichen Dank für die Leitung dieser Anhörung sagen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Müller, ich danke Ihnen und Herrn Dr. Davies, Frau Marzell und den anderen Herren für die rege Teilnahme an der gesamten Diskussion, natürlich auch den Fachexperten. Ich kann Ihnen nur zusichern, dass wir das, was Sie hier eben noch einmal zusätzlich genannt haben, natürlich in die Meinungsbildung einbeziehen werden. Wünschenswert wäre, dass Sie die Daten, um die Herr Kaiser gebeten hat, uns so zügig wie eben möglich, aber auf jeden Fall innerhalb von zwei Wochen zusenden. Das können wir dann zusätzlich noch in die Betrachtung hereinnehmen. Die Relevanz muss man sich dann anschauen, wenn man dafür die Daten hat.

Jedenfalls ganz herzlichen Dank für die Teilnahme an der heutigen Anhörung. Sie werden wieder von uns hören. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg und insbesondere wünsche ich Ihnen weiterhin eine gute Gesundheit.

Damit schliesse ich die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 13.17 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2012-B-047 Colestilan

Stand: Oktober 2012

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Colestilan

[Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit Nierenversagen, die Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Calciumacetat, Calciumcarbonat Calciumacetat und Magnesiumcarbonat Aluminiumchloridhydroxid Aluminiumhydroxid</p> <p>Sevelamer Lanthan(III)carbonat</p>
<p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p><i>Nicht angezeigt.</i></p>
<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p>	<p><u>AM-RL/ Anlage 1:</u> Nr. 37. Phosphatbinder nur zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei chronischer Niereninsuffizienz und Dialyse.</p>
<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i></p>
<p>5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.</p>	<p>Berücksichtigung der unterschiedlichen Kostenniveaus zwischen verschreibungspflichtigen und nicht verschreibungspflichtigen Präparaten.</p>
<p>• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p>	<p>Sowohl verschreibungspflichtige als auch nicht verschreibungspflichtige Präparate werden als in der praktischen Anwendung bewährt angesehen.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation/SmPC bzw. Beratungsanforderung)
Colestilan BindRen® (ATC Code liegt nicht vor)	Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit Nierenversagen, die Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten.
Sevelamer (-carbonat / -hydrochlorid) V03AE02 Renagel® / Renvela®	Renagel ist indiziert zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten. Renagel sollte innerhalb einer Mehrfachtherapie angewendet werden, die zur Kontrolle der Entwicklung von renaler Knochenkrankung Kalziumzusätze, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 oder einen Analogstoff desselben enthalten könnte.
Lanthan(III)carbonat V03AE03 Fosrenol®	Fosrenol ist indiziert als phosphatbindendes Mittel zur Vermeidung einer Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die eine Hämodialysebehandlung oder eine kontinuierliche, ambulante Peritonealdialyse (CAPD) erhalten..
Calciumacetat und Magnesiumcarbonat V03AE04 OsvaRen®	Behandlung von Hyperphosphatämie in Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz bei Dialysepatienten (Hämodialyse, Peritonealdialyse).
Aluminiumhydroxid V03AE05 Antiphosphat®	Verminderung der Phosphatresorption bei niereninsuffizienten Patienten mit erhöhten Phosphatblutspiegeln und sekundärem Hyperparathyreoidismus (zur Verminderung der Aufnahme von Phosphat aus dem Darm bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen das Phosphat nicht ausreichend ausgeschieden wird, sodass der Phosphatblutspiegel ansteigt).
Calciumacetat V03AE07 Calciumacetat-Nefro®	Hyperphosphatämie, verursacht durch chronische Niereninsuffizienz bei Patienten unter Dialysebehandlung.
Calciumcarbonat V03AE08 CC-Nefro®	Erhöhtes Serumphosphat (Hyperphosphatämie) bei chronischer Niereninsuffizienz, insbesondere bei Patienten unter Dialysebehandlung.
Aluminiumchloridhydroxid V03AE09 Phosphonorm®	Zur Verminderung der Phosphataufnahme aus dem Darm bei Patienten mit Niereninsuffizienz und erhöhten Serumphosphatspiegeln insbesondere bei Patienten im Dialyseprogramm

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Indikation für die Recherche:

Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit Nierenversagen, die Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Aluminiumhydroxid, Calciumacetat, Calciumcarbonat, Lanthancarboxylat, Sevelamercarbonat, Sevelamerhydrochlorid

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit Nierenversagen, die Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **10.09.2012** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **141** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **7** Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Cochrane Reviews

<p>Navaneethan SD et al. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. Cochrane Database Syst Rev 2011; (2): CD006023</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Übergeordnete Fragestellung: Effekte verschiedener Phosphatbinder auf biochemische und patientenrelevante Endpunkte bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium 3-5D. • 60 RCTs mit 7.631 Patienten ausgewertet, meist mit hohem Biasrisiko. • There was no significant reduction in all-cause mortality (10 studies, 3079 participants: RR 0.73, 95%CI 0.46 to 1.16), or serum calcium by phosphorus (Ca x P) product with sevelamer hydrochloride compared to calcium-based agents. • There was a significant reduction in serum phosphorus (16 studies, 3126 participants: MD 0.23 mg/dL, 95% CI 0.04 to 0.42) and parathyroid hormone (PTH) (12 studies, 2551 participants; MD 56 pg/mL, 95% CI 26 to 84) but a significant increase in the risk of hypercalcaemia (12 studies, 1144 participants: RR 0.45, 95% CI 0.35 to 0.59) with calcium-based agents compared to sevelamer hydrochloride. • There was a significant increase in the risk of adverse gastrointestinal events with sevelamer hydrochloride in comparison to calcium salts (5 studies, 498 participants: RR 1.58, 95% CI 1.11 to 2.25). • Compared with calcium-based agents, lanthanum significantly reduced serum calcium (2 studies, 122 participants: MD -0.30 mg/dL, 95% CI -0.64 to -0.25) and the Ca x P product, but not serum phosphorus levels. • The effects of calcium acetate on biochemical end-points were similar to those of calcium carbonate. • There are insufficient data to establish the comparative superiority of novel non-calcium binding agents over calcium-containing phosphate binders for patient-level outcomes such as all-cause mortality and cardiovascular end-points in CKD. <p>Recherche bis März 2010.</p> <p>Anmerkung: Eine Vergleichsstudie (Crossover RCT, N=31) Sevelamer-Hydrochlorid mit Sevelamer-Carbonat zeigte keinen Unterschied bzgl. Phosphatsenkung bzw. Kalziumspiegel zwischen den Gruppen.</p>
---	--

Systematische Reviews

<p>Brunner-Ziegler S et al. Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse. Köln: DIMDI, 2009</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Übergeordnete Fragestellung: Effektivität und Effizienz von unterschiedlichen Phosphatbindern bei chronisch niereninsuffizienten Patienten. • Nur deutsch- und englischsprachige Publikationen ab 2000 berücksichtigt sowie HTA-Berichte, Systematische Reviews, RCTs mit patientenrelevanten Endpunkten (5 RCTs, 1 Metaanalyse eingeschlossen). • Sevelamer vs. kalziumhaltige Phosphatbinder: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Phosphatspiegel wird von kalziumhaltigen Phosphatbindern stärker gesenkt ▪ Kalziumspiegel bei Sevelamer niedriger (absolutes Risiko für Hyperkalziämie um 21% geringer) ▪ kein signifikanter Unterschied bzgl. Mortalität. <p>Recherche bis Februar 2008.</p>
---	--

<p>Jamal SA et al. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009; 24 (10): 3168-74.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Übergeordnete Fragestellung: Effekt von Phosphatsenkern auf Mortalität. • 8 RCTs mit 2.873 Patienten eingeschlossen, keine Sprachrestriktion, Vorgehen nach Cochrane-Standard; ausschließlich Sevelamer vs. kalziumbasierte Phosphatbinder • The primary outcome, all-cause mortality, which was based upon eight randomized controlled trials and 2873 patients [...] There was a non-significant reduction in all-cause mortality of 32% [relative risk (RR) 0.68; 95% confidence interval (CI) 0.41–1.11], in favour of noncalcium-based phosphate binders. • We found no statistically significant differences in all-cause mortality, cardiovascular mortality or vascular events among those randomized to receive calcium-based binders compared to those randomized to sevelamer. Our conclusions are limited due to an insufficient quantity and quality of trials. Indeed, we observed a trend favouring sevelamer for all outcomes and the 95% CI did not exclude a clinically important benefit. <p>Recherche bis August 2008.</p>
<p>Tonelli M et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2007; 22 (10): 2856-66</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Übergeordnete Fragestellung: Wirksamkeit und Sicherheit von Sevelamer vs. kalziumbasierten Phosphatbindern bei Patienten mit ESRD. • Keine Sprachrestriktion, 10 RCTs mit 2.991 Patienten eingeschlossen für efficacy sowie 31 prospektive Studien mit 4.085 Patienten für Sicherheit. • In pooled analyses, serum phosphate was significantly lower with calcium-based phosphate binders by 0.12 mmol/l [95% confidence interval (CI) 0.05–0.19; Figure 2] and the between-study heterogeneity was large (I²=64%). All RCTs favoured calcium-based phosphate binders. • The overall weighted mean difference in serum calcium was significantly lower with sevelamer therapy by 0.10 mmol/l (0.12 to 0.07; Table 3). • The absolute risk of hypercalcaemia was 21% lower in sevelamer recipients (95% CI 13–29; I²/436%). The number needed to harm (i.e. to result in one participant experiencing at least one episode of hypercalcaemia) was 5 (3–8). • Compared with oral calcium-based phosphate binders, there was no evidence that sevelamer reduced all-cause mortality, cardiovascular mortality or the frequency of symptomatic bone disease, and no evidence that sevelamer improved quality of life. • although sevelamer provides comparable control of serum phosphate levels with a lower risk of hypercalcaemia than calcium-based phosphate binders, we found no convincing evidence that sevelamer improves clinically relevant outcomes in ESRD patients. <p>Recherche bis Januar 2007.</p>
<p>Tran K, Banks R. Sevelamer hydrochloride for the treatment of patients with chronic kidney disease: a review of the clinical effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and</p>	<ul style="list-style-type: none"> • HTA-Bericht von CADTH, übergeordnete Fragestellung: klinische Wirksamkeit von Sevelamer-Hydrochlorid zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Dialyse-Patienten, sowie Vergleich der Wirksamkeit von Sevelamer und Lanthan-Carbonat • Eingeschränkte Literaturrecherche; 3 systematische Reviews und 18 RCTs eingeschlossen; kein Vergleich Sevelamer vs. Lanthan identifiziert. • The published literature shows that sevelamer appears to as effective as calcium-based phosphate binders in the management

<p>Technologies in Health (CADTH), 2009</p>	<p>of hyperphosphatemia in dialysis patients without elevating serum calcium levels, although the phosphate levels in sevelamer treated patients were slightly higher than those receiving calcium based agents.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sevelamer may slow down the progression of vascular calcification. • There is no evidence in the published literature that sevelamer improves morbidity and mortality in dialysis patients. • Studies on direct comparison of sevelamer and lanthanum carbonate were not identified and therefore conclusions about comparative clinical effectiveness are not possible. <p>Recherche bis August 2009.</p>
<p>Zhang Q et al. Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients. <i>Nephron Clinical Practice</i> 2010; 115 (4): c259-c267</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Übergeordnete Fragestellung: Effekt von Sevelamer-Hydrochlorid vs. kalziumbasierte Phosphatbinder auf coronary artery calcification score, C-reaktives Protein, alkalische Phosphatase und intaktes Parathormon bei Dialysepatienten. • Keine Sprachrestriktion, 14 RCTs mit 3.271 Patienten eingeschlossen. • Phosphatspiegel unter Sevelamer höher (WMD 0,18 mg/dl 95%-CI -0,02;0,37, p=0,005), Calciumspiegel unter Sevelamer niedriger (WMD -0.38 mg/dl 95%-CI -0,62;-0,14, p<0,00001). • Effects on Cardiovascular Calcification: Four trials reported changes in the CAC score from baseline. Taken together, no significant difference was found between the sevelamer group and the CBPB group (WMD -74.87; 95% CI -159.96 to 10.22) (fig. 2). There was no significant heterogeneity of trial results ($I^2 = 3.56$, $P = 0.31$, $12 = 15.7\%$). • In conclusion, the results of this meta-analysis indicate that there is no difference between sevelamer and CBPBs in reducing vascular calcification in patients undergoing HD. <p>Recherche bis April 2009.</p>

Leitlinien

<p>International Society of Nephrology (ISN). KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). <i>Kidney Int Suppl</i> 2009; 76 (113): S1-130.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Übergeordnete Fragestellung: Diagnose, Untersuchung, Prävention und Therapie von Störungen des Knochen- und Mineralhaushalts bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. • Update der Leitlinie von 2003, Übernahme des GRADE-Ansatzes; 12 RCTs ($N \geq 25$, $FU > 6$ Monate) eingeschlossen. • Recommendation 4.1.4: In patients with CKD stages 3–5 (2D) and 5D (2B), we suggest using phosphate-binding agents in the treatment of hyperphosphatemia. It is reasonable that the choice of phosphate binder takes into account CKD stage, presence of other components of CKD–MBD, concomitant therapies, and side-effect profile (not graded). • Recommendation 4.1.5: In patients with CKD stages 3–5D and hyperphosphatemia, we recommend restricting the dose of calcium-based phosphate binders and/or the dose of calcitriol or vitamin D analog in the presence of persistent or recurrent hypercalcemia (1B). • Recommendation 4.1.6: In patients with CKD stages 3–5D, we recommend avoiding the long-term use of aluminum-containing phosphate binders and, in patients with CKD stage 5D, avoiding
--	---

	<p>dialysate aluminum contamination to prevent aluminum intoxication (1C).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recommendation 4.1.8: In patients with CKD stage 5D, we suggest increasing dialytic phosphate removal in the treatment of persistent hyperphosphatemia (2C). • Vascular calcification: The use of sevelamer-HCl attenuates the progression of arterial calcification in patients with CKD stages 3–5 and stage 5D when compared with the use of calcium-based salts in some, but not all, studies. The effect of other binders on progression of vascular calcification has not been systematically studied. Most important, it is not clear whether slowing vascular calcification translates into improvements in clinical outcomes (S. S56). • Overall, there is insufficient comparative efficacy data on clinical outcomes to make a recommendation for the use of a specific binder for all patients (S. S54). <p>Recherche bis Dezember 2008.</p> <p>Erläuterungen: CKD Stage 5D = Dialyse Level 1= we recommend, Level 2= we suggest Evidenzqualität: A=high, B=moderate, C=low, D=very low</p>
--	---

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

PubMed 06.09.2012
Systematische Reviews

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search kidney failure, chronic[MeSH Terms]	72579
#2	Search ((((((("chronic kidney disease"[Title/Abstract]) OR "chronic kidney failure"[Title/Abstract]) OR "chronic renal failure"[Title/Abstract]) OR "chronic renal disease"[Title/Abstract]) OR "end stage renal disease"[Title/Abstract]) OR "esrd"[Title/Abstract]) OR "ckd"[Title/Abstract]	54094
#3	Search (#1) OR #2	95527
#4	Search "renal dialysis"[MeSH Terms]	85663
#5	Search (haemodialysis[Title/Abstract]) OR renal dialysis[Title/Abstract]	11926
#6	Search "peritoneal dialysis"[Title/Abstract]	18516
#7	Search (((#4) OR #) OR #5) OR #6	90942
#8	Search (#7) OR #3	110918
#9	Search "hyperphosphatemia"[MeSH Terms]	494
#10	Search ("hyperphosphatemia"[Title/Abstract]) OR "hyperphosphatemic"[Title/Abstract] OR "phosphate"[Title/Abstract] OR "phosphorus"[Title/Abstract]	210831
#11	Search (#9) OR #10	211059
#12	Search (#11) AND #8	5392
#13	Search (#11) AND #8 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	2135
#14	Search hta[Title/Abstract] OR technology[Title/Abstract] AND (report[Title/Abstract] OR assessment)[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND (analysis[Title/Abstract] OR analyt*[Title/Abstract])) OR (meta-analyt*) OR (meta-analysis[Title/Abstract]) OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract])	51686
#15	Search (#13) AND #14	19
#16	Search (#13) Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Systematic Reviews	74
#17	Search (#13) Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Meta-Analysis	13
#18	Search (#13) Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	23
#19	Search (#17) OR #16 OR #15 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	74

PubMed 10.09.2012
Leitlinien

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search kidney failure, chronic[MeSH Terms]	72579
#2	Search ((((((("chronic kidney disease"[Title/Abstract]) OR "chronic kidney failure"[Title/Abstract]) OR "chronic renal failure"[Title/Abstract]) OR "chronic renal disease"[Title/Abstract]) OR "end stage renal disease"[Title/Abstract]) OR "esrd"[Title/Abstract]) OR "ckd"[Title/Abstract]	54094
#3	Search (#1) OR #2	95527
#4	Search "renal dialysis"[MeSH Terms]	85663
#5	Search (haemodialysis[Title/Abstract]) OR renal dialysis[Title/Abstract]	11926
#6	Search "peritoneal dialysis"[Title/Abstract]	18516
#7	Search (((#4) OR #) OR #5) OR #6	90942
#8	Search (#7) OR #3	110918
#9	Search "hyperphosphatemia"[MeSH Terms]	494
#10	Search ("hyperphosphatemia"[Title/Abstract]) OR	210831

	"hyperphosphatemic"[Title/Abstract] OR "phosphate"[Title/Abstract] OR "phosphorus"[Title/Abstract]	
#11	Search (#9) OR #10	211059
#12	Search (#11) AND #8	5392
#13	Search (#11) AND #8 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	2135
#20	Search (#13) Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Practice Guideline	6
#21	Search (#13) Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Guideline	6
#22	Search guideline*[Title]	43323
#23	Search (#22) AND #13	41
#24	Search ((#48) OR #46) OR #45	45

10.09.2012
Cochrane

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Kidney Failure, Chronic explode all trees	3004
#2	(chronic kidney disease):ti,ab OR (chronic kidney failure):ti,ab OR (chronic renal failure):ti,ab OR (chronic renal disease):ti,ab OR (end stage renal disease):ti,ab OR (esrd):ti,ab OR (ckd):ti,ab	3812
#3	MeSH descriptor Renal Dialysis explode all trees	3828
#4	haemodialysis:ti,ab OR (renal dialysis):ti,ab OR (peritoneal dialysis):ti,ab	3272
#5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	8430
#6	MeSH descriptor Hyperphosphatemia explode all trees	50
#7	hyperphosphatemia:Ti,ab OR phoshate:ti,ab	9920
#10	(#6 OR #7)	9970
#11	(#5 AND #10)	208
#12	(#11), from 2007 to 2012	162

Search Results

Show Results in 12:

Cochrane Reviews [80] | [Other Reviews \[5\]](#) | [Trials \[66\]](#) | [Methods Studies \[0\]](#) | [Technology Assessments \[0\]](#) | [Economic Evaluations \[11\]](#) | [Cochrane Groups \[0\]](#)

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie im Internet per Handsuche nach Leitlinien gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 141 Quellen.

Literatur:

Brunner-Ziegler S, Froschl B, Hiebinger C, Wimmer A, Zsifkovits J. Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse. [Effectiveness and cost-efficiency of phosphate binders in hemodialysis]. Köln: DIMDI, 2009. (Schriftenreihe Health Technology Assessment ; Bd. 87).

International Society of Nephrology (ISN). KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 76 (113): S1-130.

Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, Mendelssohn DC, Tsuyuki RT. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (10): 3168-74.

Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD006023.

Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, Lee H, Klarenbach S, Shrive F, Manns B. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 22 (10): 2856-66.

Tran K, Banks R. Sevelamer hydrochloride for the treatment of patients with chronic kidney disease: a review of the clinical effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2009.

Zhang Q, Li M, Lu Y, Li H, Gu Y, Hao C, Chen J. Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients. *Nephron Clinical Practice* 2010; 115 (4): c259-c267.