

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V –
Sucroferric Oxyhydroxid**

Vom 19. März 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12

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.

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 Sucroferric Oxyhydroxid ist der 1. Oktober 2014. 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 1. Oktober 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2015 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 Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und 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 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene

Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxid nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sucroferric Oxyhydroxid (Velphoro[®]) gemäß Fachinformation:

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

Velphoro[®] sollte im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, dazu zählen die Zuführung von Calcium-Präparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoge oder Kalzिमimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.

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:

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 Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung sind nicht verschreibungspflichtige aluminium- oder kalzium- (und magnesium-) haltige Phosphatbinder zugelassen, sowie die verschreibungspflichtigen Phosphatbinder Colestilan, 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.
Für den Wirkstoff Colestilan liegt ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V in diesem Anwendungsgebiet vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat einen Antrag auf Rückgabe der Lizenz für Colestilan zum 31.03.2015 bei der Europäischen Kommission gestellt. Der Wirkstoff wird daher bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.
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.

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

Für die Mehrzahl der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten sind kalziumhaltige Phosphatbinder sowie die verschreibungspflichtigen Phosphatbinder Sevelamer und Lanthan(III)-karbonat gleichermaßen geeignet. Unter Anwendung des in § 6 Abs. 2a AM-NutzenV festgelegten Grundsatzes, dass wenn für die Vergleichstherapie mehrere Alternativen gleichermaßen zweckmäßig sind, kann der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden.

Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind jedoch sowohl Patienten umfasst, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder, Sevelamer und Lanthankarbonat in einem Alternativverhältnis stehen, also gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, für die nur jeweils Sevelamer oder Lanthan(III)-karbonat in Frage kommen.

Dabei stellen Hyperkalzämie und/oder andere Kontraindikationen eine Limitation für die Anwendung kalziumhaltiger 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 und die Festlegung einer separaten zweckmäßigen Vergleichstherapie als sachgerecht erachtet. Für die Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. wegen einer Hyperkalzämie), stellen Sevelamer oder Lanthankarbonat die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sevelamer) legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden offenen, randomisierten, kontrollierten multizentrischen Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B vor.

Diese Studien sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid aus folgenden Gründen nicht geeignet:

Studie PA-CL-03A

In der 6-armigen Phase-II-Studie PA-CL-03A wurden erwachsene Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse und mit einem Serumphosphatspiegel von mindestens 1,78 mmol/l untersucht. Verglichen wurde Sucroferric Oxyhydroxid in 5 fixen Dosierungen mit Sevelamerhydrochlorid in fixer Dosierung von 4,8 g/Tag. Die Patienten mussten mindestens einen Monat vor dem Screening eine stabile Phosphatbinderdosis erhalten haben. Insgesamt wurden 128 den 5 Sucroferric-Oxyhydroxid-Interventionsgruppen (Gruppe 1: 1,25 g/Tag (n = 26), Gruppe 2: 5,0 g/Tag (n = 26), Gruppe 3: 7,5 g/Tag (n = 25), Gruppe 4: 10,0 g/Tag (n = 27) und Gruppe 5: 12,5 g/Tag (n = 24)) sowie 26 Patienten der Kontrollgruppe (Sevelamerhydrochlorid) randomisiert zugeteilt. Für die Bewertung relevant wären grundsätzlich nur die Patienten, die in der Interventionsgruppe von Sucroferric Oxyhydroxid

eine Dosierung von 7,5 g/Tag, entsprechend der laut Fachinformation vorgesehenen Startdosis, erhalten haben.

Sofern die Patienten Vitamin D oder entsprechende Analoga oder Kalzimetika erhielten, durften diese auch in der Studie eingenommen werden, mussten aber seit mindestens 1 Monat auf eine konstante Dosis eingestellt sein und durften während der Studie nicht geändert werden. Die Behandlungsdauer betrug 6 Wochen, die Nachbeobachtungsdauer 2 Wochen. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des Serumphosphatspiegels.

Die Studie PA-CL-03A ist insgesamt jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da zum einen beide Wirkstoffe nicht gemäß Zulassung in Abhängigkeit vom Serumphosphatspiegel titriert werden konnten und zum anderen Sevelamerhydrochlorid für einen bedeutsamen Anteil der Patienten überdosiert war. Darüber hinaus soll Sucroferric Oxyhydroxid laut Zulassung im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, worunter die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzimetika in der Fachinformation von Sucroferric Oxyhydroxid genannt wird. Dieser multiple Therapieansatz wurde in der Studie jedoch nicht bzw. nur sehr restriktiv umgesetzt.

Gemäß Fachinformation² ist die Startdosis von Sevelamerhydrochlorid in Abhängigkeit vom Serumphosphatspiegel des Patienten zu wählen. Wenn der Serumphosphatspiegel zwischen 1,76 mmol/l und 2,42 mmol/l liegt, beträgt die zugelassene Startdosis 2,4 g/Tag Sevelamerhydrochlorid. Liegt der Serumphosphatspiegel über 2,42 mmol/l, ist die Therapie laut Zulassung mit 4,8 g/Tag zu beginnen und die Dosis im weiteren Behandlungsverlauf patientenindividuell - ebenfalls abhängig vom Serumphosphatspiegel des Patienten - anzupassen (Titration).

In der Studie PA-CL-03A wurde die Startdosis von Sevelamerhydrochlorid jedoch für alle Patienten einheitlich mit 4,8 g/Tag, unabhängig vom Serumphosphatspiegel, festgesetzt. Diese Startdosis würde der Zulassung entsprechen, wenn alle Patienten zu Studienbeginn einen Serumphosphatspiegel von über 2,42 mmol/l aufweisen würden. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier lässt sich jedoch ableiten, dass ungefähr 64%³ der Patienten im Sevelamer-Arm überdosiert waren (mittlerer Serumphosphatspiegel (Standardabweichung) von 2,24 (0,52) mmol/l zu Studienbeginn für Patienten des Sevelamer-Arms der Studie PA-CL-03A). Die sich aus der Überdosierung ergebenden Unsicherheiten werden durch die fehlende Titrationsmöglichkeit in der Studie verstärkt. Eine Titration war in der Studie PA-CL-03A generell nicht erlaubt, die Wirkstoffe Sucroferric Oxyhydroxid bzw. Sevelamerhydrochlorid wurden in der 6-wöchigen Behandlungsphase entgegen der Zulassungen jeweils in fixer Dosierung verabreicht.

Wie oben bereits beschrieben, verstärkt die fehlende Titration das Problem der bereits genannten Überdosierung im Sevelamer-Arm, da die Patienten auch zeitnah zu Studienbeginn keine Möglichkeit erhielten, ihre Dosierung zu reduzieren. Darüber hinaus wurde die hohe Dosierung bei allen Patienten aufrechterhalten, obwohl der Serumphosphatspiegel der Patienten im Verlauf der Studie im Mittel weiter absank. Die bei einem relevanten Anteil der Patienten nicht-zulassungskonforme Überdosierung von

² Fachinformation Sevelamer-Hydrochlorid (Renagel® 800 mg; Stand: Dezember 2011)

³ eigene Berechnung des IQWiG

Sevelamerhydrochlorid, zusammen mit der fehlenden Titrationsmöglichkeit, führen insgesamt zu einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse, insbesondere hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, zuungunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Studienbeginn sowie im weiteren Studienverlauf. Hinzu kommt, dass der multiple Therapieansatz (lt. Fachinformation von Sucroferric Oxyhydroxid: Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzिमimetika), im Rahmen dessen Sucroferric Oxyhydroxid angewendet werden sollte, nicht umgesetzt bzw. sehr restriktiv gehandhabt wurde. In der Studie PA-CL-03A war es nicht allen Patienten erlaubt, solche Medikamente einzunehmen. Nur Patienten, die bereits 1 Monat vor dem Screening für die Studie PA-CL-03A konstante Dosen von Vitamin D, Vitamin-D-Analoga und/ oder Kalzिमimetika erhielten, durften diese im weiteren Studienverlauf beibehalten, jedoch während der Studie nicht patientenindividuell anpassen. Patienten, die die oben genannte Begleitmedikation zu Beginn der Studie noch nicht erhielten, war es nicht erlaubt, während der Studie mit deren Einnahme zu beginnen. Beide Studienarme zusammengenommen, erhielten insgesamt weniger als die Hälfte der Patienten die laut Fachinformation vorgesehene Begleittherapie. Es bleibt unklar, ob die Patienten, die zu Studienbeginn und im weiteren Verlauf der Studie keine Begleittherapie erhalten haben, eine solche ggf. benötigt hätten.

In der Gesamtschau ist die Studie PA-CL-03A aufgrund der für die Mehrheit der Patienten nicht zulassungskonformen Startdosierung von Sevelamerhydrochlorid, der fehlenden Titrationsmöglichkeiten in den Interventions- und Vergleichsgruppen der Studie sowie der fehlenden bzw. nicht adäquaten Umsetzung des multiplen Therapieansatzes, in dessen Rahmen Sucroferric Oxyhydroxid gemäß Zulassung anzuwenden ist, für die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid nicht geeignet.

Studie PA-CL-05A/05B

Bei der Studie PA-CL-05A/05B handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte multizentrische Phase-III-Studie. Verglichen wurde Sucroferric Oxyhydroxid mit Sevelamerkarbonat. In der Studie wurden erwachsene Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämo- oder Peritonealdialyse und mit einem Serumphosphat Spiegel von mindestens 1,94 mmol/l untersucht. Die Studie PA-CL-05A/05B besteht aus 2 Teilstudien, Studie PA-CL-05A und Studie PA-CL-05B.

Die Teilstudie PA-CL-05A besteht aus zwei Phasen (nachfolgend als Behandlungsphase 1 und 2 benannt). Für die Behandlungsphase 1 wurden insgesamt 710 Patienten zu Sucroferric Oxyhydroxid und 349 Patienten zu Sevelamerkarbonat randomisiert. Nach 24 Wochen wurde die 3-wöchige Behandlungsphase 2 bis Woche 27 eingebettet. Es wurden systematisch die ersten 100 Patienten aus dem Sucroferric-Oxyhydroxid-Arm, die sich einer Hämodialyse unterzogen und einen Serumphosphat Spiegel von < 1,78 mmol/l in Woche 20 erreichten, ausgewählt und 99 erneut randomisiert (Gruppe 1: Sucroferric Oxyhydroxid als Erhaltungsdosis; Gruppe 2: Sucroferric Oxyhydroxid 1,25 g/Tag).

Alle anderen Patienten der Behandlungsphase 1 wurden nach Ende der Studie PA-CL-05A gemäß ihrer Zuteilung weiterbehandelt. Die Extensionsstudie PA-CL-05B wurde bis Woche 52 fortgeführt. Hier konnten alle Patienten teilnehmen, die die Studie PA-CL-05A beendet hatten und zu einem bestimmten Zeitpunkt einen Serumkalzium Spiegel von $\leq 2,75$ mmol/l aufwiesen. Patienten, die in der Behandlungsphase 2 Sucroferric Oxyhydroxid in der Dosis

1,25 g/Tag erhalten hatten (n = 49), konnten nicht in der Studie PA-CL-05B teilnehmen. 62,2% der in Studie PA-CL-05A randomisierten Patienten nahmen noch in Studie PA-CL-05B teil (n = 391 im Sucroferric-Oxyhydroxid-Arm, n = 268 im Sevelamerkarbonat-Arm). Die in der Behandlungsphase 1 (PA-CL-05A) zu Sucroferric Oxyhydroxid randomisierten Patienten erhielten alle eine Startdosis von 5 g/Tag (entsprechend 1000 mg Eisen).

Alle Patienten im Sevelamer-Arm erhielten eine Startdosis von 4,8 g/Tag. Eine patientenindividuelle Dosisanpassung abhängig vom Serumphosphat Spiegel war für beide Studienarme in den ersten 8 Wochen vorgesehen. Danach erhielten die Patienten zwar eine Erhaltungsdosis, Dosisanpassungen waren aber jeweils aus Gründen der Verträglichkeit und Wirksamkeit möglich. Vitamin D, seine Analoga oder Kalziummimetika sollten während der Studie, sofern möglich, in konstanter Dosierung verabreicht werden. Dosisänderungen dieser Begleitmedikation waren aus Gründen der Sicherheit oder der Verträglichkeit ebenfalls möglich. In der Studie PA-CL-05B setzten die Patienten ihre Behandlung aus der Studie PA-CL-05A fort.

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

Laut Fachinformation von Sucroferric Oxyhydroxid beträgt die empfohlene Startdosis 7,5 g/Tag (entsprechend 1500 mg Eisen), abhängig vom Serumphosphat Spiegel soll anschließend patientenindividuell alle 2-4 Wochen eine Titration zu höheren oder niedrigeren Dosen in Schritten von 500 mg Eisen erfolgen. Die in der Behandlungsphase 1 der Studie PA-CL-05A in den Sucroferric-Oxyhydroxid-Arm randomisierten Patienten erhielten jedoch eine Startdosis von 5 g/Tag (entsprechend 1000 mg Eisen), unabhängig vom Serumphosphat Spiegel. Somit wurde in der Studie PA-CL-05A für alle Patienten eine zu geringe Startdosis von Sucroferric Oxyhydroxid gewählt.

Die Startdosis von Sevelamerkarbonat hängt gemäß Fachinformation vom Serumphosphat Spiegel des Patienten ab. Liegt der Serumphosphat Spiegel zwischen 1,78 mmol/l und 2,42 mmol/l, soll der Patient 2,4 g/Tag Sevelamerkarbonat als Startdosis erhalten. Liegt der Serumphosphat Spiegel über 2,42 mmol/l, soll die Therapie mit 4,8 g/Tag begonnen werden, ebenfalls gefolgt von einer patientenindividuellen Titration in Abhängigkeit vom Serumphosphat Spiegel. In der Studie wurde jedoch für alle Patienten unabhängig vom Serumphosphat Spiegel eine Startdosierung von 4,8 g/Tag festgesetzt. Bei einem mittlerem Serumphosphat Spiegel (SD) von 2,41 (0,57) mmol/l⁴ zu Studienbeginn ist von einer Überdosierung des Wirkstoffes Sevelamer für ca. 51% der Patienten³ im Vergleichsarm auszugehen. Eine zeitnahe Anpassung der zu niedrigen (Sucroferric Oxyhydroxid) bzw. der zu hohen Startdosis (Sevelamer) an die entsprechenden, zugelassenen (Start-)Dosierungen in Abhängigkeit von individuellen Serumphosphat Spiegeln erfolgte nicht. Insgesamt ist die Studie PA-CL-05A/05B aufgrund der für einen relevanten Anteil der Patienten nicht zulassungskonformen Dosierungen für eine Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sevelamer nicht geeignet. Aufgrund der zu geringen Startdosis von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber einer zu hohen Startdosis von Sevelamer ist von einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten des zu bewertenden Wirkstoffes hinsichtlich der Bewertung der Nutzenaspekte, sowie auf der anderen Seite zuungunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für eine Bewertung der unerwünschten Ereignisse auszugehen. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der Studie

⁴ Angaben aus Modul 4 des Dossiers, Tabelle 4-54

PA-CL-05A/05B zu Woche 52 als hochverzerrt angesehen, da ein hoher Anteil der Patienten die Studie nicht für 52 Wochen durchlaufen hat. So wurde ein Teil der Patienten aus dem Sucroferric-Oxyhydroxid-Arm systematisch ausgewählt, um für eine eingebettete 3-wöchige Studie neu randomisiert zu werden. Etwa die Hälfte der Patienten wurde danach von der Teilnahme am weiteren Studienverlauf bis Woche 52 ausgeschlossen. Zudem beendete ein großer Anteil der Patienten die Studie nach 24 Wochen. Insgesamt haben somit zum Ende der Studie PA-CL-05B (nach 52 Wochen) stark unterschiedliche Anteile an Patienten, und zwar 45,4% des Sucroferric-Oxyhydroxid-Arms im Vergleich zu 65,0% des Sevelamerkarbonat-Arms, die Studie abgeschlossen, so dass - eine prinzipielle Eignung der Studie vorausgesetzt - nur die Auswertungen zu Woche 24 und damit für einen lediglich kurzen Beobachtungszeitraum für eine Bewertung relevant gewesen wären.

Es lassen sich daher insgesamt keine Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Studie PA-CL-05A/05B ableiten.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid daher wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid zur Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sevelamer) ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer stellt keine separaten Ergebnisse für Patienten, die für eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern infrage kommen, dar. Im Dossier werden nur Ergebnisse für die gesamte Studienpopulationen der Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B sowie für die Teilpopulation der Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder (siehe b)), dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten Studien für die Bewertung eines Zusatznutzens, weder separat für diese Teilpopulation, noch für die Gesamtpopulation, vorgelegt (siehe Ausführungen Seite 5-9). Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher für Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist, nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sevelamer ist nicht belegt.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sevelamer) bei Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind, legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Teilpopulationen der beiden Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B vor, die Patienten mit Kontraindikation für Kalziumhaltige Phosphatbinder umfasst. Da die beiden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Studien jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid, sowohl für die

Gesamtpopulation, als auch für Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind, aus den oben ausgeführten Gründen (Seite 5-9) für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet sind, ist der Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid in dieser Patientenpopulation nicht belegt.

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 Spanne von ca. 56 600 bis 71 500 Patienten für das gesamte Anwendungsgebiet von Sucroferric Oxyhydroxid (unabhängig vom Vorliegen einer Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder) zugrunde. Grundlage für die Berechnung ist die Prävalenz der erwachsenen Patienten, die sich dauerhaft einer Dialyse unterziehen. Die Angaben zur Obergrenze der Patientenzahlen wurden aus den Daten des Projekts „QuaSi-Niere“ aus dem Jahre 2006 abgeleitet und unter Zugrundlegung einer konstanten jährlichen Änderungsrate von 3,99% auf das Jahr 2014 hochgerechnet (nach Hochrechnung der Daten des Projekts auf 100% Rücklaufquote und bereinigt um den Anteil der GKV-Versicherten). Die Angaben zur Untergrenze entstammen dem morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (RSA) und wurden auf Basis des Durchschnitts der Daten der Morbiditätsgruppe HMG130 aus den Jahren 2011 bis 2013 ermittelt. Auf Grundlage der Studie *Dialysis Outcomes and Patterns* wurde die Anzahl der Dialyse-Patienten mit medikamentöser Behandlung zur Einstellung des Phosphatspiegels in Deutschland ermittelt.

Bei den Angaben zur Obergrenze ist von einer Überschätzung auszugehen, da die vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Projektion der Daten aus dem Jahr 2006 auf 2014 zugrunde gelegte konstante jährliche Änderungsrate von 3,99% als zu hoch eingeschätzt wird.

Die Abschätzungen zur Untergrenze werden hingegen als plausibel angesehen.

Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ist bei 49% der Patienten von einer Kontraindikation gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern auszugehen. Für die Patientengruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist, wird entsprechend eine Untergrenze von 28 865 sowie eine Obergrenze von 36 465 Patienten, für Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind, eine Spanne von 27 735 - 35 035 Patienten, hergeleitet; wobei - wie oben bereits ausgeführt - die Untergrenze als plausibel, die Obergrenze als überschätzt bewertet wird.

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 Velphoro® (Wirkstoff: Sucroferric Oxyhydroxid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002705/WC500175254.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Entsprechend der Fachinformation für Sucroferric Oxyhydroxid (Velphoro[®], Stand August 2014) beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Sucroferric Oxyhydroxid 1500 mg pro Tag. Auf die Darstellung der in Abhängigkeit vom Serumphosphatsspiegel vorzunehmenden Titration zu niedrigeren oder höheren Dosierungen ausgehend von der Startdosierung wird insbesondere aufgrund der individuellen Dauer und Dosierung verzichtet. Laut Fachinformation von Sucroferric Oxyhydroxid beträgt die Erhaltungsdosis 500 mg Eisen (1 Tablette pro Tag) bis 3000 mg (6 Tabletten pro Tag).

Der Berechnung der Therapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie mit „kalziumhaltigen Phosphatbindern“ wurden für den Wirkstoff Kalziumkarbonat die Fachinformationen für CC Nefro[®] und Dreisacarb[®] zugrunde gelegt, für den Wirkstoff Kalziumazetat die Fachinformationen für Calcet[®], Calciumacetat KyraMed und Calciumacetat-Nefro[®] und für die Wirkstoffkombination von Kalziumazetat und Magnesiumkarbonat die Fachinformation für OsvaRen[®].

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[®] 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® 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 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 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung eingesetzt, die sich einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse unterziehen, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Fresenius Medical Care Deutschland GmbH hat mit Schreiben vom 27. Mai 2014, eingegangen am 27. Mai 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Juli 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 16. Juli 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. September 2014 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 1. Oktober 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß Kapitel 5 § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Sucroferric Oxyhydroxid ist der 1. Oktober 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Oktober 2014 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 Sucroferric Oxyhydroxid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Dezember 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2015 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2015 statt.

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 sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. März 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. März 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	17. Juni 2014	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2014	Feststellung der formalen Vollständigkeit
AG § 35a	3. Februar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Februar 2015 3. März 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-

		nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2015	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	19. März 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken