Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
3. Bürokratiekosten 13
4. Verfahrensablauf 13
5. Beschluss 15
6. Veröffentlichung Bundesanzeiger 22

B. Bewertungsverfahren 26

1. Bewertungsgrundlagen 26
2. Bewertungsentscheidung 26

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 26

2.2 Nutzenbewertung 26

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 26

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 26

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 26

2.2.4 Therapiekosten 26

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 27

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 28
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung 33

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 34

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 35

5.1 Stellungnahme der Fresenius Medical Care Deutschland GmbH 35

5.2 Stellungnahme Prof. Floege Uniklinikum Aachen 79

5.3 Stellungnahme Herr Prof. Ketteler 87
5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 95
5.5 Stellungnahme Shire Deutschland GmbH 115
D. Anlagen 122
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 122
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 138

A. Tragende Gründe und Beschluss

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.

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 Oxyhydroxidgegenüber 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 ge-

mäß den Allgemeinen Methoden[1] 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 Kalzimimetika, 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. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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

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 Bundesauschusses 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 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 Kalzimimetika 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 Serumphosphatspeigel titriert werden konnten und zum anderen Sevelamerhydrochlorid für einen bedeutsamen Anteil der Patienten überdosiert war. Darüber hinaus soll Sucroferric Oxyhxdroxid laut Zulassung im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, worunter die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzimimetika in der Fachinformation von Sucroferric Oxyhxdroxid genannt wird. Dieser multiple Therapieansatz wurde in der Studie jedoch nicht bzw. nur sehr restriktiv umgesetzt.

Gemäß Fachinformation[2] 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 Serumphosphastspiegel, 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 ergebenen 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 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 Kalzimimetika), im Rahmen dessen Sucroferric Oxyhydroxid angewendet werden sollte,

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

[3] eigene Berechnung des IQWiG

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 Kalzimimetika 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 Sevelamerhydrochlortid, 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 Serumphosphatspiegel 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 Serumphosphatspiegel 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 Serumkalziumspiegel von ≤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 Serumphosphatspiegel 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 Kalzimimetika 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 Serumphosphatspiegel 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 Serumphosphatspiegel. Somit wurde in der Studie PA-CL-05A für alle Patienten eine zu geringe Startdosis von Sucorferric Oxyhydroxid gewählt.
Die Startdosis von Sevelamerkarbonat hängt gemäß Fachinformation vom Serumphosphatspiegel des Patienten ab. Liegt der Serumphosphatspiegel zwischen 1,78 mmol/l und 2,42 mmol/l, soll der Patient 2,4 g/Tag Sevelamerkarbonat als Startdosis erhalten. Liegt der Serumphosphatspiegel über 2,42 mmol/l, soll die Therapie mit 4,8 g/Tag begonnen werden, ebenfalls gefolgt von einer patientenindividuellen Titration in Abhängigkeit vom Serumphosphatspiegel. In der Studie wurde jedoch für alle Patienten unabhängig vom Serumphosphatspiegel eine Startdosierung von 4,8 g/Tag festgesetzt. Bei einem mittlerem Serumphosphatspiegel (SD) von 2,41 (0,57) mmol/l[4] zu Studienbeginn ist von einer Überdosierung des Wirkstoffes Sevelamer für ca. 51% der Patienten[3] 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 Serumphosphatspiegeln 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 Sucrofferic 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 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.

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

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sucrofferic 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 Lanthankarbonat 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 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 berück-sichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweck-mäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbild-bestimmungen, 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 Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
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

5. Beschluss

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. März 2015 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 19. März 2015 (BAnz AT 20.04.2015 B3), wie folgt zu ändern:

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

Sucroferric Oxyhydroxid

Beschluss vom: 19. März 2015
In Kraft getreten am: 19. März 2015
BAnz AT 04.05.2015 B4

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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 Kalzimimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse 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 (Sevelamer):

a) <u>Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist:</u>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) <u>Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind:</u>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

a) <u>Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist</u>

mindestens ca. 28 865 - 36 465 Patienten

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

bis zu ca. 27 735 - 35 035 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 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

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sucroferric Oxyhydroxid	1 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat)				
Kalziumkarbonat	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Kalziumazetat	3 - 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Sevelamer	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lanthankarbonat	3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Wirkstärke pro Tag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sucroferric Oxyhydroxid	500 mg	500 - 3000 mg[1]	90	365 bis 2190 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat)				
Kalzium-karbonat	500 mg	3 - 10 g	200 Filmtab-letten	2 190 bis 7 300 Tabletten
Kalziumazetat	475 / 500 / 660 / 700 / 950 mg	2,85 - 7,6 g	200 Filmtab-letten	1 095 bis 2 920 Tabletten
Kalziumazetat + Magnesium-karbonat	435 mg + 235 mg	3 - 12 Tabl.	200 Filmtab-letten	1 095 bis 4 380 Tabletten
Sevelamer	800 mg / 2,4 g	2,4 - 12 g	180 Filmtab-letten / 60 Sachets	1 095 bis 5 475 Tabletten
Lanthan-karbonat	250 / 500 / 750 mg / 1 g	0,75 - 3,75 g	90 Kautablet-ten	1 095 bis 2 190 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabe-preis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat)		
Sucroferric Oxyhydro-xid	366,01 €	344,58 € [1,77 €[2];19,66 €[3]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung)		
Kalziumkarbonat	24,54 € (500 mg, 200 Stück)	22,06 € [1,23 €[2]; 1,25 €[3]]
Kalziumazetat	27,70 € (950 mg, 200 Stück)	24,89 € [1,39 €[2]; 1,42 €[3]]
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	53,86 € (200 Filmtabletten)	49,07 € [2,69 €[2]; 2,10 €[3]]
Sevelamer	290,90 € (800 mg, 180 Stück)	273,63 € [1,77 €[2] ; 15,50 €[3]]

[1] Laut Fachinformation von Sucroferric Oxyhydroxid (Velphoro®, Stand: August 2014) muss der Serumphosphatspiegel überwacht und die Dosis alle 2 - 4 Wochen in Schritten von 500 mg Eisen pro Tag (1 Tablette) nach oben oder unten titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphatspiegel erzielt wird, ausgehend von einer Anfangsdosis von 1 500 mg Eisen pro Tag (3 Tabletten). Die maximale empfohlene Tagesdosis liegt bei 3 000 mg Eisen (6 Tabletten) pro Tag.

[2] Rabatt nach § 130 SGB V

[3] Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lanthankarbonat	169,41 € (250 mg, 90 Stück) 309,52 € (1 000 mg, 90 Stück)	158,87 € [1,77 €[2]; 8,77 €[3]] 291,22 € [1,77 €[2]; 16,53 €[3]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sucroferric Oxyhydroxid	1397,46 - 8384,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat)	
Kalziumkarbonat	241,56 € - 805,19 €
Kalziumazetat	136,27 € - 363,39 €
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	268,66 € - 1074,63 €
Sevelamer	1664,58 € - 8322,91 €
Lanthankarbonat	1932,92 € - 5476,10 €

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sucroferric Oxyhydroxid	1 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sevelamer oder Lanthankarbonat)				
Sevelamer	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	Wirkstärke pro Tag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sucroferric Oxyhydroxid	500 mg	500 - 3000 mg[1]	90	365 bis 2 190 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sevelamer oder Lanthankarbonat)				
Sevelamer	800 mg / 2,4 g	2,4 - 12 g	180 Filmtabletten / 60 Sachets	1 095 bis 5 475 Tabletten
Lanthan-karbonat	250 / 500 / 750 mg / 1 g	0,75 - 3,75 g	90 Kautabletten	1 095 bis 2 190 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sucroferric Oxyhydroxid	366,01 €	344,58 € [1,77 €[2]; 19,66 €[3]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sevelamer oder Lanthankarbonat)		
Sevelamer	290,90 € (800 mg, 180 Stück)	273,63 € [1,77 €[2]; 15,50 €[3]]
Lanthankarbonat	169,41 € (250 mg, 90 Stück) 309,52 € (1 000 mg, 90 Stück)	158,87 € [1,77 €[2]; 8,77 €[3]] 291,22 € [1,77 €[2]; 16,53 €[3]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sucroferric Oxyhydroxid	1397,46 - 8384,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sevelamer oder Lanthankarbonat)	
Sevelamer	1664,58 € - 8322,91 €
Lanthankarbonat	1932,92 € - 5476,10 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. März 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 4. Mai 2015
BAnz AT 04.05.2015 B4
Seite 1 von 4

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)
Sucroferric Oxyhydroxid

Vom 19. März 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. März 2015 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 19. März 2015 (BAnz AT 20.04.2015 B3), wie folgt zu ändern:

I.

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

Sucroferric Oxyhydroxid

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

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 Kalzimimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Kontrolle des Serumphosphorspiegels bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse 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 (Sevelamer):

   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.

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

   a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist
      mindestens ca. 28 865 bis 36 465 Patienten
   b) Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind
      bis zu ca. 27 735 bis 35 035 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 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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sucroferric Oxyhydroxid	1 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (kalziumhaltige Phosphatbinder [einzeln oder in Kombination] oder Sevelamer oder Lanthankarbonat)				
Kalziumkarbonat	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Kalziumazetat	3 – 4 x täglich	kontinuierlich	365	365
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Sevelamer	3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lanthankarbonat	3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Wirkstärke pro Tag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sucroferric Oxyhydroxid	500 mg	500 – 3 000 mg[1]	90	365 bis 2 190 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (kalziumhaltige Phosphatbinder [einzeln oder in Kombination] oder Sevelamer oder Lanthankarbonat)				
Kalziumkarbonat	500 mg	3 – 10 g	200 Filmtabletten	2 190 bis 7 300 Tabletten
Kalziumazetat	475/500/660/700/950 mg	2,85 – 7,6 g	200 Filmtabletten	1 095 bis 2 920 Tabletten
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	435 mg + 235 mg	3 – 12 Tabl.	200 Filmtabletten	1 095 bis 4 380 Tabletten
Sevelamer	800 mg/2,4 g	2,4 – 12 g	180 Filmtabletten/ 60 Sachets	1 095 bis 5 475 Tabletten
Lanthankarbonat	250/500/750 mg/ 1 g	0,75 – 3,75 g	90 Kautabletten	1 095 bis 2 190 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (kalziumhaltige Phosphatbinder [einzeln oder in Kombination] oder Sevelamer oder Lanthankarbonat)		
Sucroferric Oxyhydroxid	366,01 €	344,58 € [1,77 €[2]; 19,66 €[3]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (patientenindividuell ausgerichtete Behandlung)		
Kalziumkarbonat	24,54 € (500 mg, 200 Stück)	22,06 € [1,23 €[2]; 1,25 €[3]]
Kalziumazetat	27,70 € (950 mg, 200 Stück)	24,89 € [1,39 €[2]; 1,42 €[3]]
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	53,86 € (200 Filmtabletten)	49,07 € [2,69 €[2]; 2,10 €[3]]
Sevelamer	290,90 € (800 mg, 180 Stück)	273,63 € [1,77 €[2]; 15,50 €[3]]

[1] Laut Fachinformation von Sucroferric Oxyhydroxid (Velphoro®, Stand: August 2014) muss der Serumphosphatspiegel überwacht und die Dosis alle 2 bis 4 Wochen in Schritten von 500 mg Eisen pro Tag (1 Tablette) nach oben oder unten titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphatspiegel erzielt wird, ausgehend von einer Anfangsdosis von 1 500 mg Eisen pro Tag (3 Tabletten). Die maximale empfohlene Tagesdosis liegt bei 3 000 mg Eisen (6 Tabletten) pro Tag.

[2] Rabatt nach § 130 SGB V

[3] Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lanthankarbonat	169,41 € (250 mg, 90 Stück) 309,52 € (1 000 mg, 90 Stück)	158,87 € [1,77 €[2]; 8,77 €[3]] 291,22 € [1,77 €[2]; 16,53 €[3]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sucroferric Oxyhydroxid	1 397,46 – 8 384,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (kalziumhaltige Phosphatbinder [einzeln oder in Kombination] oder Sevelamer oder Lanthankarbonat)	
Kalziumkarbonat	241,56 € – 805,19 €
Kalziumazetat	136,27 € – 363,39 €
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat	268,66 € – 1 074,63 €
Sevelamer	1 664,58 € – 8 322,91 €
Lanthankarbonat	1 932,92 € – 5 476,10 €

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sucroferric Oxyhydroxid	1 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sevelamer oder Lanthankarbonat)				
Sevelamer	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	Wirkstärke pro Tag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnitts-verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sucroferric Oxyhydroxid	500 mg	500 – 3 000 mg[1]	90	365 bis 2 190 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sevelamer oder Lanthankarbonat)				
Sevelamer	800 mg/2,4 g	2,4 – 12 g	180 Filmtabletten/ 60 Sachets	1 095 bis 5 475 Tabletten
Lanthankarbonat	250/500/750 mg/ 1 g	0,75 – 3,75 g	90 Kautabletten	1 095 bis 2 190 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sucroferric Oxyhydroxid	366,01 €	344,58 € [1,77 €[2]; 19,66 €[3]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sevelamer oder Lanthankarbonat)		
Sevelamer	290,90 € (800 mg, 180 Stück)	273,63 € [1,77 €[2]; 15,50 €[3]]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lanthankarbonat	169,41 € (250 mg, 90 Stück)	158,87 € [1,77 €[2]; 8,77 €[3]]
	309,52 € (1 000 mg, 90 Stück)	291,22 € [1,77 €[2]; 16,53 €[3]]

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sucroferric Oxyhydroxid	1 397,46 – 8 384,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sevelamer oder Lanthankarbonat)	
Sevelamer	1 664,58 € – 8 322,91 €
Lanthankarbonat	1 932,92 € – 5 476,10 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. März 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Oktober 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2015 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "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 Ärztegesellschaften 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 /
- Sucroferric Oxyhydroxide

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sucroferric Oxyhydroxide
- **Handelsname:** Velphoro®
- **Therapeutisches Gebiet:** zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei chronischer Nierenerkrankung (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

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.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-10-01-D-136)

- Modul 1 (145.6 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-673/2014-10-01_Modul1_Sucroferric%20Oxyhydroxide.pdf)
- Modul 2 (119.1 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-674/2014-10-01_Modul2_Sucroferric%20Oxyhydroxide.pdf)
- Modul 3 (634.3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-675/2014-10-01_Modul3A_Sucroferric%20Oxyhydroxide.pdf)
- Modul 4 (20.0 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-676/2014-10-01_Modul4A_Sucroferric%20Oxyhydroxide.pdf)
- Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (856.5 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-677/Unterlage-nach-5-Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (519.4 kB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-144/2014-10-01-D-136_Info%20zur%20zVT_Sucroferric.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Kontrolle des Serumphosphorspiegels bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse 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.

Stand der Information: Juli 2014

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 02.01.2015 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (380.8 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-678/2014-12-22_Nutzenbewertung-IQWiG_Sucroferric-Oxyhydroxid.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2015
- Mündliche Anhörung: 09.02.2015

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 - Sucroferric Oxyhydroxide - 2014-10-01-D-136*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155.5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.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 Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sucroferric Oxyhydroxide - 2014-10-01-D-136*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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 09.02.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.02.2015 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 März 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.02.2015 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 30.01.2015

Ablauf

1) Allgemeine Aspekte

2) Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]

3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens

4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

6) Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Fresenius Medical Care Deutschland GmbH	23.01.2015
Herr Prof. Floege Uniklinikum Aachen	22.01.2015
Herr Prof. Ketteler Klinikum Coburg	22.01.2015
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	05.01.2015
Shire Deutschland GmbH	23.01.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Fresenius Medical Care Deutschland GmbH	Herr Dr. Hofmann Herr Dr. Müller Frau Dr. Brock Herr Prof. Ehlers
Vifor Pharma GmbH	Herr Braunhofer Herr Dr. Rakov
Uniklinikum Aachen	Herr Prof. Floege
Klinikum Coburg GmbH	Herr Prof. Ketteler
Shire Deutschland GmbH	Herr Dr. Piehl Herr Temme
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	Frau Orben Herr Dr. Rasch

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fresenius Medical Care Deutschland GmbH						
Herr Dr. Hofmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	nein	Nein
Frau Dr. Brock	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Herr Prof. Ehlers	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Vifor Pharma GmbH						
Herr Braunhofer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Rakov	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Uniklinikum Aachen						
Herr Prof. Floege	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	nein
Klinikum Coburg GmbH						
Herr Prof. Ketteler	Nein	Ja	Ja	-	Nein	Nein
Shire Deutschland GmbH						
Herr Dr. Piehl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Temme	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)						
Frau Orben	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Datum	23. Januar 2015
Stellungnahme zu	Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)
Stellungnahme von	Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG konstatiert in der Nutzenbewertung zu Sucroferric Oxyhydroxide, dass eine Nutzenbewertung aufgrund ungeeigneter Daten nicht möglich gewesen sei. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH widerspricht dieser Beurteilung. Eine Beurteilung des Therapieerfolges, des Nebenwirkungsprofils und insoweit des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Sevelamer wären möglich gewesen. Die bemängelten Startdosierungen und das Vorgehen bezüglich der Titration stehen der Bewertung des Zusatznutzens nicht entgegen sondern befinden sich im Einklang mit den gesetzlichen Anforderungen an die Nutzenbewertung, worauf im Einzelnen einzugehen sein wird. Die folgenden Abschnitte fassen zunächst die Hauptkritikpunkte in der IQWiG Nutzenbewertung zusammen, gefolgt von der entsprechenden Stellungnahme der Fresenius Medical Care Deutschland GmbH. Die Stellungnahme der Fresenius Medical Care Deutschland GmbH zu weiteren Kritikpunkten, wie z.B. Berechnung der Prävalenz und Inzidenz, die Berechnung der Kosten, sowie der bibliographischen Recherche und der Registersuche befindet sich im Abschnitt „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“. **1. Nicht zulassungskonforme Verabreichung der Wirkstoffe in der Studie PA-CL-03A**	Siehe ausführliche Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers zu den jeweiligen Punkten Seite 40ff.)

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nach Auffassung des IQWiG hängt die Startdosis von Sevelamerhydrochlorid in Anlehnung an die Fachinformation vom Serumphosphatspiegel des Patienten ab. Wenn der Serumphosphatspiegel zwischen 1,76 mmol/l und 2,42 mmol/l liege, betrage die zugelassene Startdosis 2,4 g/Tag Sevelamerhydrochlorid. Liege der Serumphosphatspiegel über 2,42 mmol/l, dann solle die Therapie, laut Zulassung, mit 4,8 g/Tag begonnen werden. In der Studie PA-CL-03A wurde die Startdosis von Sevelamerhydrochlorid für alle Patienten mit 4,8 g/Tag festgesetzt. Diese würde der Zulassung entsprechen, wenn alle Patienten zu Studienbeginn einen Serumphosphatspiegel von über 2,42 mmol/l aufweisen würden. Aus den Angaben im Dossier ließe sich ableiten, dass nach eigenen Berechnungen des IQWiG ungefähr 64 % der Patienten im Sevelamer-Arm überdosiert behandelt wurden. Darüber hinaus kritisiert das IQWiG die fehlende Titration von Sucroferric Oxyhydroxide und von Sevelamerhydrochlorid in der Studie PA-CL-03A. Gemäß der jeweiligen Zulassung sollen die Dosierungen von Sucroferric Oxyhydroxide und Sevelamerhydrochlorid patientenindividuell abhängig vom Serumphosphatspiegel des Patienten angepasst werden (Titration). Eine Titration war in der Studie PA-CL-03A generell nicht erlaubt. Die Wirkstoffe wurden in der 6-wöchigen Behandlungsphase jeweils in fixer Dosierung verabreicht. Die fehlende Titration verstärke laut IQWiG das Problem der bereits genannten Überdosierung im Sevelamer-Arm, da die Patien-	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ten auch zeitnah zu Studienbeginn keine Möglichkeit erhielten, ihre Dosierung zu reduzieren. Darüber hinaus sei die hohe Dosierung aufrechterhalten worden, obwohl der Serumphosphatspiegel im Verlauf der Studie im Mittel weiter abgesunken sei. Des Weiteren bemängelt das IQWiG, dass der multiple Therapieansatz gemäß der Fachinformation nicht umgesetzt bzw. sehr restriktiv gehandhabt worden sei. Sucroferric Oxyhydroxide soll gemäß der Fachinformation im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, wozu die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzimimetika zählen. Dieser Therapieansatz sei in der Studie PA-CL-03A nicht durchgängig sichergestellt gewesen. **2. Nicht zulassungskonforme Verabreichung der Wirkstoffe in der Studie PA-CL-05A/B. Unterdosierung von Sucroferric Oxyhydroxide und Überdosierung von Sevelamerkarbonat** Laut IQWiG soll die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide gemäß der Zulassung in einer Startdosis von 1.500 mg Eisen beginnen und dann in 2- bis 4-Wochen-Schritten abhängig vom Serumphosphatspiegel patientenindividuell titriert werden (1.500 mg Eisen entsprechen 7,5 g/Tag Sucroferric Oxyhydroxide). Die Startdosis von Sevelamerkarbonat hänge gemäß der Fachinformation vom Serumphosphatspiegel des Patienten ab. Wenn der	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Serumphosphat-spiegel zwischen 1,78 mmol/l und 2,42 mmol/l liege, solle der Patient 2,4 g/Tag Sevelamerkarbonat als Startdosis erhalten. Liege der Serumphosphatspiegel über 2,42 mmol/l, dann soll die Therapie mit 4,8 g/Tag Sevelamerkarbonat begonnen werden. Auch hier schließe sich eine patientenindividuelle Titration an. Beide Wirkstoffe wurden nach Auffassung des IQWiG in der Studie PA-CL-05A/B nicht gemäß ihrer Zulassung eingesetzt. So hätte die Startdosis von Sucroferric Oxyhydroxide in der Studie mit 1.000 mg Eisen für alle Patienten unter der zugelassenen Startdosis gelegen. Die Startdosis von Sevelamerkarbonat wurde für alle Patienten unabhängig von ihrem Serumphosphatspiegel mit 4,8 g/Tag festgesetzt. Aus den Angaben im Dossier ließe sich nach eigenen IQWiG-Berechnungen ableiten, dass zu Studienbeginn bei ungefähr 51 % der Patienten von einer Überdosierung im Sevelamerkarbonat-Arm auszugehen sei. Das IQWiG führt weiterhin aus, dass möglicherweise die Studien trotz von der Zulassung abweichenden Startdosierungen für eine Nutzenbewertung geeignet sein könnten, wenn zumindest zeitnah zu Behandlungsbeginn die Dosis der Patienten auf eine der zugelassenen Startdosis entsprechenden Dosis titriert worden wären. Dies sei aber in beiden Studienarmen nicht der Fall gewesen. **3. Teilpopulation Patienten mit Kontraindikation für kalzi-**	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
umhaltige Phosphatbinder Das IQWiG kann die Darstellung der Ergebnisse der gesamten Studienpopulationen der Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/05B sowie einer Teilpopulation, die Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder umfasst (n = 776; im Dossier als „Teilpopulation A2“ benannt) nicht nachvollziehen. Da der pU Sevelamer als zweckmäßige Vergleichstherapie auswählt, sei eine Unterscheidung in Teilpopulationen nach Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder nicht nötig, weil sowohl für die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide als auch mit Sevelamer eine solche Kontraindikation nicht relevant sei. Daher sei es adäquat und ausreichend, dass der pU die Gesamtpopulation ohne Unterteilung in Teilpopulationen mit und ohne Kontraindiktion für kalziumhaltige Phosphatbinder betrachtet. **4. Das IQWiG bemängelt die Auswertungen nach der Studiendauer von 52 Wochen.** Die Ergebnisse nach 52 Wochen seien zu stark verzerrt. Ein zu hoher Anteil von Patienten hätte die Studie nicht für 52 Wochen durchlaufen. Hätte man die Studie somit zur Nutzenbewertung herangezogen, hätte man als Auswertungszeitpunkt die 24. Woche heranziehen müssen, da zu diesem Zeitpunkt ein großer Anteil von Patienten die Studienteilnahme beendete.	
Stellungnahme von Fresenius Medical Care Deutschland	Für die Mehrzahl der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten sind

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
GmbH: **Vorbemerkung:** Sucroferric Oxyhydroxide ist ein calciumfreier Phosphatbinder, der sowohl in den vom G-BA definierten Patientengruppen A1 (Patienten ohne Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder) als auch A2 (Patienten mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder) eingesetzt werden kann. Während dem Arzt in der Patientengruppe A2 ausschließlich calciumfreie Phosphatbinder für die Behandlung zur Auswahl stehen, sind für die Gruppe A1 theoretisch sowohl calciumhaltige als auch calciumfreie Phosphatbinder einsetzbar. Es ist Fresenius Medical Care Deutschland GmbH wichtig, zu betonen, dass dies keinesfalls bedeutet, dass der Arzt für die Patientengruppe A1 frei wählen kann, ob er ein Präparat aus der einen oder anderen Gruppe verwendet. Vielmehr entscheidet der Arzt auf Basis klinischer und Laborparameter, sowie Leitlinien wann ein calciumhaltiges und wann ein calciumfreies Präparat verschrieben werden sollte. Größere Austauschbarkeit besteht lediglich jeweils innerhalb der Gruppen der calciumfreien bzw. calciumhaltigen Phosphatbinder. Dies belegen auch Verordnungsdaten des Phosphatbindermarktes, nach denen seit vielen Jahren der relative Verordnungsanteil calciumfreier vs. calciumhaltiger Phosphatbinder unverändert ist. [IMS DPM 2015] Aus diesem Grund ist Sevelamer als einzige ZVT gewählt worden. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH ist daher der Ansicht, dass Kostenvergleiche sowohl in Teilpopulation A1, wie auch in Teilpopulation A2 nur innerhalb der jeweiligen Gruppe von Phosphatbindern, d.h. innerhalb der Gruppe der calciumfreien,	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.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bzw. innerhalb der Gruppe der calciumhaltigen Phosphatbinder klinisch relevant und zulässig sind. Zusatznutzen: Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) ist ein Präparat das zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), die sich einer Hämodialyse (HD) oder einer Peritonealdialyse (PD) unterziehen, eingesetzt wird. Generell ist die Tablettenlast dieser Patienten hoch (10-40 / Tag auf trockenen Mund) und die Therapietreue der Patienten sehr gering. Die Folgen der unbehandelten Hyperphosphatämie sind Kardiovaskuläre Verkalkung, renale Knochenerkrankungen und folglich hohe Mortalität. Sucroferric Oxyhydroxide liefert dem Arzt ein neues, wichtiges Werkzeug in der Gruppe der calciumfreien Phosphatbinder. Die Nutzenbewertung des IQWiG kommt zum Schluss, dass die Studien des pU nicht auswertbar seien. Dem wird an dieser Stelle, sowie in der Einzeldiskussion unten, mit Nachdruck widersprochen. Das zentrale Argument des IQWiG, die Dosierung sei nicht in allen Patienten gemäß deutscher Zulassung vorgenommen worden, ist aus Sicht der Fresenius Medical Care Deutschland GmbH nicht zutreffend. Da die Studie 05A/05B eine globale Studie zum Zweck der Zulassung war, wurden globale, auch für den deutschen Versorgungskontext relevante, Leitlinien zur Definition der Studienziele verwendet. Gemäß dem 5. Kapitel (§ 5 Absatz 3 Satz 2) VerfO sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntma-	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sucrofferic Oxyhydroxid daher wie folgt bewertet: a) <u>Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist</u> Ein Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid zur Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sevelamer) ist nicht belegt. <u>Begründung:</u> 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

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
chungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin Basis der Nutzenbewertung. Die Behandlung entsprach zudem den realen praktischen Gegebenheiten in der täglichen ärztlichen Realität. Die Studie ist somit auswertbar. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH beansprucht die Anerkennung des Zusatznutzens wie folgt: Gesamtpopulation: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Ein Zusatznutzen zeigte sich bei den Endpunkten Therapietreue, Tablettenlast, Patienten mit Hyperparathyreoidismus, Patienten mit Übelkeit, Patienten mit verringertem Appetit, Patienten mit Obstipation, Patienten mit Anämie und Patienten mit Anämie (SUE). Zusätzlich zeigte sich Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Teilpopulation A2. Ein Zusatznutzen zeigte sich hier bei den Endpunkten Tablettenlast, Patienten mit Hypokalzämie, Patienten mit Hyperparathyreoidismus, Patienten mit Übelkeit, Patienten mit Erbrechen, Patienten mit verringertem Appetit, Patienten mit Obstipation, Patienten mit Anämie und Patienten mit Anämie (SUE). **Stellungnahme von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH zu den Hauptkritikpunkten in der IQWiG Nutzenbewer-**	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, für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet sind, ist der Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid in dieser Patientenpopulation nicht belegt.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tung 1. In der IQWiG Nutzenbewertung wird die Verabreichung der Wirkstoffe in der Studie PA-CL-03A als nicht zulassungskonform beurteilt. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH stimmt dieser Beurteilung im Wesentlichen zu. Begründung: Die Studie PA-CL-03A war eine Phase 2 Dosisfindungsstudie, die über einen relativ kurzen Zeitraum von 6 Behandlungswochen durchgeführt wurde. Die Dosierungen der Wirkstoffe wurden ausgewählt mit dem Ziel, die optimale Start-und Erhaltungsdosis von Sucroferric Oxyhydroxide im direkten Vergleich mit Sevelamer zu ermitteln. Als kurzfristige Dosisfindungsstudie war in dieser Studie für keines der beiden Studienmedikamente ein Titrationsschema vorgesehen. Diese Studie entspricht den regulatorischen Anforderungen für die klinische Entwicklung neuer Wirkstoffe und war unabdingbar für die weitere klinische Entwicklung von Sucroferric Oxyhydroxide in der pivotalen Studie PA-CL-05A/05B. Auf Basis der Ergebnisse aus PA-CL-03A wurde 1 g/Tag als Startdosierung von Sucroferric Oxyhydroxide für diese Phase 3 Studie bestimmt. Darüber hinaus wurde ermittelt, dass Sucroferric Oxyhydroxide in den Dosierungen 1 g/Tag und 1,5 g/Tag den Serumphosphatspiegel vergleichbar stark senken konnte wie Sevelamer 4,8 g/Tag. Zulassungsbehörden wie die FDA und die EMA haben diese Studie im Hinblick auf die Studiengröße und die Ergebnisse	Die Studie PA-CL-03A ist 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 Serumphosphatspeigel titriert werden konnten und zum anderen Sevelamerhydrochlorid für einen bedeutsamen Anteil der Patienten überdosiert war. Darüber hinaus soll Sucroferric Oxyhxdroxid laut Zulassung im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, worunter die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzimimetika in der Fachinformation von Sucroferric Oxyhxdroxid genannt wird. Dieser multiple Therapieansatz wurde in der Studie jedoch nicht bzw. nur sehr restriktiv umgesetzt. Gemäß Fachinformation[1] 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 Serumphosphastspiegel, festgesetzt. Diese Startdo-

[1] Fachinformation Sevelamer-Hydrochlorid (Renagel® 800 mg; Stand: Dezember 2011)

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
als pivotal eingestuft. Deswegen, und um volle Transparenz zu gewährleisten, hat Fresenius Medical Care Deutschland GmbH Studie PA-CL-03A in das AMNOG Dossier eingeschlossen und dargestellt. 2. In der IQWiG Nutzenbewertung wird die Verabreichung der Wirkstoffe in der Studie PA-CL-05A/0B als nicht zulassungskonform beurteilt. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH widerspricht dieser Beurteilung. Begründung: Generell besteht in der Therapie der Hyperphosphatämie immer die Notwendigkeit, die Dosis des Phosphatbinders abhängig vom Serumphosphatspiegel zu titrieren. Die in der Praxis für die Kontrolle des Serumphosphatspiegels eingeräumten Zeiträume erlauben die Anpassung der Dosis eines Phosphatbinders, um konstante Therapieergebnisse zu erzielen. Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide: Nach Auffassung von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH wurden alle Patienten in der Studie PA-CL-05A/05B zulassungskonform mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt. Die Fachinformation empfiehlt eine Startdosis von 3 Tabletten (1.500 mg) und weist auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung in Schritten von 500 mg nach oben oder unten in Abhängigkeit vom	sis 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%[2] 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 ergebenen 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 Sevelamerhydrochlorid, zusammen mit der fehlenden

[2] eigene Berechnung des IQWiG

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Serumphosphatspiegel nach 2-4 Wochen hin. Die in der Fachinformation von Sucroferric Oxyhydroxide empfohlene Startdosierung basiert auf den Resultaten der zuvor durchgeführten internationalen, multizentrischen Zulassungsstudie PA-CL-05A/05B. PA-CL-05A/B war eine großangelegte internationale mehrteilige Zulassungsstudie, mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide im direkten Vergleich zu Placebo und Sevelamer in Hinblick auf das Erreichen der Serumphosphat-Zielwerte zwischen 0,81 mmol/L und 1,78 mmol/L zu überprüfen. Diese Spanne der Zielwerte bildet die Angaben in zwei internationalen Leitlinien (KDOQI [Eknoyan 2003] und KDIGO [KDIGO 2009]) ab. Die von der EMA empfohlene Startdosierung orientiert sich an der durchschnittlichen Dosierung über die gesamte Dauer der Studie PA-CL-05A/05B. Auf Basis der Ergebnisse der Dosisfindungsstudie PA-CL-03A wurde die Behandlung bei allen Patienten mit 1.000 mg /Tag begonnen, ein Grossteil der Patienten (83%) wurde allerdings im Laufe der ersten 8 Wochen auf Basis der individuellen Serumphosphatwerte auf eine höhere Dosis titriert, um die für die Studie definierten Zielwerte des Serumphosphatspiegels zu erreichen. Der Anteil an allen Patienten unter Sucroferric Oxyhydroxide auf 1.000 mg Eisen/Tag (entsprechend einer Dosierung von 5,0 g/Tag in Tabelle 23.1 ([Vifor (International) Ltd. 2015]) entwickelte sich im Zeitverlauf wie folgt: Baseline: 100%, Woche 4: 31%, Woche 8: 17%, Woche 12: 15%,	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 Kalzimimetika), 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 Kalzimimetika 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

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Woche 16: 14%, Woche 20: 13%, Woche 24: 11%, Woche 32: 10%, Woche 36: 10%, Woche 40: 10%, Woche 52: 11%. Dies zeigt die Anpassung der Dosierung während der ersten acht Wochen. Danach wurde ein nahezu konstanter und zudem geringerer Anteil der Patienten mit 1.000 mg/Tag behandelt. Wie bereits erwähnt wurden 1.000 mg /Tag auf Basis der Resultate der Dosisfindungsstudie PA-Cl-03A als Startdosis bestimmt. Die von der EMA empfohlene Startdosis von 1.500 mg/Tag basiert auf der durchschnittlich wirksamen Dosierung für die Mehrheit der Patienten welche in der Studie PA-CL-05A/05B beobachtet wurde. Aus Sicht der Fresenius Medical Care Deutschland GmbH ist es nicht angemessen, dass das IQWiG die aus der Studie resultierende Empfehlung für die Startdosis in der FI rückwirkend als Massstab für die zugrundeliegende Studie heranzieht. Wir verweisen nochmals auf das 5. Kapitel (§ 5 Absatz 3 Satz 2) VerfO, nach dem neben der arzneimittelrechtlichen Zulassung, den behördlich genehmigten Produktinformationen sowie den Bekanntmachungen der Zulassungsbehörden auch die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin Basis der Nutzenbewertung sind. Dosierung von Sevelamer Das IQWiG kritisiert, dass die Startdosis von 4,8 g/Tag bei vielen Patienten nicht den empfohlenen Kriterien der Startdosierungen in der FI entsprochen hätte und dementsprechend überdosiert wurde (4,8 g/Tag statt 2,4 g/Tag). Außerdem hätte keine zeitnahe	die Mehrheit der Patienten nicht zulassungskonformen Startdosierung von Sevelamerhydrochlortid, 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. 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 Serumphosphatspiegel 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 Serumphosphatspiegel. Somit wurde in der Studie PA-CL-05A für alle Patienten eine zu geringe Startdosis von Sucorferric Oxyhydroxid gewählt. Die Startdosis von Sevelamerkarbonat hängt gemäß Fachinformation vom Serumphosphatspiegel des Patienten ab. Liegt der Serumphosphatspiegel zwischen 1,78 mmol/l und 2,42 mmol/l, soll der Patient

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Titration auf die empfohlene Startdosierung von 2,4 g/Tag gemäß FI stattgefunden. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH widerspricht dieser Auffassung. Begründung: Die Studie PA-CL-05A/05B war eine internationale Studie. Das Studiendesign wurde entsprechend den internationalen evidenzbasierten Leitlinien konzipiert. Die Empfehlung für 2 verschiede Sevelamer-Dosierungen ist Bestandteil der deutschen FI, wird aber in der internationalen Praxis in Europa und USA selten eingesetzt, da die Sevelamer-Dosierung von 2,4 g/Tag bei der Mehrheit der Patienten als nicht ausreichend bewertet wird. Dies wird in den internationalen Leitlinien klar dargestellt, z.B. wird in der KDIGO Leitlinie eine Sevelamer-Dosierung von 4,8 – 9,6 g/Tag) empfohlen. [KDIGO 2013]. Internationale Standards der evidenzbasierten Medizin sehen also vor, dass die Startdosierung höher liegt, als die in der deutschen Fachinformation empfohlene. Auch kommt bei der Mehrheit der klinischen Studien, die in den letzten 10 Jahren durchgeführt wurden, für Sevelamer eine Startdosis von 4,8 g/Tag oder höher zur Anwendung. [Fishbane S 2010, KDIGO 2013, Moustafa 2014, Navaneethan 2009, Pai AB	2,4 g/Tag Sevelamerkarbonat als Startdosis erhalten. Liegt der Serumphosphatspiegel über 2,42 mmol/l, soll die Therapie mit 4,8 g/Tag begonnen werden, ebenfalls gefolgt von einer patientenindividuellen Titration in Abhängigkeit vom Serumphosphatspiegel. In der Studie wurde jedoch für alle Patienten unabhängig vom Serumphosphatspiegel eine Startdosierung von 4,8 g/Tag festgesetzt. Bei einem mittlerem Serumphosphatspiegel (SD) von 2,41 (0,57) mmol/l[3] zu Studienbeginn ist von einer Überdosierung des Wirkstoffes Sevelamer für ca. 51% der Patienten[3] 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 Serumphosphatspiegeln 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 Sucrofferic 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 PA-CL-05A/05B zu Woche 52 als hochverzerrt angesehen, da ein hoher Anteil der Patienten die Studie

[3] Angaben aus Modul 4 des Dossiers, Tabelle 4-54

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2004, Rastogi 2013, Slatopolsky 1999, Sprague 2009] Arenas et al publizierten Analysen der post-KDOQI (2004)- Erfahrungen und unterstrichen, dass eines der Hauptergebnisse die Erhöhung der durchschnittlichen Sevelamer-Dosierung von 4,86 auf 7,51 g/Tag war. Auch Tonelli et al. erwähnen in ihrem Review zur oralen Phosphatbindertherapie eine Sevelamerdosis von 800 mg – 6 bis 12 Caplets. [Tonelli M 2010] Die therapeutischen Standards der WHO unterstützen ebenfalls das Vorgehen in der Studie PA-CL-05A/05B bezüglich der Sevelamer Start-Dosierung, da die „defined daily dose“ (DDD) von Sevelamer 6,4 g/Tag beträgt. [WIdO 2014] Weiterhin nennt die FI für Renvela® eine tägliche durchschnittliche Dosierung von ca. 6 g/Tag. Diese Durchschnittsdosierungen zeigen deutlich, dass nur ein sehr geringer Anteil Patienten effektiv mit der Dosis 2,4 g/Tag behandelt werden kann. Wie erwähnt war es Ziel der Studie PA-CL-05A/05B, den in den Leitlinien empfohlenen Serumphosphatspiegel mit einer zweckmäßigen und angepassten Dosierung zu erreichen. Dazu wurde die Möglichkeit eröffnet, die Dosierung während des Studienverlaufs auf- wie ab zu titrieren. Das Titrationsvorgehen entsprach der FI für Sevelamer. In der Studie PA-CL-05A/05B fanden während der ersten 2-4 Wochen Dosisanpassungen statt, was der Kritik der IQWiG Nutzenbewertung bezüglich der „zeitnahen“ Titration widerspricht. Tab 23.2 zeigt, dass 55% der Patienten in der Sevelamer Gruppe bei Beginn (Baseline) einen Serumphosphatwert von ≤ 2,42 mmol/L aufwiesen. [Vifor (International) Ltd. 2015] Dennoch wur-	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.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
de im Verlauf der Studie ein verhältnismäßig geringer Anteil von Sevelamer Patienten mit einem Baseline-Serumphosphatwert ≤ 2,42 mmol/L mit der niedrigen Dosis von 2,4 g/Tag Sevelamer behandelt (Woche 4: 2,7%; Woche 8: 4,1%; Woche 12: 6%; Woche 16: 6,1%; Woche 20: 5,5%; Woche 24: 4,5%; Woche 32: 4,4%; Woche 36: 5,2%; Woche 40: 4,7% und Woche 52: 3,3%). Dies legt den Schluss nahe, dass die höhere, durch den Arzt titrierte, Dosierung im Hinblick auf das Studienziel, die Erreichung des Ziellevels, notwendig war und die niedrigere Dosierung nur bei wenigen Patienten ausreichte. Es wurde zeitnah nach dem Studienbeginn titriert. Dabei wurde die Startdosis in der Regel erhöht. Dies zeigt, dass gemäß Studienprotokoll nach den angegebenen internationalen, evidenzbasierten Leitlinien behandelt wurde. Die Kritik der IQWiG Nutzenbewertung bezüglich der nicht mit der, in der deutschen FI empfohlenen, Startdosierung übereinstimmenden Startdosierung in der Studie PA-CL-05A/05B ist somit auch für die mit Sevelamer behandelten Patienten aus Sicht von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH nicht zutreffend. Insgesamt ist festzuhalten, dass bei allen Patienten in der Studie PA-Cl-05A/05B mit 2-wöchigen Serumphosphatspiegelmessungen und Titrationsschritten zu Beginn der Studie eine zulassungskonforme Behandlung gewährleistet war und nach der 8-wöchigen Titrationsphase eine an den Serumphosphatspiegel angepasste Erhaltungsdosis eingeleitet wurde. Dies entspricht der gängigen klinischen Praxis. Innerhalb der ersten 4 bis 8 Wo-	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
chen wurden die vorgegebenen Serumphosphatspiegel erreicht. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH ist der Ansicht, dass die Studie PA-CL-05A/05B für die Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide geeignet ist. 3. Das IQWiG kann die separate Darstellung der Teilpopulation A2 (Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) nicht nachvollziehen. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH widerspricht dieser Beurteilung. Begründung: Die Auswahl einer Teilpopulation / Subgruppenanalyse für Patienten mit Kontraindikationen für kalziumhaltige Phosphatbinder wurde vom G-BA nach dem Verständnis von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH in einem Beratungsgespräch am 16. Juli 2014 als adäquat erachtet. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014] Dabei war die Position des G-BA wie folgt: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse 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.“ Fresenius Medical Care Deutschland GmbH ist daher nach dem Beratungsgespräch davon ausgegangen, dass auch mit Sevela-	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sucrofferic Oxyhydroxid daher wie folgt bewertet: a) <u>Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist</u> Ein Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid zur Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sevelamer) ist nicht belegt. <u>Begründung:</u> 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

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mer als ZVT eine Darstellung der Ergebnisse für die Teilpopulation der Patienten, für die kalziumhaltige Phosphatbinder kontraindiziert sind, für die Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide relevant ist. Dies bestätigt auch das IQWiG, das die Differenzierung der Subgruppen als kongruent mit den Vorgaben aus dem Beratungsgespräch bestätigt. [IQWiG 2014] Der Anmerkung des IQWiG, dass auch Teilpopulation A1 separat dargestellt werden sollte, wird Fresenius Medical Care Deutschland GmbH bei Durchführung der Nutzenbewertung durch Nachreichung entsprechender Analysen gerne nachkommen. 4. Das IQWiG geht davon aus, dass eine Nutzenbewertung aufgrund ungeeigneter Daten nicht möglich war. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH widerspricht dieser Beurteilung. Eine Beurteilung des Therapieerfolges, des Nebenwirkungsprofils und insoweit des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Sevelamer wäre möglich gewesen. Die bemängelten Startdosierungen und das Vorgehen bezüglich der Titration stehen der Bewertung des Zusatznutzens nicht entgegen. 5. Das IQWiG kritisiert die fehlende Strukturgleichheit der Studienarme in der Gesamtbetrachtung der Studie PA-CL-05A/05B bei Beginn der Extensionsphase sowie das Ausscheiden eines relativ großen Anteils der Patientenpopulation	belegt. <u>b) Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind</u> Ein Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sevelamer ist nicht belegt. <u>Begründung:</u> 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, für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet sind, ist der Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid in dieser Patientenpopulation nicht belegt.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aus dem zweiten Teil der Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05B und empfiehlt, nur die Ergebnisse nach 24 Wochen in Betracht zu ziehen. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH widerspricht dieser Beurteilung Begründung: Dieses Ergebnis ist nicht ungewöhnlich für eine Studie in einer schwer kranken, polymorbiden Patientenpopulation mit generell niedriger Therapietreue, die über den Zeitraum von einem Jahr beobachtet werden. Bei der statistischen Auswertung wird dieses Phänomen berücksichtigt, indem mittels LOCF (Last Observation Carried Forward) eine Übertragung von Ereignissen und Resultaten auch bezogen auf die ausgeschiedenen Patienten ermöglicht und das klinische Bild vervollständigt wird. Außerdem wurden über die 52 Behandlungswochen keine neuen Patienten aufgenommen und keine Patienten ersetzt. Die Auswertung erfolgt nach dem ITT Prinzip auf Basis der in den ersten Teil der Studie PA-CL-05A randomisierten Patienten. Die Patienten, welche die Studie beendet haben ermöglichen ein vollständiges Bild über die Wirksamkeit und Sicherheit der Langzeitbehandlung. Es sei zudem angemerkt, dass PA-CL-05A/05B, gemessen an der Zahl der eingeschlossenen Patienten, eine der größten Zulassungsstudien für Phosphatbinder darstellt. Auch wenn die vorzeitige Abbruchrate im Studienverlauf über 40% liegt, verbleibt am Ende der Studie eine hinreichende Zahl von Patienten (N = 549), die mit Sucroferric Oxyhydroxide oder Sevelamerkarbonat behandelt wurden. Weiterhin gilt, dass der vorzeitige Studienabbruch während der	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
52-wöchigen Studiendauer bereits vor Studienbeginn im Protokoll mit 50% vorgesehen und in die Fallzahl einkalkuliert war: Es wurde geplant, mindestens 300 Patienten mit Sucroferric Oxyhydroxide und 150 Patienten mit Sevelamer in den zweiten Teil der Studie PA-CL-05B aufzunehmen. Diese Vorgaben wurden sogar übertroffen. [Vifor Pharma 2012, Vifor Pharma 2013] Der Vergleich der Gesamtpopulation mit den Patienten, die in den zweiten Teil der Studie PA-CL-05B aufgenommen wurden, zeigt zwischen beiden Gruppen keinen Unterschied in Bezug auf die Baselinedaten und demographische Charakteristika. Es zeigt, dass die Randomisierung während der Extensionsstudie nicht gebrochen wurde und wir von hinreichend homogenen Patientenkollektiven sprechen können. Eine höhere Abbruchrate in der Sucroferric Oxyhydroxide Gruppe ist zum Teil dadurch zu erklären, dass mehr als 1/3 der mit Sevelamer behandelten Patienten im Rahmen ihrer Krankheitsgeschichte bereits vor Studienbeginn mit dem Produkt vorbehandelt und mit dessen Wirkungen und Nebenwirkungen vertraut war. Dies war für Sucroferric Oxyhydroxide, das als Prüfpräparat für alle Studienteilnehmer neu war, nicht der Fall. Die Ergebnisse der im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen zeigen, dass in Bezug auf das Merkmal „Vorbehandlung mit Sevelamer“ ein Hinweis auf eine Interaktion für den Endpunkt „Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE“ vorliegt. Die Abbruchrate aufgrund UE der mit Sevelamer nicht vorbehandelten Patienten war der Abbruchrate der mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten mit einem Gruppenunterschied von 7,6 % weitaus näher als	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Abbruchrate der bereits mit Sevelamer vorbehandelten Patienten mit einem Gruppenunterschied von 15,5 %. Die IQWiG Nutzenbewertung nennt als weiteren Grund für eine zu hohe Verzerrung der Ergebnisse der Studie PA-CL-05A/05B, dass innerhalb des ersten Teils dieser Studie, PA-CL-05A, in einer dreiwöchigen Phase 2 mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelte Patienten auf zwei Behandlungsgruppen, LD (Niedrigdosis) und MD (Erhaltungsdosis), aufgeteilt wurden, und dass Patienten, die in Phase 2 mit der Niedrigdosis behandelt worden waren, von der Teilnahme am zweiten Teil der Studie, PA-CL-05B, ausgeschlossen waren: „So wurde ein Teil der Patienten aus dem Sucroferric Oxyhydroxide-Arm systematisch ausgewählt, um für eine eingebettete 3-wöchige Studie neu randomisiert zu werden.“ [IQWiG 2014] Das Vorgehen innerhalb der Studie war wie folgt: Nach Abschluss der 12-wöchigen Titrationsperiode und der folgenden 12-wöchigen Erhaltungstherapie wurden 99 Patienten, welche diese 24 Wochen mit einem kontrollierten Phosphatspiegel beendeten, in eine sozusagen „eingebettete“ Studie mit spezifischer Fragestellung im Verhältnis 1:1 re-randomisiert (Phase 2 der Studie PA-CL-05A): Über 3 Wochen wurde Sucroferric Oxyhydroxide in der Erhaltungsdosis (N = 50) mit einer Niedrigdosis (N = 49) verglichen. Weder Fragestellung noch Vergleichstherapie sind für die Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) relevant, weshalb die Resultate aus diesen 3 Wochen der Behandlung in Bezug auf die Wirksamkeit im vorliegenden Dossier unberücksichtigt bleiben. Bei den, in Phase 2 mit der	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Niedrigdosis behandelten Sucroferric Oxyhydroxide Patienten, die von der Teilnahme im zweiten Teil der Studie PA-CL-05B ausgeschlossen waren, handelt es sich um 49 Patienten. Alle im zweiten Teil der Studie, PA-CL-05B, eingeschlossenen Patienten verblieben bei der Behandlung in die sie ursprünglich randomisiert wurden: Die ursprüngliche Randomisierung in Teil 1 der Studie (PA-CL-05A) blieb für die Vergleichstherapie bis zum Ende von Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) erhalten. Aus diesen Gründen besteht nach Ansicht von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH kein Grund zur Annahme, dass der Ausschluss dieser Patienten, die in Phase 2 mit der Niedrigdosis von Sucroferric Oxyhydroxide behandelt wurden, aus der Extensionsstudie zu einer Verzerrung in PA-CL-05B führte, welche einen Ausschluss des zweiten Teils der Studie, PA-CL-05B, von der Nutzenbewertung rechtfertigt. Der aufgrund der obengenannten Aspekte geringeren Ergebnissicherheit der Daten aus PA-CL-05B wurde von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH bereits bei der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene Rechnung getragen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 30-31	„Anmerkung: **GKV-Patienten in der Zielpopulation** In der IQWiG Nutzenbewertung wird folgendes angemerkt: 1. „Im nächsten Schritt werden die Daten des Projekts „QuaSi-Niere“ auf 100% Rücklaufquote hochgerechnet und um den Anteil der nicht GKV-Versicherten (17%) bereinigt. Da es sich beim RSA um eine Vollerhebung im Rahmen der GKV handelt, war dieser Zwischenschritt bei den RSA-Daten nicht notwendig.“ 2. „Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten ist anhand der präsentierten Daten im Wesentlichen nachvollziehbar. Die Patientenzahlen liegen aber deutlich über bisherigen Abschätzungen in vergleichbaren Anwendungsgebieten [13].“ 3. „Ein möglicher Grund kann die Projektion der Daten des Projekts „QuaSi-Niere“ aus dem Jahre 2006 auf 2014 unter Zugrundelegung einer konstanten jährlichen Änderungsrate von 3,99% sein. Die Daten des RSA aus den Jahren	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

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2011 bis 2013 zeigen dagegen ein Absinken der Anzahl der Dialysepatienten. Der pU führt dies auf Veränderungen in der Berichtsstruktur und der Rücklaufquote zurück und berücksichtigt diese Daten nicht weiter. Insgesamt erscheint daher eine konstante jährliche Steigerung der Anzahl der Patienten um 3,99% nicht plausibel." Stellungnahme: 1. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH verweist darauf, dass die RSA Daten, wie auch im Dossier beschrieben, nicht um den Anteil der GKV-Versicherten bereinigt wurden. 2. Im Vergleich der Berechnungen für die Epidemiologie im Colestilan-Dossier ergeben sich bei Sucroferric Oxyhydroxide Abweichungen, deren wesentliche Elemente in der untenstehenden Tabelle aufgeführt sind. Insgesamt führen diese Unterschiede bei den Berechnungen bei Colestilan zu niedrigeren Zahlen, die vermutlich zu einer Unterschätzung führen.	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.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th>Colestilan</th><th>Sucroferric Oxyhydroxide</th></tr>
<tr><td>Anzahl Kinder und Jugendliche im Register QuaSi Niere aus den Daten für Dialyse+Nierenersatztherapie rückgerechnet, um die Anzahl Erwachsene aus der Gesamtzahl zu berechnen.</td><td>Es wurde die konkret berichtete Anzahl Kinder und Jugendliche aus dem Register QuaSi Niere verwendet, um die Anzahl Erwachsene aus der Gesamtzahl zu berechnen.</td></tr>
<tr><td>MNC-Daten wurden ohne Berücksichtigung der verminderten Rücklaufquote sowie der rein ambulanten Population hochgerechnet.</td><td>Es erfolgte eine Hochrechnung der MNC-Daten von ambulant auf stationär (Anteil auf Basis von Daten des Registers QuaSi-Niere angenommen) und auf 100% Datenrücklauf. (Anmerkung: Die Autoren des MNC-Qualitätsberichts geben an, dass die dargestellten Daten bereits auf einen Datenrücklauf von 90% berechnet seien, um eine Vergleichbarkeit mit den Daten aus dem Register QuaSi-Niere zu gewährleisten. Daher wurde eine Hochrechnung von den dargestellten 90% auf 100% Rücklauf vorgenommen.)</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Anteil Patienten unter Phosphatbindertherapie wurde mit einem Durchschnitt (auf Basis der DOPPS-Daten) angenommen, der für jedes berechnete Jahr gleich war.	Der Anteil Patienten unter Phosphatbindertherapie wurde auf Basis der tatsächlich berichteten DOPPS-Daten berechnet. Für Jahre, für die keine Daten aus DOPPS zur Verfügung standen, wurde ein Durchschnitt angenommen.	
	Der Anteil GKV-Versicherte wurde für alle berechneten Jahre pauschal zu Grunde gelegt.	Der Anteil GKV-Versicherte wurde für alle berechneten Jahre separat berechnet und jeweils (pro Jahr) für die Hochrechnungen auf die Anzahl Patienten in der GKV verwendet.	
	Aktuelle verfügbare Daten aus MNC und RSA für 2013 wurden nicht verwendet.	Aktuelle verfügbare Daten aus MNC und RSA für 2013 wurden verwendet.	
	Für die Berechnung von Inzidenz- und Prävalenzraten wurden Einwohnerzahlen verwendet, die auf der 12. Koordinierten Vorausberechnung der GBE basieren.	Für die Berechnung von Inzidenz- und Prävalenzraten wurden Einwohnerzahlen verwendet, die von DESTATIS veröffentlicht wurden und ab 2011 auf dem Zensus von 2011 beruhen. Die DESTATIS-Zahlen der	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	Jahre davor weichen gering von den Zahlen der GBE ab.
Für die Projektion auf die nächsten 5 Jahre wurden die Daten aus QuaSi-Niere verwendet: Die letzten verfügbaren Zahlen aus dem Jahr 2006 wurden ohne Veränderung direkt in das Jahr 2012 übernommen und weiter hochgerechnet (ohne Berücksichtigung der zwischenliegenden Jahre 2007 bis 2012)	Für die Projektion auf die nächsten 5 Jahre wurden ebenfalls die Daten aus QuaSi-Niere verwendet: Die Daten aus dem Jahr 2006 wurden mit der (berechneten) jährlichen Änderungsrate jedoch pro Jahr ab 2006 hochgerechnet, ohne die Jahre zwischen 2006 und 2012 zu überspringen.
Die Berechnung für die Teilpopulation A2 im Colestilan Dossier basiert auf verschiedenen Quellen und Annahmen, die für das Sucroferric Oxyhydroxide-Dossier nicht verwendet wurden, da bereits neuere Daten vorlagen, die vom G-BA im Rahmen der Bewertung des BindRen-Dossiers veröffentlicht wurden.	

3. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH hat im Dossier zu Sucroferric Oxyhydroxide sowohl im Text wie auch mittels tabellarischer Übersicht über die verfügbaren Daten dargelegt, weshalb die Daten des Projekts „Quasi-Niere“ verwendet wurden und nicht weitere verfügbare Daten: „Daten aus den Datenquellen (RSA und MNC) ergeben rechnerisch

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Verminderung von Inzidenz und Prävalenz in den Jahren zwischen 2010 und 2013, die höchstwahrscheinlich auf Veränderungen der Berichtstruktur und der Rücklaufquote zurückzuführen sind, weshalb diese Daten für die Projektion der erwarteten Patientenzahlen hier nicht weiter verwendet wurden.“ Diese Schlussfolgerung wurde aus den im Dossier in Tabelle 3-11 dargestellten Daten gezogen. [Fresenius Medical Care Deutschland GmbH 2014] Diese zeigt u.a., dass RSA Daten nur für zwei Jahre verfügbar waren, die zu sehr unterschiedlichen Schätzungen der jährlichen Änderungen der Prävalenz führten: 2012 wurde diese auf -11,45 % geschätzt, 2013 auf -0,12. Es ist nicht unmittelbar ersichtlich, weshalb ein Mittelwert dieser beiden verfügbaren Werte zu einer verlässlicheren Schätzung der jährlichen Änderung der Prävalenz führen sollte, als die Schätzung anhand der über vier Jahre verfügbaren Daten des „QuaSi-Niere“ Projekts. Zudem wurde die resultierende Schätzung der Patientenzahlen bereits im Dossier mit weiteren verfügbaren Daten verglichen und auf Plausibilität überprüft: „Der Vergleich mit den Fallzahlen, wie sie im MNC für das Jahr 2013 publiziert sind, zeigt, dass die Obergrenze für die Gesamtzahl, wie sie hier berechnet wurde (n = 83.719), den Daten aus dem MNC für 2013 (n = 82.367) an nächsten kommt.“ [Fresenius Medical Care	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Deutschland GmbH 2014] Die von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH im Dossier dargestellten Patientenzahlen stellen im Zweifelsfalls somit aus Sicht der GKV eine „konservative“ Annahme dar, da sie eher zu einer Überschätzung der Patientenzahlen und somit des zu erwartenden Budget Impacts darstellen, als einer Unterschätzung. Vorgeschlagene Änderung: „Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten ist anhand der präsentierten Daten nachvollziehbar. Die Patientenzahlen liegen über bisherigen Abschätzungen in vergleichbaren Anwendungsgebieten [13]. Der Grund hierfür ist die Schätzung der Patientenzahlen unter umfassenderer und detailliertere Berücksichtigung aller vorliegenden Daten und unter Berücksichtigung der aktuell vorliegenden Daten. Die vom pU angenommene Steigerungsrate von 3,99 % ist plausibel. Die zur Abschätzung der jährlichen Steigerungsrate vorliegenden Daten, sowie die Erwägung der Vor- und Nachteile der vorliegenden Daten sind im Dossier transparent dargestellt.“	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 32, Zeile 3-7	Anmerkung: **Kosten: Kosten für ZVT Kalziumkarbonat und der Kombination von Kalziumazetat und Magnesiumkarbonat nicht dargestellt** Die IQWiG Nutzenbewertung stellt folgendes fest: „In Deutschland zugelassene kalziumhaltige Phosphatbinder sind Kalziumazetat, Kalziumkarbonat sowie die Kombination aus Kalziumazetat und Magnesiumkarbonat. Der pU macht lediglich Angaben zu den Kosten von Kalziumazetat. Es fehlen Angaben zu den Kosten von Kalziumkarbonat und der Kombination aus Kalziumazetat und Magnesiumkarbonat im Dossier." Stellungnahme: Die Feststellung des IQWiG ist formal korrekt. Ein Kostenvergleich zwischen calciumhaltigen und calciumfreien Phosphatbindern ist aber, wie oben dargestellt, aus klinischer Sicht nicht relevant. Exemplarisch wurde der Budget Impact der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzlich zu Sevelamer modellhaft anhand von Kalziumazetat, der Kombination zweier kalziumhaltiger Phosphatbinder und Lanthan dargestellt.	Der Berechnung der Therapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie mit „kalzium-haltigen 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 Packungs-größe mit 200 Stück zu jeweils 500 mg ist auf 24,54 € festgesetzt. Der Dosisbereich von Kalziumazetat wird von 2,85 g (Calcet®

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Keine.	475 mg) bis 7,6 g (Calcium-acetat-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 Magnesium-karbonat 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.
Seite 32, Zeile 17-23	Anmerkung: **Angaben zum Verbrauch von Sucroferric Oxyhydroxide, Lanthankarbonat und Kalziumazetat** Die IQWiG Nutzenbewertung stellt folgendes fest:	Entsprechend der Fachinformation für Sucroferric Oxyhydroxid (Velphoro®, Stand August 2014) beträgt die empfohlene Anfangs-

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Die Angaben zum Verbrauch von Sucroferric Oxyhydroxide, Lanthankarbonat und Kalziumazetat sind zum Teil nicht nachvollziehbar, da sie nicht den Dosierangaben in den jeweiligen Fachinformationen entsprechen. Die Obergrenze des Verbrauchs von Sucroferric Oxyhydroxide wird vom pU mit einer Tagesdosis von 2.000 mg angegeben. Gemäß der Zulassung beträgt die maximal empfohlene Tagesdosis jedoch 3.000 mg [4]. Bei Lanthankarbonat wurde vom pU eine Tagesdosis von 1.500 mg bis 3.000 mg angegeben. Gemäß der Fachinformation kann die Tagesdosis zwischen 750 mg und 3.750 mg angesetzt werden [15].“ Stellungnahme: Die Angaben zum Verbrauch der Präparate basieren auf der FI. Zur Berechnung des oberen Grenzwerts des Budget Impacts der Präparate wurde der obere Grenzwert der in der FI angegebenen normalen Dosierspanne verwendet. Eine Berechnung des oberen Grenzwerts des jährlichen Budget Impacts der Präparate auf die GKV auf Basis der in der FI empfohlenen maximalen Tagesdosis in Kombination mit dem oberen Grenzwert der epidemiologischen Schätzungen der Pati-	dosis 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 „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

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entenzahlen, wie bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von G-BA vorgegeben, scheint nicht zielführend, da eine Kombination dieser beiden oberen Grenzwerte nicht als realistische Schätzung des zu erwartenden Budget Impacts anzusehen ist, sondern diesen systematisch überschätzt. Diese Vorgehensweise wird z.B. für Sucroferric Oxyhydroxide (und auch die Vergleichstherapie Sevelamer) von den klinischen Daten der Studie PA-CL-05A/05B bezüglich der mittleren tatsächlich verabreichten Dosierung gestützt. Die Obergrenze des Verbrauchs von Kalziumazetat wurde gewählt, um die als ZVT mögliche Verabreichung zweier kalziumbasierter Phosphatbinder modellhaft abzubilden, wie auch im Dossier als Text unter der entsprechenden Tabelle erklärt (sh. nächster Punkt der Stellungnahme). Es sei an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass Kostenvergleiche mit calciumhaltigen Phosphatbindern aus klinischer Sicht nicht relevant sind. Vorgeschlagene Änderung: „Die Angaben zum Verbrauch von Sucroferric Oxyhydroxide und Lanthankarbonat sind nachvollziehbar und entsprechen der Spanne der normalen Dosierangaben in den jeweiligen Fachinformationen. Eine Berechnung des oberen Grenzwerts	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 Lanthankarbonat pro Tag zugrunde gelegt.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Jahrestherapiekosten, die der GKV durch diese Präparate entstehen bzw. entstehen würden, auf Basis der oberen Grenze der normalen Dosierspanne der Fachinformation stellt in Kombination mit dem oberen Grenzwert der epidemiologischen Schätzungen der Patientenzahlen eine realistische Schätzung der tatsächlichen Kosten dar. Eine Berechnung des oberen Grenzwerts der Jahrestherapiekosten in Kombination mit dem oberen Grenzwert der epidemiologischen Schätzungen der Patientenzahlen stellt in diesem Zusammenhang eine systematische Überschätzung der Jahrestherapiekosten für die GKV dar.“	
Seite 32, Zeile 24-27	Anmerkung: **Maximaldosis von Kalziumazetat** Die IQWiG Nutzenbewertung merkt folgendes an: „Kalziumazetat ist in verschiedenen Wirkstärken mit unterschiedlichen Dosierungen verfügbar. Die Obergrenze wurde vom pU mit 12.000 mg pro Tag angegeben. Aus den jeweiligen Fachinformationen geht diese Angabe nicht hervor [14, 16,17]. Der Dosisbereich wird von 2.850 mg (Calcet 475 mg) bis 7.600 mg (Calciumacetat-Nefro 950 mg) angegeben [16,17].“	Der Dosisbereich von Kalziumazetat wird von 2,85 g (Calcet® 475 mg) bis 7,6 g (Calcium-acetat-Nefro® 950 mg) täglich angegeben. Diese Dosisspanne wird der Kostenberechnung der Therapiekosten von Kalziumazetat zugrunde gelegt. Die empfohlene Tagesdosis für die Wirkstoffkombination von Kalziumazetat und Magnesium-karbonat beträgt 3 bis 10 Filmtabletten pro Tag. Sofern erforderlich kann die Dosis auf bis zu maximal

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme: Die Aussage des IQWiG bezüglich der maximal verwendeten Dosis ist korrekt, erwähnt jedoch nicht, dass diese Annahme im bestehenden Text unter der entsprechenden Tabelle auf Seite 16 explizit erklärt ist. Als ZVT kommt auch die Kombination zweier kalziumhaltiger Phosphatbinder in Frage, was durch diese Rechnung modellhaft abgebildet werden sollte: „Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe Calciumacetat basieren auf der Fachinformation. (Medice, 2013b) Die durchschnittliche Dosierung wurde anhand des arithmetischen Mittels der Angaben der Fachinformation zu den Ober- und Untergrenzen der Dosierung berechnet. Die durchschnittliche Dosierung pro Tag entsprach damit 10,5 Tabletten, die Untergrenze 9 Tabletten. Die in der Fachinformation enthaltene Obergrenze der typischen Dosierung von 12 Tabletten wurde hier nicht als Obergrenze der Dosierung herangezogen. Stattdessen wurde als Obergrenze hier die doppelte Dosis der in der Fachinformation angegebenen typischen Dosierung verwendet, was 24 Tabletten entspricht. Der Grund hierfür ist die Aussage des G-BA bei der Bestimmung der ZVT, dass als ZVT kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) herangezogen werden können. Somit bildet die hier dar-	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.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gestellte Obergrenze modellhaft die Verabreichung von zwei kalziumhaltigen Phosphatbindern ab.“ Auch an dieser Stelle der Hinweis, dass Kostenvergleiche mit calciumhaltigen Phosphatbindern aus klinischer Sicht nicht relevant sind. Vorgeschlagene Änderung: „Kalziumazetat ist in verschiedenen Wirkstärken mit unterschiedlichen Dosierungen verfügbar. Die Obergrenze wurde vom pU mit 12.000 mg pro Tag angegeben, um die Kosten einer aus zwei kalziumhaltigen Phosphatbindern bestehenden ZVT modellhaft abzubilden.“	
Seite 33, Zeile 3-6	Anmerkung: **Wirtschaftlichste Packungsgröße Kalziumazetat** Die IQWiG Nutzenbewertung merkt folgendes an: „Für die Berechnung der Kosten von Kalziumazetat wurde vom pU nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße gewählt. Es wurden die Kosten für Calciumacetat-Nefro 500 mg Filmtabletten in der Packungsgröße 200 Stück zugrunde gelegt. Wirtschaftlichere Packungsgrößen sind aber verfügbar, z.B. Calciumacetat-Nefro 950 mg in der Packungsgröße 200 Stück.“	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.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme: Für die Berechnung der Kosten von Kalziumazetat wurde die wirtschaftlichste Packungsgröße des, für den von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH in seinen Berechnungen zugrunde gelegten, Verbrauchs dieses Wirkstoffs verwendet. Dieser wurde in Tabelle 3-3 der Nachreichung wie folgt angegeben: „Durchschnittlicher Verbrauch (Basis DDD): 1.750 mg Calciumacetat pro Mahlzeit (= 3,5 Tabletten pro Mahlzeit) Untergrenze: 1.500 mg Calciumacetat pro Mahlzeit (= 3 Tabletten pro Mahlzeit) Obergrenze: 4.000 mg Calciumacetat pro Mahlzeit (= 8 Tabletten pro Mahlzeit) “ Mit der in der IQWiG Nutzenbewertung angegebenen Dosierstärke von 950 mg pro Tablette lässt sich der von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH der Rechnung zugrunde gelegte Verbrauch nicht mit einer realistischen Stückelung von Tabletten (d.h. Verabreichung einer ganzen oder einer halbierten Tablette) erreichen. Auf den oben mehrfach vorgebrachten Hinweis bzgl. Rele-	

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vanz eines Kostenvergleichs mit calciumhaltigen Phosphatbindern aus klinischer Sicht sei hier verwiesen. Vorgeschlagene Änderung: „Für die Berechnung der Kosten von Kalziumazetat wurde vom pU die wirtschaftlichste Packungsgröße zur Verabreichung des vom pU angegebenen Verbrauchs dieses Präparats pro Mahlzeit gewählt.“	
Seite 35, Tabelle 8	Anmerkung: **Zusätzliche GKV Leistungen** Die in der IQWiG Nutzenbewertung enthaltene Übersicht zu den Kosten der zusätzlichen GKV-Leistungen vermittelt den Eindruck, dass Cinacalcet als Begleitmedikament nur bei der Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide in Frage kommt und verabreicht wird, nicht jedoch bei der Behandlung mit weiteren Phosphatbindern. Stellungnahme: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH merkt hierzu an, dass die sich strikt am Text der Fachinformation orientierende Vorgehensweise bei der Berechnung der zusätzlichen GKV	Als 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. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbild-bestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen der Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischer

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kosten in diesem Fall nicht der Versorgungsrealität entspricht. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH ist der Ansicht, dass der Text der Fachinformation zu den verschiedenen Präparaten die Versorgungssituation zum Zeitpunkt der Zulassung der verschiedenen Präparate widerspiegelt. Cinacalcet wurde erst im Dezember 2004 eingeführt, Renagel jedoch in Deutschland bereits im März 2000. Renvela wurde zwar später (Juli 2009) in den Markt eingeführt, doch orientiert sich die Fachinformation dieses Präparats an der Fachinformation des vor Cinacalcet eingeführten Renagel. Die Anwendung von Cinacalcet im Zusammenhang mit CKD-MBD Management wird von den internationalen, evidenzbasierten KDIGO Leitlinien unterstützt. [KDIGO 2009] Diese Leitlinien wurden erst 2009 publiziert, also nach der Markteinführung von Fosrenol im Dezember 2006. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH ist daher der Ansicht, dass in der täglichen Versorgungsrealität die Kosten für Cinacalcet auch bei Phosphatbindern außer Sucroferric Oxyhydroxide anfallen. Vorgeschlagene Änderung: „Die Fachinformation der weiteren auf dem Markt befindlichen Phosphatbinder spiegelt die Versorgungsrealität zum Zeitpunkt der Zulassung der jeweiligen Präparate wider, zu dem	Nierenerkrankung eingesetzt, die sich einer Hämodialyse oder einer Peritonealdialyse unterziehen, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Cinacalcet noch nicht im deutschen Markt eingeführt war. Diese entspricht nicht dem aktuellen Stand der Versorgungsrealität. Im Rahmen der zusätzlichen GKV Kosten fallen die Kosten für die Gabe von Cinacalcet nicht nur bei mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten an, sondern auch bei mit anderen Phosphatbindern behandelten Patienten.“	
Seite 24, Zeile 18-25	Anmerkung: **Informationsbeschaffung: Bibliographische Literaturrecherche** Die Nutzenbewertung des IQWiG merkt zur von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH durchgeführten bibliographischen Literatursuche folgendes an: „Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe: Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und Embase in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat für die Einschränkung der Suche auf den Studientyp in den Datenbanken keine validierten Studienfilter verwendet. Er hat aber z. B. in MEDLINE die Suche mit den Suchzeilen „ti(random*) OR ab(random*), „ti(RCT*) OR ab(RCT*)“ und	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„clinical* AND trial*“ stark eingeschränkt (Modul 4, Anhang A-A1, S. 1272, Suchzeilen S20 bis S22).“ Stellungnahme: Die Suchwörter zur Identifizierung von randomisierten Studien wurden direkt aus der Suche, die für ein zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuelles, öffentlich auf der G-BA Webseite verfügbares Dossier durchgeführt wurde, übernommen, da diese Suchwörter in der entsprechenden Nutzenbewertung des IQWiG nicht spezifisch kritisiert worden waren. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH nimmt diese Anmerkung des IQWiG diesbezüglich zur Kenntnis und wird sie bei weiteren Dossiereinreichungen berücksichtigen. Vorgeschlagene Änderung: Keine.	
Seite 24, Zeile 26-33 und Seite 25,	Anmerkung: **Informationsbeschaffung: Suche in Studienregistern** Die IQWiG Nutzenbewertung merkt zu der von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH durchgeführten Suche in Studienregistern folgendes an: „Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 1-2	Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe: Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU in ClinicalTrials.gov ergab 20 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 13. Diese Differenz ist nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 25.07.2014 (Suche des pU) bis 07.10.2014 (eigene Suche) keine neuen Treffer ergab.“ Stellungnahme: Die Suche wurde wie beschrieben mit der angegebenen Suchsyntax am 25.07.2014 von 2 erfahrenen Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt und ergab 13 Treffer. Die Suche wurde inklusive der Suchbegriffe zum Zeitpunkt der Durchführung mit einem Screenshot dokumentiert, der dieser Stellungnahme als pdf beigefügt ist. [ClinicalTrials.gov 2014] Vorgeschlagene Änderung: „Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen und wurde korrekt dokumentiert.“	

Literaturverzeichnis

1. ClinicalTrials.gov. Screenshot der Ergebnisse der Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov [online]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/home [Zugriff: 25.07.2014]. 2014.

2. Eknoyan, G., Levin, A., Levin, N. W. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and disease in chronic kidney disease [online]. URL: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/pdf/boneguidelines.pdf [Zugriff: 25.06.2014]. 2003.

3. Fishbane S, D. J., Suki WN, et al. A randomized, parallel, open-label study to compare once-daily sevelamer carbonate powder dosing with thrice-daily sevelamer hydrochloride tablet dosing in CKD patients on hemodialysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2010; 55(2): 307-315.

4. Fresenius Medical Care Deutschland GmbH Dossier zur Nutzenbewertung gem. §35a SGV V Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) - Modul 3A2014.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-041. 2014.

6. IMS DPM Auswertung DDD calciumbasierter und calciumfreier Phosphatbinder im Zeitverlauf 2015.

7. IQWiG. Sucroferric Oxyhydroxid - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. (IQWiG-Berichte - Nr. 266. Auftrag: A14-37. Version: 1.0. Stand: 22.12.2014) [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-678/2014-12-22_Nutzenbewertung-IQWiG_Sucroferric-Oxyhydroxid.pdf [Zugriff: 05.01.2015]. 2014.

8. KDIGO. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [online]. URL: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf [Zugriff: 20.06.2014]. 2009.

9. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Volume 3 [online]. URL: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf [Zugriff: 20.06.2014]. 2013.

10. Moustafa, M., Lehrner, L., Al-Saghir, F., Smith, M., Goyal, S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study using Genz-644470 and sevelamer carbonate in hyperphosphatemic chronic kidney disease patients on hemodialysis. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease 2014; 7: 141-152.

11. 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.

American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2009; 54(4): 619-637.

12. Pai AB, e. a. The role of sevelamer in achieving the kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) guidelines for hyperphosphatemia. Curr Med Res Opin 2004; 20(7): 991-999

13. Rastogi, A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. Therapeutic advances in cardiovascular disease 2013; 7(6): 322-42.

14. Slatopolsky, E. A., Burke, S. K., Dillon, M. A. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. Kidney Int 1999; 55(1): 299-307.

15. Sprague, S. M., Ross, E. A., Nath, S. D., Zhang, P., Pratt, R. D. et al. Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study. Clin Nephrol 2009; 72(4): 252-8.

16. Tonelli M, Pannu N, Manns B Oral phosphate binders in patients with kidney failure. NEJM 2010; 362(14): 1312-1324.

17. Vifor (International) Ltd. Zusatzauswertung Studie PA-CL-05A/05B: Dosierung über den Studienverlauf in Abhängigkeit des Serumphosphatspiegels2015.

18. Vifor Pharma. Studienbericht zur Studie PA-CL-05A - Titel: Clinical Study Report An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate Followed by a Randomised Comparison of PA21 Maintenance Dose Versus PA21 Low Dose in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. 2012.

19. Vifor Pharma. Studienbericht zur Studie PA-CL-05A/05B - Titel: Clinical Study Report Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Studies to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. An Integrated Report for Study PA-CL-05A and Extension Study PA-CL-05B. 2013.

20. WIdO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - ATC-Index mit DDD-Angaben [online]. URL: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido-arz_cd_atc_methindex_0414.zip [Zugriff: 20.06.2014]. 2014.

5.2 Stellungnahme Prof. Floege Uniklinikum Aachen

Datum	23. Januar 2015
Stellungnahme zu	Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)
Stellungnahme von	Herr Prof. Floege

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Von:	Flöge, Jürgen
An:	nutzenbewertung35a@g-ba.de
Cc:	markus.ketteler@klinikum-coburg.de; Rakov Viatcheslav (Viatcheslav.Rakov@viforpharma.com)
Thema:	Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Sucroferric Oxihydroxyd
Datum:	Freitag, 23. Januar 2015 09:47:07

Betr: Stellungnahme zum Anhörungsverfahren Sucroferric Oxyhydroxide / Fresenius Medical Care

Sehr geehrte Damen und Herren,

Ich war über die letzten Jahren in die Entwicklung vom neuen Phosphatbinder mit Sucroferric Oxyhydrioxide als Wirkstoff involviert. Dieses Präparat ist seit August 2014 in EU zugelassen und wird seit Oktober 2014 in Deutschland unter dem Namen Velphoro® vermarktet.
Das Präparat wurde als eine Alternative zu den existierenden nicht-Kalzium-basierenden Phosphatbindern entwickelt und bietet Dialyse-Patienten den Vorteil eines effektiven Phosphatbinders mit einer niedrigeren Tablettenlast, der potentialen Adhärenz-Verbesserung, die ihrerseits für die Serumphosphat-Kontrolle ausschlaggebend ist. Seit der Vermarktung in Deutschland wird Velphoro bei Dialyse-Patienten im klinischen Alltag erfolgreich eingesetzt.

Am 5. Januar 2015 wurde die IQWiG Stellungnahme in Zusammenhang mit der Zusatznutzen-Bewertung von Sucroferric Oxyhydroxide veröffentlicht. Aus meiner Sicht gibt es verschiedene Fehlinterpretationen von klinischen Daten bezüglich Velphoro (sucroferric oxyhydrohide (SFOH)). Diese Studien verfolgten unterschiedliche Ziele und Zwecke, wobei die Behandlung der Patienten insbesondere in PA-CL-05A/05B Studie mit der Berücksichtigung der internationalen Praxis und internationalen Leitlinien durchgeführt wurde. Das klinische Programm und Studien-Design, die angewandten Dosierungen von SFOH und dem Komparator wurden mit der Berücksichtigung der regulatorischen Anforderungen und der Standardpraxis ausgewählt. Insbesondere die Phase 3 Studie - PA-CL-05A/05B - reflektiert weitgehend die übliche klinische Praxis in Serumphosphat-Management.

Daher betrachte ich die verfügbaren klinischen Daten über SFOH, insbesondere die Daten aus der Phase-3-Studie, für die Zusatznutzen-Bewertung als angemessen. Sie spiegeln die Wirksamkeit und die Sicherheit von SFOH in umfassender Weise wieder und wurden nach dem Verfahren erhoben, welches der klinischen Praxis sehr nah kommt. Die Größe des Entwicklungsprogramms, Anzahl von Ländern und beteiligten Zentren, Studien-Designs und die Verweildauer der Patienten in den Studien überzeugen durch Robustheit und Solidität.

Mit freundlichen Grüßen
J. Floege

Prof. Dr. med. Jürgen Floege
Medizinische Klinik II
Uniklinik Aachen
Pauwelsstr. 30
D-52057 Aachen
Tel +49-(0)241-8089530 / 531
Fax +49-(0)241-8082446
juergen.floege@rwth-aachen.de

Jürgen Floege MD, FERA
Professor of Medicine
Division of Nephrology & Clin. Immunology
RWTH University of Aachen
Pauwelsstr. 30
52057 Aachen, Germany

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

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 Kalzimimetika 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 Serumphosphatspeigel titriert werden konnten und zum anderen Sevelamerhydrochlorid für einen bedeutsamen Anteil der Patienten überdosiert war. Darüber hinaus soll Sucroferric Oxyhxdroxid laut Zulassung im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, worunter die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzimimetika in der Fachinformation von Sucroferric Oxyhxdroxid genannt wird.

Dieser multiple Therapieansatz wurde in der Studie jedoch nicht bzw. nur sehr restriktiv umgesetzt.

Gemäß Fachinformation[1] 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 Serumphosphastspiegel, 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%[2] 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 ergebenen 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 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 Kalzimimetika), 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 Kalzimimetika 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 Studien-

[1] Fachinformation Sevelamer-Hydrochlorid (Renagel® 800 mg; Stand: Dezember 2011)

[2] eigene Berechnung des IQWiG

arme 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 Sevelamerhydrochlortid, 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 Serumphosphatspiegel 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 Serumphosphatspiegel 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 Serumkalziumspiegel von ≤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 Serumphosphatspiegel 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 Kalzimimetika 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 Serumphosphatspiegel 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 Serumphosphatspiegel. Somit wurde in der Studie PA-CL-05A für alle Patienten eine zu geringe Startdosis von Sucorferric Oxyhydroxid gewählt.
Die Startdosis von Sevelamerkarbonat hängt gemäß Fachinformation vom Serumphosphatspiegel des Patienten ab. Liegt der Serumphosphatspiegel zwischen 1,78 mmol/l und 2,42 mmol/l, soll der Patient 2,4 g/Tag Sevelamerkarbonat als Startdosis erhalten. Liegt der Serumphosphatspiegel über 2,42 mmol/l, soll die Therapie mit 4,8 g/Tag begonnen werden, ebenfalls gefolgt von einer patientenindividuellen Titration in Abhängigkeit vom Serumphosphatspiegel. In der Studie wurde jedoch für alle Patienten unabhängig vom Serumphosphatspiegel eine Startdosierung von 4,8 g/Tag festgesetzt. Bei einem mittlerem Serumphosphatspiegel (SD) von 2,41 (0,57) mmol/l[3] zu Studienbeginn ist von einer Überdosierung des Wirkstoffes Sevelamer für ca. 51% der Patienten[3] 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 Serumphosphatspiegeln 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 Sucrofferic 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 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 Eig-

[3] Angaben aus Modul 4 des Dossiers, Tabelle 4-54

nung 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 Sucrofferic 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme Herr Prof. Ketteler

Datum	23. Januar 2015
Stellungnahme zu	Sucroferric Oxyhydroxid
Stellungnahme von	Herr Prof. Ketteler

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Von:	Ketteler, Prof. Dr. Markus
An:	nutzenbewertung35a@g-ba.de
Thema:	Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Sucroferric Oxyhydroxid
Datum:	Freitag, 23. Januar 2015 10:00:11

Betr: Stellungnahme zum Anhörungsverfahren Sucroferric Oxyhydroxid / Fresenius Medical Care

Sehr geehrte Damen und Herren,

Fresenius Medical Care hat einen neuen Phosphatbinder, Sucroferric Oxyhydroxid, in Deutschland auf den Markt gebracht. Ich selbst war in die Entwicklung und in die Durchführung der Phase III Studie involviert. Bei den Diskussionen zum Studiendesign waren internationale Leitlinien und klinische Standards die Basis der Formulierung der Studienziele und der Dosierung. Handhabung der Dosierung sowie Dosisanpassungen - vom IQWiG in der Nutzenbewertung für das Prüf- sowie das Vergleichsprodukt gerügt - entsprechen vollständig gängiger, notwendiger, klinischer Praxis in der Therapie der Dialyse Patienten.

In der Therapie von Dialysepatienten sind mit der neuen Substanz in meiner bisherigen ersten Erfahrung gute Therapieerfolge zu verzeichnen, das Präparat bietet eine ausgezeichnete Alternative für bis dahin therapierefraktäre Patienten und für Patienten mit Unverträglichkeiten gegenüber den bislang etablierten Phosphatbindern. Das Präparat wird von einzelnen meiner Patienten aktiv angefragt, ein wichtiger Aspekt in der Therapie und Therapietreue chronisch kranker Patienten.

Mit freundlichen Grüßen,
Ihr

Prof. Dr. med. Markus Ketteler
Chefarzt der Medizinischen Klinik III: Nephrologie
Leiter des KfH Nierenzentrums Coburg

Klinikum Coburg GmbH
Ketschendorfer Str. 33
96450 Coburg
Tel.: 09561-249611 / -249617
Fax: 09561-249612

****
Klinikum Coburg GmbH, Ketschendorfer Str. 33, D - 96450 Coburg
Sitz und Registergericht Coburg HRB 3040
Geschäftsführer Joachim Bovelet
Ein Unternehmen der regioMed-Kliniken GmbH
****
Diese E-Mail und angehängte Dateien sind vertraulich und ausschließlich für den oder die als Empfänger eingetragenen Personen bestimmt.
Sollten Sie diese Nachricht aufgrund eines Fehlers oder Irrtums erhalten haben, informieren Sie bitte den Systemverwalter und/oder den Absender der Nachricht.
Diese Fussnote bestätigt auch, dass diese E-Mail auf Viren überprüft wurde. Dies stellt jedoch keine Garantie auf völlige Virenfreiheit dar.
****

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

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 Kalzimimetika 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 Serumphosphatspeigel titriert werden konnten und zum anderen Sevelamerhydrochlorid für einen bedeutsamen Anteil der Patienten überdosiert war. Darüber hinaus soll Sucroferric Oxyhxdroxid laut Zulassung im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, worunter die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzimimetika in der Fachinformation von Sucroferric Oxyhxdroxid genannt wird.

Dieser multiple Therapieansatz wurde in der Studie jedoch nicht bzw. nur sehr restriktiv umgesetzt.

Gemäß Fachinformation[1] 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 Serumphosphastspiegel, 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%[2] 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 ergebenen 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 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 Kalzimimetika), 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 Kalzimimetika 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 Studien-

[1] Fachinformation Sevelamer-Hydrochlorid (Renagel® 800 mg; Stand: Dezember 2011)

[2] eigene Berechnung des IQWiG

arme 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 Sevelamerhydrochlortid, 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 Serumphosphatspiegel 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 Serumphosphatspiegel 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 Serumkalziumspiegel von ≤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 Serumphosphatspiegel 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 Kalzimimetika 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 Serumphosphatspiegel 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 Serumphosphatspiegel. Somit wurde in der Studie PA-CL-05A für alle Patienten eine zu geringe Startdosis von Sucorferric Oxyhydroxid gewählt.
Die Startdosis von Sevelamerkarbonat hängt gemäß Fachinformation vom Serumphosphatspiegel des Patienten ab. Liegt der Serumphosphatspiegel zwischen 1,78 mmol/l und 2,42 mmol/l, soll der Patient 2,4 g/Tag Sevelamerkarbonat als Startdosis erhalten. Liegt der Serumphosphatspiegel über 2,42 mmol/l, soll die Therapie mit 4,8 g/Tag begonnen werden, ebenfalls gefolgt von einer patientenindividuellen Titration in Abhängigkeit vom Serumphosphatspiegel. In der Studie wurde jedoch für alle Patienten unabhängig vom Serumphosphatspiegel eine Startdosierung von 4,8 g/Tag festgesetzt. Bei einem mittlerem Serumphosphatspiegel (SD) von 2,41 (0,57) mmol/l[3] zu Studienbeginn ist von einer Überdosierung des Wirkstoffes Sevelamer für ca. 51% der Patienten[3] 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 Serumphosphatspiegeln 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 Sucrofferic 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 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 Eig-

[3] Angaben aus Modul 4 des Dossiers, Tabelle 4-54

nung 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 Sucrofferic 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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2015
Stellungnahme zu	Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Tina Orben / Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. Januar 2015 die vom Institut für Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH veröffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/144/). Sucroferric Oxyhydroxid ist zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) zugelassen, die sich einer Hämodialyse (HD) oder einer Peritonealdialyse (PD) unterziehen. Dabei sollte Sucroferric Oxyhydroxid im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, dazu zählen die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzimimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden. Der G-BA unterscheidet bei Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen Patienten mit und ohne Kontraindikation gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern. Die Bewertung in beiden Indikationen wurde vom IQWiG jeweils gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorgenommen ohne dass ein Zusatznutzen als belegt angesehen wurde.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Indikation / **Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a] Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse — kalziumhaltige Phosphatbinder[b] (einzeln oder in Kombination) oder **Sevelamer** oder Lanthankarbonat Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie) — **Sevelamer** oder Lanthankarbonat a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	
1. Hintergrund **2.** Im Rahmen seiner Nutzenbewertung verweist das IQWiG, dass für die Dossierbewertung nach Anfragen durch das Institut kein medizinisch-fachlicher Berater zur Verfügung stand, obgleich dies für die Bewertung vorgesehen war. Zielsetzung dieser Beratung war die die „*schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis*“. Im weiteren Projektverlauf war zudem eine weitere Einbindung bei spezifischen Fragen vorgesehen. Begründet wird dies die fehlende Einbindung von Experten wie folgt: „*Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine*	Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.“ Es ist bedenklich, dass dem IQWiG keine ausgewiesenen Experten für die Bewertung zur Verfügung stehen, die den vom Institut gesetzten notwendigen Voraussetzungen genügen würden. **3.** Vor dem Hintergrund der seitens des vfa regelmäßig geäußerten Kritik hinsichtlich der fehlenden Einbeziehung mehrerer (statt einzelner) Sachverständiger bzw. der fehlenden Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen, erscheint die in diesem Verfahren in Gänze nicht erfolgte Einbeziehung eines externen medizinisch-fachlichen Experten umso bedenklicher und bedauerlicher, wenngleich die Bewertung des IQWiG sich primär an abstrakt-formalen Kriterien orientiert. Entgegen der vom Institut vorgesehen Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen, gingen im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung auch keine Rückmeldungen seitens der Patientinnen oder Patientenorganisationen ein. **4.** Vor diesem Hintergrund, kann der Feststellung des Instituts zur Beteiligung Dritter an der Nutzenbewertung („*Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.*“) nicht gefolgt werden.	
zweckmäßige Vergleichstherapie Generell ist zunächst anzumerken, dass die vom G-BA veröffent-	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar eine weitgehend transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche der Evidenz darstellen, jedoch die Herleitung der abschließend festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie weder hinreichend erklären noch begründen. Für die Transparenz des Verfahrens sind nach Auffassung des vfa dabei weniger die vom G-BA dargestellten Details der Recherchestrategie wichtig, sondern vielmehr die Methodik nach der die Ergebnisse der Evidenzrecherche herangezogen bzw. interpretiert werden, um eine Entscheidung hinsichtlich des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO zu treffen: *„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“* Insbesondere sollte der G-BA eine nachvollziehbare Synthese bzw. Zusammenfassung der Ergebnisse der Evidenzrecherche zur Verfügung stellen, aus der sich die Auswahl bzw. Konkretisierung der zVT unmittelbar ableiten lässt. Zu der potenziell erschwerten Verfahrenstransparenz für Dritte kann auch die Praxis der Evidenzdarstellung führen, da darin zuletzt überwiegend Originalabschnitte der Publikationen eingefügt werden. Eine synoptische inhaltliche Darstellung der Evidenz in deutscher Sprache sollte hier regelhaft erfolgen.	<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwach-senen 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 kalzium-haltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten. - Bei Patienten bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontra-indiziert sind (z.B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat. <u>Kriterien nach Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u> 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: Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach Kapitel 5 § 6 Abs. 3 VerfO:</u> Zu 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. Zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht. Zu 3. Die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesauschusses 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-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 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. Zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine syste-matische 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 Phos-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	phatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat als zweckmäßige Vergleichs-therapie 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
Das IQWiG stuft die vom Hersteller vorgelegten Studien als ungeeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide ein. Als Begründung gibt das Institut die nicht zulassungskonforme Verabreichung der Wirkstoffe (Sucroferric Oxyhydroxide bzw. Sevelamerhydrochlorid) hinsichtlich der Anfangsdosierung bzw. der Titration der Wirkstoffe an. Der Einschätzung des Instituts kann nach Auffassung des vfa für die vorgelegte Phase III-Studie PA-CL-05A/05B nicht gefolgt werden, da in dieser Zulassungsstudie lediglich die Anfangsdosierung der Wirkstoffe gemäß der finalen Empfehlung in der Fachinformation als unterdosiert (Sucroferric Oxyhydroxid) bzw. für einen Teil der Patienten überdosiert (Sevelamerkarbonat) interpretiert werden könnte.	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.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hinsichtlich der Startdosis von Sucroferric Oxyhydroxid wird vom Institut bemängelt, dass mit 1000 mg Eisen für alle Patienten unterhalb der zugelassenen Startdosierung therapiert wurde. Ferner heißt es: „*Möglicherweise könnten die Studien trotz von der Zulassung abweichenden Startdosierungen für eine Nutzenbewertung geeignet sein, wenn zumindest zeitnah zu Behandlungsbeginn die Dosis der Patienten auf eine der zugelassenen Startdosis entsprechenden Dosis titriert worden wären.*“ Des Weiteren stellt das IQWiG fest, dass nach 4 Wochen Studiendauer „*immer noch ungefähr 31 % der Patienten im Sucroferric-Oxyhydroxid-Arm 1000 mg Eisen*“ erhielten. Gemäß der Fachinformation heißt es jedoch: „*Die empfohlene Startdosis von Velphoro ist 1.500 mg Eisen pro Tag (3 Tabletten)* […] *Der Serumphosphatspiegel muss überwacht und die Velphoro-Dosis alle 2–4 Wochen in Schritten von 500 mg Eisen pro Tag (1 Tablette) nach oben oder unten titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphatspiegel erzielt wird. Danach muss der Serumphosphatspiegel weiterhin regelmäßig überwacht werden. In der klinischen Praxis findet die Behandlung auf Grundlage des Bedarfs zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels statt, wobei Patienten, die auf Velphoro ansprechen, für gewöhnlich den optimalen Serumphosphatspiegel mit einer täglichen Dosis von 1.500 bis 2.000 mg Eisen (3 bis 4 Tabletten) erreichen.“* Dem Verweis des Instituts auf die Notwendigkeit einer zum Behandlungsbeginn zeitnahen Erreichung der zugelassenen Startdosis im Verlauf der Studie kann nicht gefolgt werden, da im Ver-	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 Kalzimimetika 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 Serumphosphatspeigel titriert werden konnten und zum anderen Sevelamerhydrochlorid für einen bedeutsamen Anteil der Patienten überdosiert war. Darüber hinaus soll Sucroferric Oxyhxdroxid laut Zulassung im Rahmen eines multiplen

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lauf der Behandlung gemäß Fachinformation ausgehend von einer Anfangsdosierung nach oben oder unten titriert werden sollte, bis ein akzeptabler Serumphosphatspiegel erzielt wird. Demnach ist auch eine Erhaltungsdosis von 1.000 mg Eisen grundsätzlich möglich. Für einen Teil der Patienten der Studie (PA-CL-05A/05B) konnte möglichweise ein optimaler Serumphosphatspiegel bereits mit der in der Studie angewendeten Anfangsdosierung von 1.000 mg Eisen erreicht werden (vgl. oben: die vom IQWiG zitierten 31 % der Patienten, die nach 4 Wochen Studiendauer immer noch ungefähr 1000 mg Eisen erhielten). Für alle Patienten bestand darüber hinaus die Möglichkeit einer weiteren (Hoch-) Titration bis ein akzeptabler Serumphosphatspiegel erzielt wurde. Eine vergleichbare Fallkonstellation ergibt sich bei der Interpretation des IQWiG hinsichtlich der Dosierung von Sevelamerkarbonat. Nach Schätzungen des Instituts erhielten ca. 51 % der Patienten im Sevelamerkarbonat-Arm eine zu hohe Anfangsdosis: „*Die Startdosis von Sevelamerkarbonat wurde für alle Patienten unabhängig von ihrem Serumphosphatspiegel mit 4,8 g/Tag festgesetzt.*“ Ferner heißt es wiederum: „*Möglicherweise könnten die Studien trotz von der Zulassung abweichenden Startdosierungen für eine Nutzenbewertung geeignet sein, wenn zumindest zeitnah zu Behandlungsbeginn die Dosis der Patienten auf eine der zugelassenen Startdosis entsprechenden Dosis titriert worden wären.*“ und fügt weiterhin hinzu: „*In den ersten 28 Tagen der Studie er-*	Therapieansatzes zum Einsatz kommen, worunter die Zuführung von Kalziumpräparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalzimimetika in der Fachinformation von Sucroferric Oxyhxdroxid genannt wird. Dieser multiple Therapieansatz wurde in der Studie jedoch nicht bzw. nur sehr restriktiv umgesetzt. Gemäß Fachinformation[1] 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 Serumphosphastspiegel, 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%[2] der Patienten im Sevelamer-Arm überdosiert waren (mittlerer Serumphosphatspiegel (Standardabwei-

[1] Fachinformation Sevelamer-Hydrochlorid (Renagel® 800 mg; Stand: Dezember 2011)

[2] eigene Berechnung des IQWiG

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hielten nur ca. 7 % aller Patienten des Sevelamer-Arms im Rahmen der Titration eine der zugelassenen Startdosis entsprechende Dosis von 2,4 g/Tag Sevelamerkarbonat." Gemäß der Fachinformation heißt es jedoch: „*Die empfohlene Anfangsdosis für Sevelamercarbonat ist 2,4 g oder 4,8 g pro Tag in Abhängigkeit vom klinischen Bedarf und dem individuellen Phosphorspiegel*" sowie „*Der Serumphosphorspiegel muss überwacht und die Sevelamercarbonat-Dosis mit 0,8 g dreimal täglich (2,4 g/Tag) alle 2 – 4 Wochen titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphorspiegel erzielt wird*." bzw. „*es wird davon ausgegangen, dass die tägliche Dosis durchschnittlich ca. 6 g pro Tag beträgt*." Dem Verweis des Instituts auf die Notwendigkeit einer zum Behandlungsbeginn zeitnahen Erreichung der zugelassenen Startdosis im Verlauf der Studie kann auch hier nicht gefolgt werden, da im Verlauf der Behandlung gemäß Fachinformation titriert werden sollte, bis ein akzeptabler Serumphosphorspiegel erzielt wird. Da in der Studie titriert wurde, ist es also nicht verwunderlich, dass „*In den ersten 28 Tagen der Studie nur ca. 7 % aller Patienten des Sevelamer-Arms im Rahmen der Titration eine der zugelassenen Startdosis entsprechende Dosis von 2,4 g/Tag Sevelamerkarbonat erhielten"* (vgl. oben IQWiG Zitat). Gemäß der Fachinformation wird davon ausgegangen, dass die tägliche Dosis durchschnittlich ca. 6 g pro Tag beträgt. Insgesamt wären somit lediglich die Anfangsdosierungen der Wirkstoffe gemäß der Empfehlung der Fachinformation unterdo-	chung) von 2,24 (0,52) mmol/l zu Studienbeginn für Patienten des Sevelamer-Arms der Studie PA-CL-03A). Die sich aus der Überdosierung ergebenen 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 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 Kalzimimetika), 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
siert (Sucroferric Oxyhydroxid) bzw. für einen Teil der Patienten überdosiert (Sevelamerkarbonat). Vor dem Hintergrund der oberen Ausführungen bleibt es zu hinterfragen, inwieweit die vom IQWiG skizzierten Abweichungen in der Anfangsdosierung den Ausschluss der zur Verfügung stehenden Phase III Zulassungsstudie ausreichend rechtfertigt. Nach Auffassung des vfa schränken die Abweichungen in der Anfangsdosis die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse nicht im so erheblichen Maße ein, dass eine Bewertung der Studie dem Auftraggeber sowie den Stellungnehmern vorenthalten werden sollte.	konstante Dosen von Vitamin D, Vitamin-D-Analoga und/ oder Kalzimimetika 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 Sevelamerhydrochlortid, 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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erwachsene Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämo- oder Peritonealdialyse und mit einem Serumphosphatspiegel 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 Serumphosphatspiegel 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 Serumkalziumspiegel von ≤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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Serumphosphatspiegel 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 Kalzimimetika 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 Serumphosphatspiegel 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 Serumphosphatspiegel. Somit wurde in der Studie PA-CL-05A für alle Patienten eine zu geringe Startdosis von Su-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	corferric Oxyhydroxid gewählt. Die Startdosis von Sevelamerkarbonat hängt gemäß Fachinformation vom Serumphosphatspiegel des Patienten ab. Liegt der Serumphosphatspiegel zwischen 1,78 mmol/l und 2,42 mmol/l, soll der Patient 2,4 g/Tag Sevelamerkarbonat als Startdosis erhalten. Liegt der Serumphosphatspiegel über 2,42 mmol/l, soll die Therapie mit 4,8 g/Tag begonnen werden, ebenfalls gefolgt von einer patientenindividuellen Titration in Abhängigkeit vom Serumphosphatspiegel. In der Studie wurde jedoch für alle Patienten unabhängig vom Serumphosphatspiegel eine Startdosierung von 4,8 g/Tag festgesetzt. Bei einem mittlerem Serumphosphatspiegel (SD) von 2,41 (0,57) mmol/l[3] zu Studienbeginn ist von einer Überdosierung des Wirkstoffes Sevelamer für ca. 51% der Patienten[3] 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 Serumphosphatspiegeln 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 Sucrofferic 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

[3] Angaben aus Modul 4 des Dossiers, Tabelle 4-54

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Seite zuungunsten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für eine Bewertung der unerwünschten Ereignisse auszugehen. Darüber hinaus werden die Ergebnisse der Studie 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 Sucrofferic Oxyhydroxid daher wie folgt bewertet: <u>a) Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist</u> Ein Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid zur Behandlung gegen-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	über der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sevelamer) ist nicht belegt. <u>Begründung:</u> 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. <u>b) Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind</u> Ein Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sevelamer ist nicht belegt. <u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sevelamer) bei Patienten,

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme Shire Deutschland GmbH

Datum	23. Januar.2015 >>
Stellungnahme zu	Sucroferric Oxyhydroxide
Stellungnahme von	*Shire Deutschland GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3, S. 19, Zeilen 28-33	Anmerkung: Vom pU wird behauptet, dass laut Fachinformation von Fosrenol® (1) keine langfristigen Daten zur Ablagerung vom Lanthan im menschlichen Organismus vorliegen. Ferner wird behauptet, dass keine Daten vorhanden sind, die einen Studienzeitraum von 2 Jahren überschreiten. Hier wurde die Fachinformation falsch zitiert. Dem tatsächlichen Wortlaut der Fachinformation ist daher an dieser Stelle zu folgen (siehe vorgeschlagene Änderung).. Ergänzend sei noch anzumerken, dass sich Publikationen nicht nur mit der Auswirkungen einer Behandlung mit Lanathan auf Knochenparameter (2), sondern auch mit einer möglichen Ablagerung in der Leber beschäftigt haben und dabei der Studienzeitraum von zwei Jahre zum Teil deutlich überschritten wurde (3). Vorgeschlagene Änderung: Bei 105 Knochenbiopsien von mit Fosrenol behandelten Patienten (bei Einigen betrug die Behandlungsdauer bis zu 4,5 Jahre) wurden mit der Zeit steigende Lanthanspiegel festgestellt. Über die Ablagerung von Lanthan in anderen menschlichen Geweben liegen keine klinischen Daten vor. In klinischen Studien mit einer Dauer von mehr als 2 Jahren ist Fosrenol bisher nur in begrenztem Maße an-	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. Auf der Grundlage der Evidenz ergaben sich für die 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 Vergleichs-therapie 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 verschreibungs-

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gewendet worden. Bei einer bis zu 6 Jahre dauernden Behandlung mit Fosrenol zeigten sich bei den Patienten jedoch keine Veränderungen des Nutzen-Risiko-Profils.	pflichtigen 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.

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungs-spielraum nicht ein.
Modul 3, Seite 20, Zeilen 26-29	Anmerkung: Laut pU wird eine Therapie mit Lanthan in der KDIGO-Leitlinie (4) als umstritten eingestuft. Tatsächlich existiert in der Leitlinie eine solche Einschätzung nicht. Vorgeschlagene Änderung: Besagter Abschnitt ist ersatzlos zu streichen.	
Modul 3, Seite 21, Zeilen 3 - 8	Anmerkung: Laut pU sind mit der Anreichung von Lanthan negative Auswirkungen verbunden. Tatsächlich konnte eine klinische Relevanz der Anreichung von Lanthan im Körper bis dato im Rahmen von klinischen Studien nicht nachgewiesen werden bzw. sind nicht bekannt (5, 6). Auch der G-BA war im Rahmen der Nutzenbewertung von BindRen®, als auch bei der Nutzenbewertung von Velphoro® der Ansicht, dass für Patienten, bei denen calciumhaltige Phosphatbin-	

Stellungnehmer: Shire Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der kontraindiziert sind, Sevelamer und Lanthan gleichwertige zweckmäßige Vergleichstherapien darstellen. Ein besonderes Risiko der Therapie mit Lanthan wurde nicht gesehen. Vorgeschlagene Änderung: Die Verknüpfung der vermeintlichen negativen Auswirkungen eine Resorption von Lanthan muss gelöscht werden, da diese Behauptung nicht dem Stand der wissenschaftlichen Information entspricht.	
IQWiG Dossierbewertung A14-37, S. 32, Zeilen 20-23	Anmerkung: Die falsch angegebenen Tagesdosen für Lanthancarbonat wurden vom IQWiG richtiggestellt. Vorgeschlagene Änderung: Ergänzend zu nennen ist die mit 2,25 g angegebene DDD für Lanthancarbonat, den mittleren Wert der in der Fachinformation angegebenen Spanne an Tagesdosen	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 wurde im Beschluss eine Spanne von 0,75 bis 3,75 g Lanthankarbonat pro Tag zugrunde gelegt.

Literaturverzeichnis

1. Fachinformation Fosrenol Kautabletten 10/2013 und Fosrenol Pulver 10/2012

2. Malluche HH, Siami GA, Swanepoel C, Wang GH, Mawad H, Confer S, Smith M, Pratt RD, Monier-Faugere MC; SPD405-307. Lanthanum Carbonate Study Group.Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. Clin Nephrol. 2008 Oct;70(4):284-95.

3. Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, J, Siami GA; Lanthanum Carbonate Study Group. Lanthanum carbonate treatment, for up to 6 years, is not associated with adverse effects on the liver in patients with chronic kidney disease Stage 5 receiving hemodialysis. Clin Nephrol. 2009 Mar;71(3):286-95.

4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease., Kidney International Supplements Volume 3 | issue 1 | JANUARY 2013

5. Zhang C, Wen J, Li Z, Fan J. Efficacy and safety of lanthanum carbonate on chronic kidney disease-mineral and bone disorder in dialysis patients: a systematic review. BMC Nephrol. 2013 Oct 17;14:226

6. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group.Kidney Int Suppl. 2009 Aug;(113):S1-130.)

7. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=V03AE03

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesauschusses

hier: Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2015
von 14.30 Uhr bis 15.37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Hofmann
Herr Dr. Müller
Frau Dr. Brock
Herr Prof. Dr. Ehlers

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Vifor Pharma GmbH:**

Herr Braunhofer
Herr Dr. Rakov

Angemeldeter Teilnehmer für das **Uniklinikum Aachen:**

Herr Prof. Dr. Floege

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

Herr Prof. Dr. Ketteler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Shire Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Piehl
Herr Temme

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

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14.30 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V, frühe Nutzenbewertung eines Wirkstoffs zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei chronischer Nierenerkrankung. Basis des Stellungnahmeverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember 2014, die zu dem Ergebnis kommt, dass hier kein Zusatznutzen gesehen wird, weil die vorgelegten Studien für eine Ableitung desselben nicht geeignet seien.

Stellung genommen haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zum einen Fresenius Medical Care Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, Shire Deutschland, Herr Professor Dr. Floege vom Uniklinikum Aachen, Herr Professor Dr. Ketteler vom KfH Nierenzentrum Coburg und vom Uniklinikum Coburg und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße heute als Teilnehmer – ich muss Sie wegen des Protokolls aufrufen – Herrn Dr. Hofmann, Herrn Dr. Müller, Frau Dr. Brock und Herrn Professor Dr. Ehlers für Fresenius, Herrn Braunhofer und Herr Dr. Rakov von Vifor Pharma GmbH, Herrn Professor Dr. Floege, Herrn Professor Dr. Ketteler, Herrn Dr. Piehl und Herrn Temme sowie Frau Orben und Herrn Dr. Rasch.

Der guten Ordnung halber noch der geschäftsleitende Hinweis dahin gehend, dass wir Wortprotokoll führen und Sie deshalb gebeten werden, jeweils Namen und entsendendes Unternehmen oder Institution zu benennen, bevor Sie das Wort ergreifen, und das Mikrofon zu benutzen.

Wir werden uns heute aus meiner Sicht schwerpunktmäßig mit der Akzeptanz der Studie PA-CL-05A/05B beschäftigen müssen und der Frage, ob die hier vorgenommenen Dosierungen zulassungskonform sind. Dann werden wir uns über die Akzeptanz der separaten Darstellung der Teilpopulation A2 unterhalten, und wir werden aus meiner Sicht auch noch kurz über die Patientenzahlen sprechen müssen, da die vom pU ermittelten Zahlen vom IQWiG als Überschätzung angesehen werden. Dies soll aber nur ein kurzer Aufriss der Punkte sein, die für mich interessant sind, Ihnen ist selbstverständlich freigestellt und unbenommen, auch zu allen anderen Punkten Stellung zu nehmen. Zunächst hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, noch einmal die wichtigsten Punkte seiner schriftlichen Stellungnahme herauszuarbeiten, die wir alle kennen. Insofern muss die nicht im altgriechischen Versmaß nochmals akklamiert werden. – Herr Hofmann, Sie haben sich schon startklar gemacht. Ich erteile Ihnen das Wort. Bitte schön

Herr Dr. Hofmann (Fresenius): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für das Wort. – Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die Gelegenheit zur Diskussion. Ich möchte, wenn Sie erlauben, beginnen – Sie haben die einzelnen Teilnehmer schon aufgerufen – und kurz noch einmal alle durchgehen, warum wir hier sitzen. Mein Name ist Wolfgang Hofmann, ich bin Arzt und leite den Arzneimittelbereich bei der Fresenius Medical Care. Ebenfalls von der Fresenius Medical Care ist Herr Dr. Winfried Müller hier. Herr Dr. Müller kennt sich im Markt und in der Verschreibung aus. Von der Firma Vifor, unserem Kooperationspartner – wir haben das Produkt, um das es geht, in Kooperation zwischen Fresenius Medical Care und Vifor entwickelt – haben wir Dr. Rakov. Dr. Rakov war an der Durchführung der wesentlichen Studien maßgeblich beteiligt und kennt sich hier sehr gut aus. Ebenfalls von der Firma Vifor ist Herr Braunhofer, er vertritt den Bereich pharmazeutische Medizin. Wir sind in der Erstellung des Dossiers von der Firma HealthEcon beraten worden, zu meiner Linken Frau Dr. Brock. Frau Dr. Brock war maßgeblich an der Erstellung des Dossiers beteiligt. Nicht zuletzt sind wir in Verfahrensfragen immer hervorragend beraten worden von Professor Ehlers. Als externen Experten haben wir Herrn Professor Floege von der Universität Aachen gebeten, dazuzukommen. Professor Floege war

Principal Investigator der 05A/05B-Studie, kennt sich in Fragen der Dosierung und Auswertbarkeit der Studie ausgezeichnet aus. Professor Ketteler vom Klinikum Coburg ist wie auch Professor Floege ein führender Nephrologe Deutschlands, war ebenfalls an den Studien beteiligt und kennt sich zu Fragen der Praxis in der Tiefe aus.

Die Tagesordnung, die uns zugeschickt wurde, sieht vor, dass wir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beginnen. Aber ich möchte gerne Ihre Anregung aufnehmen, dass wir zunächst auf die Kritikpunkte des IQWiG zu sprechen kommen. Ich möchte kurz eine Aussage zum Produkt machen, danach zur Bewertung des IQWiG, unserer Stellungnahme dazu und dann zum Zusatznutzen kommen. Die Grundlage dazu ist unsere schriftliche Stellungnahme, die Sie schon erwähnt haben.

Sucroferric Oxyhydroxide ist ein Phosphatbinder für den Dialysepatienten. Der Dialysepatient ist ein chronisch kranker Patient, dessen Niere nicht mehr funktioniert und der deswegen das Phosphat in seinem Blut nicht mehr ausscheidet, das wir täglich über die Nahrung zu uns nehmen. Nicht behandelt führt der hohe Phosphatspiegel zum Knochenschwund, zu Frakturen, zu Gefäßverkalkungen und zu einer hohen Mortalität. Die Therapie stützt sich einerseits auf Ernährung, zweitens auf die Dialyse als technische Behandlung und drittens auf die medikamentöse Therapie durch Phosphatbinder.

Zur medikamentösen Therapie stehen jeweils für einen umgrenzten separaten Bereich einerseits kalziumhaltige Phosphatbinder und andererseits kalziumfreie Phosphatbinder zur Verfügung. Unser neues Präparat ist aus der Gruppe der kalziumfreien. Kalziumfreie und kalziumhaltige Phosphatbinder sind dabei nicht beliebig gegeneinander austauschbar, sondern es gibt genau umgrenzte klinische Situationen, in der die eine oder die andere Kategorie verschrieben wird. Das zeigt auch ein Blick auf die Leitlinien. Wenn ich hier zum Beispiel die NICE-Guidelines aus England zitieren darf – das sind die jüngsten und auch die schärfsten, die es dazu gibt –, so sehen die ganz klar vor, dass zunächst jeder Patient mit einem kalziumhaltigen Phosphatbinder therapiert wird, danach werden je nach klinischer Situation – Kalziumspiegel, Phosphatspiegel, Parathormonspiegel, Gefäßverkalkung des Patienten – kalziumfreie entweder als Mischung dazugenommen oder später die kalziumhaltigen völlig abgelöst durch die kalziumfreien, aber es ist niemals beliebig.

Etwas besser untereinander austauschbar sind nach dem Muster wie oben beschrieben Präparate innerhalb der jeweiligen Kategorie, zum Beispiel Sevelamer gegen Lanthan, gegen Sucroferric Oxyhydroxide. Aber dem Arzt stehen gerade bei den kalziumfreien Phosphatbindern nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Dies ist eine neue, die da sehr hilfreich ist. Das Ziel ist, den Patienten über lange Jahre therapietreu zu halten. Gerade in einer Klientel, wenn man sich die Versorgungsrealität anschaut, die mit 10 bis 40 Tabletten pro Tag behandelt wird und bei der der Arzt dem Patienten gesagt hat: „Aber trinken Sie nicht zu viel, weil Ihre Niere das Wasser nicht mehr ausscheidet“, ist diese hohe Tablettenlast geradezu eine Einladung zum selbstständigen Einsparen. In der Tat ist die Tablettenlast bei den Hämodialysepatienten eine der höchsten, vielleicht die höchste unter den chronischen Krankheiten überhaupt. Studien haben gezeigt, dass eine hohe Tablettenlast gerade bei Dialysepatienten einerseits direkt mit einer niedrigen Lebensqualität und andererseits mit einer niedrigen Therapietreue in Verbindung steht. Wir haben mit Vifor Pharma zusammen dieses Präparat entwickelt, um genau in dieser Versorgungsrealität eine neue Therapieoption zu schaffen.

Die IQWiG-Nutzenbewertung bemängelt unser Dossier in verschiedenen Punkten. Einigen davon können wir sogar zustimmen, bei anderen ist es uns ganz wichtig, zu differenzieren. Ich möchte sie kurz der Reihe nach durchgehen.

Der erste Punkt ist, dass die Studie 03A nicht gemäß Fachinformation durchgeführt wurde und nicht titriert wurde. Das stimmt. Diese Studie wurde nicht titriert. Es war aber auch gar nicht Zweck der Studie, zu titrieren, sondern es war eine Dosisfindungsstudie, eine Phase-II-Studie, auf der die späte-

re Dosierung in der Studie 05A/05B basierte. Es konnte hier nicht titriert werden. Die Dosis bei Sevelamer entsprach nach Aussage des IQWiG nicht der Fachinformation; darauf gehen wir gleich ein. Bei der Dosierung in der Studie 05A ist es ein äquivalenter Sachverhalt.

Zweiter Punkt. Wir haben die Subanalyse in der Gruppe A1 nicht gezeigt, das ist richtig. Wir haben uns, weil wir dort einen besonderen Nutzen gesehen haben, erst einmal nur auf die Gruppe A2 und die Gesamtpopulation fokussiert. Wir reichen, wenn es gewünscht wird, gerne die Daten für die Gruppe A1 nach. Wir haben das erst einmal nicht getan. Wir haben aber die Gruppe A2 aus Transparenzgründen mit dargestellt.

Wichtig sind uns die folgenden drei Punkte. Davon ist der erste, dass die Dosierung in der Studie 05A/05B nicht den Fachinformationen entsprach und daher nicht auswertbar ist. Das sehen wir, mit Verlaub, deutlich anders. Diese Studie war eine internationale Studie, die auch in Deutschland, aber nicht nur in Deutschland, durchgeführt wurde. Wir haben uns bei der Dosierung an internationale Standards und Leitlinien und die evidenzbasierte Medizin gehalten. Diese Leitlinien sind in Deutschland gültig, aber auch in anderen Ländern, und wir haben uns daher an internationale Standards der evidenzbasierten Medizin, wie in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses gefordert, gehalten. Die Studie ist daher aus unserer Sicht insgesamt auswertbar. Dr. Rakov wird sich nach mir, wenn Sie erlauben, noch in der Tiefe dazu äußern.

Der zweite wichtige Punkt ist die Auswertbarkeit der Extension der Studie 05, nämlich die Studie 05B. Wir haben hier eine große Anzahl von Patienten in der Studie 05A eingeschlossen, weil wir wussten, es handelt sich hier um eine chronische Krankheit. Wir haben also mit einer hohen Ausfallrate für die Extension gerechnet, haben aber dennoch über 500 Patienten in der Extension der Studie verbleibend. Wir haben es nachgerechnet. Die Randomisierung ist in der Extension nicht durchbrochen worden. Wir sehen daher auch diesen Anteil der Studie, den Teil 05B, als auswertbar.

Der dritte wichtige Punkt ist die Kritik des IQWiG, dass der multiple Behandlungsansatz nicht durchgeführt worden ist. Aus unserer Sicht wurde er ganz klar durchgeführt; auch hier gleich von Dr. Rakov in der Tiefe mehr.

Zwei kleinere Punkte, auf die wir jetzt nicht besonders eingehen möchten – hier verweisen wir auf die Stellungnahme –, sind einerseits die Wortwahl, die wir vorgenommen haben, und die Algorithmen zur Literatursuche. Ich denke, aus unserer Sicht ist hier unsere schriftliche Stellungnahme ausreichend.

Als Schlussfolgerung erlauben Sie mir festzustellen, dass aus unserer Sicht die Studie 05A/05B, die Extension und die darin enthaltenen Daten auswertbar sind. Wenn wir sie auswerten gemäß den Kriterien des Gemeinsamen Bundesausschusses gegenüber Sevelamer als Vergleichstherapie in der Gesamtpopulation, bekommen wir einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen in den Feldern Therapietreue, Tablettenlast, Hyperparathyreoidismus, Übelkeit, Appetit, Obstipation, Anämie und Anämie (SUE).

Einen Blick lohnt – wobei wir uns auf die Gesamtpopulation fokussieren – auf die Gruppe A2. Hier haben wir einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen nach den Kriterien des G-BA in den Feldern Tablettenlast, Hypokalzämie, Hyperparathyreoidismus, Übelkeit, Erbrechen, Appetit, Obstipation, Anämie und Anämie (SUE). Einen besonderen Hinweis verdient aus unserer Sicht der Unterpunkt der leichten Diarrhö, die wir in der Studie als unerwünschte Nebenwirkung vermerkt haben. Interessanterweise stellt sich das in der Praxis als für den Patienten ganz anders dar. Die Patienten sind häufig chronisch belastet mit Obstipation. Wir haben schon häufig gehört, dass sie es als durchaus erfreuliche Erleichterung empfinden, einen lockeren Stuhlgang durch dieses Präparat zu haben. Das heißt, diese unerwünschte Nebenwirkung hat in der Praxis ein ganz anderes Gewicht.

Wenn Sie erlauben, würde ich gerne, um die drei wesentlichen Fragen, die Kritikpunkte der Dosierung, der Extension und des multiplen Behandlungsansatzes, noch einmal anzuschauen, gerne zur Frage der Dosierung an Dr. Rakov übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Dr. Rakov.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Vielen Dank, Herr Hofmann. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Erlauben Sie mir bitte, auf die Frage der Dosierung von beiden Präparaten einzugehen und mit Sucroferric Oxyhydroxide anzufangen. An dieser Stelle möchte ich betonen, dass die sogenannte 05A/05B-Studie eine Entwicklungsstudie, eine Zulassungsstudie war. Als wir das Studiendesign entworfen haben, lag natürlich noch keine Fachinformation zu Sucroferric Oxyhydroxide vor. Die Basis für die Entscheidung über die Anfangsdosierung von Sucroferric Oxyhydroxide war die Studie 03A, das ist eine Phase-II-Studie, eine sogenannte Dosisfindungsstudie. Während des Verlaufs der Phase-III-Studie haben wir gesehen, dass die durchschnittliche Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide 3,3 Tabletten betrug, umgerechnet etwa 1,7 g Sucroferric Oxyhydroxide pro Tag.

Wie ich schon erwähnt habe, haben wir die Dosis als Startdosis mit 1 g Sucroferric Oxyhydroxide definiert. Allerdings wurde im Verlauf der Studie festgestellt, dass bereits nach acht Wochen der Behandlung, der sogenannten Titrationsphase, mehr als 80 Prozent der Patienten mit einer höheren Dosierung behandelt wurden, sodass am Ende der Studie, nach 52 Wochen, es nur 11 Prozent der Patienten waren, die mit 2 Tabletten, sprich: 1 g Sucroferric Oxyhydroxide, behandelt wurden. Das ist auch in der Fachinformation reflektiert. Wir haben in der Fachinformation auch die Möglichkeit vorgesehen, dass ein kleinerer Anteil von Patienten die Möglichkeit bekommt, mit einer niedrigeren Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide behandelt zu werden, sodass in der Fachinformation steht, dass die Dosis von Sucroferric Oxyhydroxide abhängig vom Serumphosphat sowohl nach oben als auch nach unten korrigiert werden kann. Von daher gesehen ist es kein Widerspruch in der Vorgehensweise in unserer Phase-III-Studie zu dem, was in der Fachinformation reflektiert wird. Daher möchten wir den Vorwurf, dass die Patienten nicht zulassungsgerecht behandelt wurden, zurückweisen.

Wenn wir über die Sevelamer-Dosierung sprechen, möchte ich an dieser Stelle auch betonen – Herr Hofmann hat es bereits erwähnt –, dass Phase III eine groß aufgelegte Studie war, eine multizentrische Studie, die international gelaufen ist, weil wir mit unserem Produkt auch eine internationale Zulassung angestrebt haben. Es ist zwar bekannt, dass die Fachinformation von Sevelamer eine niedrigere Dosierung als Startdosierung bei Patienten mit einem niedrigen Serumphosphatspiegel empfiehlt. Es ist aber auch bekannt – Sevelamer ist seit mehreren Jahren auf dem Markt –, dass die Dosis von 2,4 g pro Tag für die Mehrheit der Patienten nicht ausreichend ist. Diese Tatsache wurde, bevor wir mit der Studie angefangen haben, auch in mehreren Publikationen reflektiert, und nicht nur in Publikationen, sondern auch in Guidelines, wie zum Beispiel KDIGO, die Guideline von 2009, auch Publikationen von Arenas, von Tonelli, die eine Dosis von Sevelamer zwischen 4,8 g und 9,6 g als eine ausreichende Dosis für die Behandlung erwähnen. Allerdings haben wir auch in unserer Phase-III-Studie vorgesehen, dass die Möglichkeit besteht, die Patienten nach unten zu titrieren und eine niedrigere Dosis von Sevelamer einzureichen, 2,4 g. Wir haben aber gesehen, dass nach acht Wochen der Behandlung nur bei 3 Prozent der Patienten diese Dosis eingesetzt wurde und im Verlauf der Studie maximal 6 Prozent der Patienten mit dieser niedrigeren Dosierung von Sevelamer behandelt wurden. Trotz der Tatsache, dass es Baseline ist, könnte man, wenn man nach der Fachinformation vorgehen würde, etwa 50 Prozent der Patienten mit 2,4 g Sevelamer behandeln.

Wenn wir uns die Datenlage und die Ergebnisse aus der Studie anschauen, wenn wir auch zum Beispiel die Fälle von Hypophosphatämie in der Studie ansehen, so sind da sehr niedrige Phosphatkon-

zentrationen, die aufgrund von Überdosierung entstehen können. Wir sehen, dass es keine Patienten in der Sevelamergruppe gab, die aufgrund dieser Nebenwirkung aus der Studie ausgeschieden sind. Von daher sehen wir keinen Widerspruch in dem Vorgehen in unserer Studie, der Fachinformation und vor allem der üblichen klinischen Praxis, was die Dosierung von Sevelamer anbelangt.

Außerdem würde ich gerne betonen, dass, wenn wir in unserer Studie eine höhere Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide und bei zumindest einem Teil von Patienten eine niedrigere Dosierung von Sevelamer angewandt hätten, wir wahrscheinlich die Studie zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide gestalten würden und das existierende Design der Studie eher das Produkt Sucroferric Oxyhydroxide unterbewertet, insbesondere in Bezug auf die Effektivität.

An dieser Stelle möchte ich gerne an Herrn Professor Floege übergeben, damit er die Dosierung in der Studie noch einmal kommentiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, sehr gerne. Herr Floege, bitte aus klinischer Praxis.

Herr Prof. Dr. Floege (Uniklinikum Aachen): Ich habe die Phase-III-Studie geleitet und gleichzeitig eine jahrzehntelange Erfahrung in der Dialyse. Daher drei Aspekte aus meiner Sicht. Erstens. Wir haben mit Hyperphosphatämie eine nicht akut lebensbedrohliche Komplikation der Niereninsuffizienz vor uns. Ich glaube, es ist Common Sense, dass, wenn ich keine akut lebensbedrohliche Situation habe und gleichzeitig eine Population habe, die unter einer extrem hohen Tablettenlast leidet – 20 Tabletten frühmorgens sind eine Müslischale voll –, ich mit einer niedrigeren Tablettendosis anfange, so niedrig wie möglich, und mich von unten an mein Ziel herantaste.

Zweiter Punkt. Als Dialysearzt interessiert mich die Anfangsdosis eigentlich sehr wenig. Das, was mich interessiert, ist, ob ich meinen Phosphatspiegel damit leitliniengetreu kontrollieren kann oder nicht, und das finde ich durch Titration über wenige Wochen relativ schnell heraus.

Dritter Aspekt. Wir haben hier eine besondere Situation vor uns, weil die Anfangsdosis in dem Sinne, wie es in den Studien passiert, eigentlich im Alltag nie stattfindet. Wir haben im Alltag praktisch nie einen therapienaiven Patienten vor uns. Alle Dialysepatienten sind mit Phosphatbindern behandelt, bis auf die wenigen, die nichts mehr essen. Damit habe ich praktisch nie die Situation, dass ich nicht weiß, wie ich anfangen muss, sondern in der Regel weiß ich beim Dialysepatienten, ob der schwer kontrollierbar oder leicht kontrollierbar ist, und danach werde ich meine Anfangsdosis wählen. Das heißt, das Design der Studie mit einer Washout-Phase, wo das Phosphat hochschießt und dann vier Wochen hoch bleibt, entspricht nicht der Realität. Daher glaube ich, dass die relativ niedrige Einstiegsdosis hier unter einem klinisch-pragmatischen Aspekt keine Relevanz hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wollen Sie noch weiter ausführen?

Herr Dr. Rakov (Vifor): Herr Professor Floege, vielen Dank für Ihre Kommentare. In Bezug auf die Dosierung habe ich jetzt keine weiteren Kommentare.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hofmann, noch einen Punkt.

Herr Dr. Hofmann (Fresenius): Wenn Sie erlauben, würden wir jetzt gerne auf den Extensionsanteil der Studie 05 zu sprechen kommen, und dazu würde ich gerne wieder an Dr. Rakov übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, nächste Baustelle.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Vielen Dank. – Die zweite Frage betrifft das Einbeziehen der Daten aus der Extensionsstudie in die Auswertung. Unsere Hauptstudie lief über sechs Monate. Nach sechs Monaten durften die Patienten in eine Extensionsstudie einbezogen werden. Insgesamt wollten wir Daten über ein Jahr mit Sucroferric Oxyhydroxide generieren. Der Stellungnahme des IQWiG nach sind die Daten aus der Extensionsstudie nicht unbedingt auswertbar in Bezug auf den Zusatznutzen unseres Produkts, weil es zu Randomisierungsbrüchen durch eine höhere Ausfallrate der Patienten kommen könnte. Ich möchte dazu sagen, dass vorzeitiger Ausfall von Patienten aus der Studie, sogenannte Dropouts, in der klinischen Forschung absolut normal ist, vor allem wenn man solche Studien in Betracht zieht, die über einen längeren Zeitraum laufen, ein Jahr oder länger. Bei Studien, die solche Patientenkollektive einschließen, Patienten, die schwer krank sind, wie Dialysepatienten, Patienten, die viele Beschwerden aufweisen, die multimorbid sind oder unter einem hohen Risiko für Mortalität sind, wird eine Ausfallrate von 40 bis 50 Prozent in der klinischen Forschung als normal betrachtet. So sind auch wir vorgegangen. Wir haben im Voraus einen 50-prozentigen Dropout geplant. Es ist im Studienprotokoll reflektiert, es ist auch im sogenannten Statistical Analysis Plan reflektiert. Das hat seinerzeit auch die Fallzahlberechnung stark beeinflusst. Deswegen haben wir von Anfang an in unsere Studie einen großen Teil Dialysepatienten eingeschlossen. Es waren über 1.050 Patienten. Das war alles in allem eine der größten Zulassungsstudien mit Phosphatbindern, die bislang durchgeführt wurden. Wir haben auch von Anfang an geplant, dass wir mindestens 300 Patienten unter Sucroferric Oxyhydroxide in die Extensionsstudie einschließen und mindestens 150 bis 250 Sevelamer-Patienten. Wir haben dieses Ziel erreicht. Wir haben dieses Ziel sogar überschritten. Wir hatten mehr als 650 Patienten insgesamt in die Extensionsstudie eingeschlossen, und knapp 550 Patienten haben 52 Wochen Behandlung abgeschlossen.

Natürlich könnte man vermuten, dass trotz aller dieser Planung Differenzen zwischen den Patienten, die insgesamt in die Studie aufgenommen wurden, und Patienten, die die Studie abgeschlossen haben, entstehen könnten. Wir haben beide Kollektive verglichen, die Gesamtpopulation und die Population von Patienten, die die Studie komplett abgeschlossen haben, und wir haben keine Differenzen in Bezug auf Baseline-Charakteristiken, in Bezug auf demografische Charakteristiken, wie zum Beispiel Alter des Patienten, Geschlechtsverteilung, Nationalität oder ethnische Charakteristiken, dauerhafte Dialyse vor Einstieg in die Studie, die Gründe für Nierenerkrankungen usw. festgestellt. Wir haben keine Differenzen zwischen diesen Populationen gesehen. Auch wenn wir die Ergebnisse der Effektivität der Behandlung betrachten, also das sogenannte Vor-Analysis-Set, das heißt alle Patienten, die in die Studie eingeflossen sind, und dies mit sogenannten Completers vergleichen, Patienten, die über 52 Wochen behandelt wurden, sehen wir keine Unterschiede. Von daher sehen wir keinen Anlass, zu denken, dass ein gewisser Randomisierungsbruch in der Studie stattgefunden hat. Daher sind die Daten aus der Extensionsstudie auch für die Zusatznutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide verwendbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das war dann die Ausführung zu dem Punkt, den Sie adressiert hatten, Herr Hofmann, dass die Randomisierung in der Extension nicht durchbrochen ist.

Herr Dr. Hofmann (Fresenius): Der dritte Punkt würde jetzt folgen, das war der multiple Behandlungsansatz, der aus unserer Sicht ganz klar durchgeführt worden ist. Da hätten wir auch noch Ausführungen von Dr. Rakov.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Vielleicht ganz kurz zu dem dritten Punkt. Wir sind mit der Kritik des IQWiG einverstanden, dass der multiple Therapieansatz in der Phase-II-Studie, der sogenannten 03A-Studie,

nicht unbedingt gehalten wurde. Das war wirklich eine sehr speziell konzipierte Studie, nämlich als Dosisfindungsstudie. Mit diesem Vorwurf in Bezug auf Phase III, der 05A/05B-Studie, sind wir nicht einverstanden, weil die Patienten in dieser Studie auch mit anderen Medikamenten behandelt wurden, so wie die lokalen oder internationalen Richtlinien vorschreiben. Wir können ein paar Beispiele nennen. Mehr als 70 Prozent der Patienten in unserer Phase-III-Studie wurden mit eisenbasierten Präparaten zur Behandlung der Anämie behandelt, mehr als 80 Prozent der Patienten haben auch eine EPO-Behandlung bekommen, auch für die Behandlung der Anämie bei diesen Patienten, 30 bis 40 Prozent der Patienten wurden mit Vitamin-D-Präparaten und Vitamin-D-Analoga behandelt, auch Cinacalcet wurde bei 15 bis 17 Prozent der Patienten eingesetzt. Wenn wir diese Zahlen mit Marktzahlen vergleichen, wie diese Präparate mit Allgemeinen verwendet werden, dann reflektieren sie die Realität. Von daher möchten wir behaupten, dass die Patienten in unserer Studie auch so behandelt wurden, wie es in der normalen Routine der klinischen Praxis stattfindet. Vielleicht kann einer unserer Experten, Herr Professor Ketteler, kommentieren.

Herr Prof. Dr. Ketteler (Klinikum Coburg): Insbesondere der Aspekt mit Vitamin-D-Analoga und Cinacalcet ist wichtig, weil diese beiden Substanzen in einer ähnlichen Indikation eingesetzt werden und Phosphatwerte beeinflussen würden. Deshalb wurde vor allen Dingen auch die Empfehlung während der Studie ausgesprochen, dass man diese Medikamente fortsetzt und nicht die Dosis verändert, weil die sonst sekundäre Effekte auch auf Endpunkte der Studie gehabt hätten. Man kann sagen, dass der Kalzimimetika-Prozentsatz ziemlich genau dem deutschen Markt entspricht, bei Vitamin-D-Analoga ist er im Durchschnitt eine Idee höher, vielleicht 40 bis 50 Prozent der Dialysepatienten. Bei Erythropoetin und bei Eisenpräparaten ist es genau auch der repräsentative Einsatz in der Dialysepopulation in Deutschland. Insofern passt es ziemlich genau mit der Behandlungsrealität überein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hofmann, bitte.

Herr Dr. Hofmann (Fresenius): Ich möchte mir erlauben, kurz zusammenzufassen. Aus unserer Sicht haben wir die Dosierung in der Studie 05A/05B lege artis vorgenommen. Wir haben die Randomisierung in der Extension nicht durchbrochen. Wir haben den multiplen Behandlungsansatz durchgeführt. Das waren, glaube ich, die drei Kernpunkte, die das IQWiG dazu führten, zu sagen, unsere Studien und unsere Daten seien nicht auswertbar. Wir sind da, mit Verlaub, anderer Ansicht und bitten Sie daher, die Studien zur Auswertung zuzulassen, und möchten den Zusatznutzen beantragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für die ausführliche Kommentierung unseres Berichts. Ich möchte vielleicht mit den Dingen anfangen, wo wir uns einig sind, dann können wir die schon einmal ad acta legen. Sie haben beschrieben, dass Sie die Studie 03A nicht primär zur Bewertung des Zusatznutzen vorlegen, weil auch Sie sehen, dass Sie da keine Titration ermöglicht haben, haben darauf hingewiesen, dass es eine Dosisfindungsstudie ist. Ich denke, wir sind uns einig, dass die Ergebnisse aus dieser Studie die Frage des Zusatznutzens nicht tangieren.

Wir sind uns auch einig, was den multiplen Therapieansatz angeht. Das Fehlen haben wir primär in der Studie 03A kritisiert. In der Studie 05A sehen wir das so, wie Sie es beschrieben haben, in ausreichendem Umfang auch umgesetzt.

Wo wir uns nicht einig sind, ist die Frage der Anfangsdosierung in diesen Studien. Ich kann nachvollziehen, wenn Sie beschreiben, dass Sie zu dem Zeitpunkt, als Sie die Studien geplant haben, die

Fachinformation noch nicht hatten. Nichtsdestotrotz ist die Frage, die hinter unserer Bewertung steht: Wenn ich den Einsatz gemäß Fachinformation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vergleiche, welchen Zusatznutzen sehe ich? Da ist es natürlich sehr kritisch, wenn die Dosierung nicht gemäß Fachinformation durchgeführt wurde. Besonders schwierig in dieser Konstellation ist, dass Sie im Testpräparat, also in der Sucroferricgruppe, im Grunde genommen unterdosiert begonnen haben und in der Vergleichsgruppe, in der Sevelamergruppe, überdosiert begonnen haben. Dann haben Sie gesagt, das wäre dann höchstens zuungunsten von Sucroferric. Das stimmt, wenn wir über die Nutzenseite reden würden. Das ist natürlich nicht der Fall, wenn wir über die Nebenwirkungen reden. Wenn man sich Ihre Ergebnisse anschaut, dann sehen wir primär Unterschiede zwischen den Gruppen in den Nebenwirkungen. Wir haben hier aus meiner Sicht eine ganz klassische Situation eines unfairen Vergleichs, was die Bewertung von Nebenwirkungen angeht. Sie schleichen sich mit Ihrem Präparat von einer niedrigen Dosierung hinein, während Sie bei Sevelamer mit einer zu hohen Dosierung beginnen. Es ist aus unserer Sicht nicht beurteilbar, ob die Unterschiede, die Sie bei den unerwünschten Ereignissen sehen, auf dieses unfaire Studiendesign zurückzuführen sind oder ob es sich tatsächlich um einen Vorteil Ihres Präparats handelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Floege, Sie hatten etwas sagen wollen.

Herr Prof. Dr. Floege (Uniklinikum Aachen): Ich hatte nur den Kopf geschüttelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das habe ich einfach mal als Wortmeldung angesehen.

Herr Prof. Dr. Floege (Uniklinikum Aachen): Vielleicht zwei Aspekte zum Thema unfaires Studiendesign. Erstens. Wir haben in der Phase-III-Studie gesehen, dass die Nebenwirkungen, insbesondere der weiche Stuhl – Diarrhö, wenn man es so nennen will –, nicht dosisabhängig sind. Das heißt, wir sehen keinen Effekt, dass man durch eine niedrige Dosis weniger Diarrhö provoziert oder weniger weichen Stuhl provoziert.

Der zweite ganz wichtige Aspekt: Diese Patienten waren nicht therapienaiv. Das heißt, wir haben als ganz wichtigen Aspekt, 30 Prozent der Patienten, die auf Sevelamer randomisiert sind, hatten bereits vorher Sevelamer, und wenn überhaupt, ist das eine Unfairheit des Studiendesigns, dass ich eben keine naiven Patienten finden kann, sondern ich zu einem sehr signifikanten Teil Patienten finde, die bereits das Vergleichspräparat kannten und toleriert haben. Auch das ist etwas, was eher zum Nachteil von Velphoro gereicht, als dass es, glaube ich, als unfaires Design gewertet werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rakov, bitte.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Ich bin absolut einverstanden mit dem, was Herr Floege kommentiert hat. Vielleicht darf ich noch ein paar Ausführungen in Bezug auf Adverse Events, Nebenwirkungen, die wir in unserer Studie gesehen haben, machen. Diarrhö oder weicher Stuhl, wie Herr Floege schon erwähnt hat, war nicht dosisabhängig. Die meisten Beschwerden von Patienten in Bezug auf die Stuhländerungen kamen in der ersten und zweiten Woche der Behandlung, das heißt, während die Patienten nur mit 1 g Sucroferric Oxyhydroxide behandelt wurden. Wenn wir die Dosis erhöht haben, weil es notwendig war, um gewisse Serumphosphathöhen zu erreichen, hatte man keine zusätzlichen Berichte von Patienten in Bezug auf Nebenwirkungen gehabt. Das heißt, die Nebenwirkungen bei Sucroferric Oxyhydroxide, auch gastrointestinale Nebenwirkungen, waren nicht dosisabhängig. Deswegen können wir nicht sagen, dass das einen gewissen Vorteil in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil für Sucroferric Oxyhydroxide verschafft hat.

Ein anderer Aspekt. Wie Herr Floege und auch Herr Ketteler schon erwähnt haben, sprechen wir hier von einer Langzeittherapie. Deswegen ist es sehr wichtig, dass die Patienten über die lange Zeit gut kontrolliert werden, was Serumphosphat anbelangt. Das ist das, was unsere Studie im Grunde genommen gezeigt hat. Die Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide, die durch diese Studie definiert wurde, ist dann in die Fachinformation eingeflossen. Daher kann man diese kürzere Periode von acht Wochen, die man in der Studie gebraucht hat, um Patienten auf die Dosierung zu bringen, die effektiv war, als relativ kurz betrachten in Bezug auf den Zeitraum, in dem die Patienten im Allgemeinen mit einem Phosphatbinder behandelt werden. Das sind im Grunde genommen Jahre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rakov. – Nachfrage, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich meine, die Tatsache, dass Sie die Diarrhöen insbesondere am Anfang der Behandlung sehen, stützt eigentlich mein Argument, dass Sie hier mit einer einschleichenden niederen Dosierung vielleicht einen Vorteil für Ihr Präparat haben. Angenommen, Sie wären mit der zugelassenen Dosis hineingegangen, wäre gegebenenfalls der Anteil an Diarrhöen höher gewesen. Das können wir nicht beurteilen, einfach weil die Daten nicht vorliegen. Dagegen sind Sie bei Sevelamer bei der Hälfte der Population mit einer zu hohen Dosis hineingegangen. Ich kann Ihren Punkt nachvollziehen, dass da natürlich die Vorbehandlung eine Rolle spielt. Nichtsdestotrotz hatten die Patienten auch nach der Vorbehandlung einen Phosphatspiegel, der eigentlich eine niedrigere Sevelamer-Dosis gemäß Fachinformation vorgesehen hätte.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Ich komme zu Ihrem letzten Einwand. Wie ich schon erwähnt habe, könnte man tatsächlich etwa 50 Prozent der Patienten, die mit der Sevelamer-Behandlung angefangen haben, mit 2,4 g Sevelamer behandeln. Wir haben aber in der Studie die Möglichkeit gegeben, dass die Dosis nach unten titriert wird, sollte der Patient zum Beispiel Hypophosphatämie aufweisen. Es ist nicht passiert. Wir hatten eine sehr kleine Zahl von Patienten, die mit niedrig dosiertem Sevelamer behandelt wurden, und wir haben keine Fälle von Hypophosphatämie in der Studie, die dazu dienten, um Sevelamer-Patienten aus der Studie auszuschließen. Für mich bedeutet das, dass dies ein eher theoretischer Ansatz wäre und dass diese Dosierung, wie auch viele Publikationen der letzten Jahre zeigen, für die Mehrheit der Patienten wirklich nicht ausreichend ist.

Ich komme auf das Nebenwirkungsprofil von Velphoro zurück. Ja, wir haben in Phase III keine Daten, um zu zeigen, wie die Diarrhörate gewesen wäre, wenn wir mit 1,5 g angefangen hätten. Wir haben aber die Daten aus Phase-III-Studien, wo Patienten mit 1 g, 1,5 g, 2 g und 2,5 g Sucroferric Oxyhydroxide behandelt wurden. Auch bei diesen Patienten haben wir keine Unterschiede in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen gesehen. Es war zwar eine kleinere Studie, aber deswegen wollten wir die Daten aus dieser Studie auch vorlegen, damit volle Transparenz besteht. Als wir die Entscheidung zusammen mit den europäischen Behörden und den US-Behörden über die Anfangsdosierung getroffen haben, waren wir uns einig, dass eine effektivere Dosis für den Anfang der Behandlung mehr Vorteile als Nachteile bringen wird. Von den Märkten – das Präparat ist in den USA seit einem Jahr auf dem Markt – haben wir keine Signale, die darauf hindeuten würden, dass die Patienten, die mit drei Tabletten pro Tag anfangen, eine höhere Rate von Nebenwirkungen erfahren als in unserer Phase-III-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Rakov. – Herr Dr. Vöcking.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe eine Frage an Herrn Rakov. Ich entnehme der Unterlage des IQWiG, dass eine Verzerrung der 52-Wochen-Daten in der Studie 05B kritisch gese-

hen wird, aufgrund des Ausschlusses von Patienten nach Phase II der Studie 05A, also Patienten mit niedriger Dosierung. Sehen Sie das auch so, oder wie stehen Sie dazu?

Herr Dr. Rakov (Vifor): Das stimmt. 50 Patienten, die in Phase II während der ersten Hälfte der Studie behandelt wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Es wurde auch im Voraus geplant. Diese Phase II wurde uns von Behörden empfohlen. Vor allem die Behörden in den USA wollten einen Vergleich nicht nur zu einer aktiven Substanz, sondern auch zu Placebo sehen. In unserer Studie haben wir anstelle von Placebo niedrig dosierte Sucroferric Oxyhydroxide verwendet. Das haben wir bereits in Phase II gemacht, und das hat gut funktioniert, weil es einfach sehr schwierig ist, ein eisenbasiertes Placebo zu kreieren. Wir waren uns mit den Behörden einig, dass man 200-mg-Tabletten von Sucroferric Oxyhydroxide nimmt und das anstelle von Placebo verwendet. Nach diesem Konzept wurden nach 24 Wochen der Behandlung 100 Patienten, die zuerst in die Studie eingeflossen sind und dabei auch einen Phosphatwert hatten, der im Normbereich, im für diese Studie definierten Bereich, lag, wieder randomisiert, 50 Patienten wurden weiterhin mit ihrer Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxide behandelt, und 50 Patienten haben anstelle ihrer üblichen Dosierung die Lowdose Sucroferric Oxyhydroxide bekommen. Die Studie hat deutlich gezeigt, dass bei den Patienten, die mit Lowdose Sucroferric Oxyhydroxide behandelt wurden, das Serumphosphat nach oben ging. Das heißt, wir haben auch bestätigt, dass unser Präparat nicht nur gegenüber dem Vergleichspräparat gleichwertig wirkt, sondern auch gegenüber Placebo überlegen ist. Die Entscheidung, warum diese Patienten nicht mehr in die Extensionsstudie aufgenommen werden durften, lag daran, dass wir nach dieser dreiwöchigen Behandlung diese Patienten wieder hätten abtitrieren müssen, und das würde natürlich wieder die Ergebnisse der Effektivität der Behandlung beeinflussen. Wir haben deswegen im Voraus vorgesehen, dass diese Patienten aus der Studie ausgeschieden werden.

Wiederum haben wir es auch in Fallzahlberechnungen vorgesehen. Deswegen gab es die hohe Zahl von 1.000 Patienten. Ursprünglich wurde es mit 960 Patienten geplant, ein bisschen mehr sind es geworden. Diese hohe Zahl von Patienten diente dazu, um alle diese Ausfälle zu berücksichtigen. Wiederum: Hätten wir diese Patienten in der Studie behandelt, hätten wir wahrscheinlich einen Vorteil eher für Sucroferric Oxyhydroxide verschafft, weil diese Patienten erstens nach 24 Wochen gut behandelt, gut eingestellt waren, alle im Normbereich bei Serumphosphat waren und zweitens diese Patienten, weil sie so lange in der Studie drin geblieben sind, auch keine großen Toleranzprobleme hatten. Diese Patienten haben in den ersten sechs Monaten schon etwas Positives beigetragen, aber wenn wir sie länger behandelt hätten, wären sie auch länger in der Studie geblieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler dazu, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Zu der Frage, ob die 52-Wochen-Auswertung aussagekräftig ist, gibt es verschiedene Aspekte. Sie haben jetzt die eingebettete placebokontrollierte Studie angesprochen. Hier ziehen Sie 50 Patienten aus der Gruppe heraus. Ein weiterer Punkt, der uns zu Bedenken Anlass gibt, ist, dass Sie eine relativ hohe Abbruchrate haben und dass diese Abbruchrate zwischen den Gruppen auch nicht gleich verteilt ist. Sie haben in der Sucroferricgruppe eine Abbruchrate von 45 Prozent der Patienten, in der Sevelamercarbonatgruppe von 65 Prozent der Patienten. Die potenzielle Verzerrung, die durch den Abbruch an sich und dann auch noch durch den differenziellen Abbruch und dadurch, dass Sie durch Ihre eingebettete Studie noch 50 Patienten herausziehen, zustande kommt, können Sie nicht auffangen, indem Sie die Fallzahl hochfahren, indem Sie einfach vorne mehr Patienten in die Studie hineinschicken. Das löst das ganze Problem methodisch nicht. Insofern sehen wir in der 52-Wochen-Auswertung in der Vielzahl der Faktoren, die fraglich sind, eine zu hohe Unsicherheit. Sie haben dann beschrieben, dass Sie die Patientencharakteristika in Baseline mit denen in Woche

52 verglichen haben und Sie da keine großen Unterschiede sehen. Da können Sie natürlich wiederum nur die Faktoren betrachten, die Sie gemessen haben, die Randomisierung führe ich ja gerade durch, um nicht gemessene Confounder auszugleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rakov, bitte.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Ich möchte dazu noch sagen, dass es ein gängiger Prozess ist, in die Fallzahlberechnung die hohe Dropoutrate einzurechnen. Das ist in allen klinischen Studien, die damit im Voraus rechnen, der Fall. Ich denke nicht, dass es dagegenspricht, dass diese Daten ausgewertet werden, wenn man das im Voraus plant und das nicht mitten im Lauf der Studie passiert. Das sollte eigentlich in Betracht gezogen werden. Die 50 Patienten, die aus der Studie herausgenommen wurden, waren „bessere" Patienten für Velphoro, für Sucroferric Oxyhydroxide. Ich denke nicht, dass wir dadurch das Produkt künstlich aufwerten, eher umgekehrt. Natürlich gibt es viele verschiedene Faktoren, die man – demografische Charakteristiken, Baselineparameter – 100-prozentig ausschließen kann. Wir haben sowohl in 24-Wochen-Analysen wie auch in 52-Wochen-Analysen verschiedene statistische Auswertungen gemacht, auch multifaktorielle Auswertungen, die gezeigt haben, welche Faktoren die Ergebnisse beeinflussen könnten. Dabei haben wir demographische Charakteristiken berücksichtigt, dabei haben wir regionale Charakteristiken und einige Baselinecharakteristiken berücksichtigt. Einer der Faktoren, der Ergebnisse beeinflusst hat, war das Serumphosphat auf der Baseline. Das ist der einzige Faktor. Auch da haben wir keine Unterschiede zwischen dem Full Analysis Set und Completers. Daher finden wir, wenn wir diese Analysen auf diese Art und Weise machen, keinen Anhaltspunkt, zu sagen, die Randomisierung wurde gebrochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Es ist richtig, dass es ein Standardverfahren in der Fallzahlplanung, in der Studienplanung ist, für einen gewissen Anteil an Dropouts die Fallzahl zu erhöhen. Da redet man aber in der Regel eher von 10, 15 Prozent als jetzt von 45 Prozent und 65 Prozent. Ich glaube, der Umfang des Dropouts und die differenzielle Rate des Dropouts sind ein Problem, das sich nicht ohne Weiteres dadurch beheben lässt, dass ich mehr Patienten rekrutiere.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Braunhofer, bitte.

Herr Braunhofer (Vifor): Wir haben das im AMNOG-Dossier bezüglich der unterschiedlichen Anteile an Patienten thematisiert und die Ergebnisse der Studie 05B auf Studienebene als potenziell hochverzerrt eingestuft. Wir haben die Sache schon gesehen und betrachten diesbezüglich die Ergebnisse als potenziell hochverzerrt, aber nicht so hochverzerrt, dass eine Auswertung im Rahmen der Nutzenbewertung nicht möglich wäre. Das wäre da unsere Auffassung. Es gibt unserer Kenntnis nach keine ganz klar definierten Schwellenwerte, numerischen Werte, ab welchem Unterschied eine Studie sich jetzt nicht mehr für eine Nutzenbewertung qualifizieren würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hofmann, bitte.

Herr Dr. Hofmann (Fresenius): Ich bin nicht Statistiker, aber, Frau Dr. Wieseler, Sie haben eben die differenzielle Ausfallrate hervorgehoben, die bei Sucroferric Oxyhydroxide 50 Prozent und bei Sevelamer 65 Prozent war. Immerhin ist das schon auch noch ein Anhaltspunkt, der das Thema Nebenwirkungen und die Verteilung der Nebenwirkungen berührt und in diesem Fall positiv für unser Präparat spricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Darf ich gleich dazu fragen: Wenn ich die Daten hier richtig sehe, dann haben Sie eigentlich eine höhere Rate der Therapieabbrüche wegen UE. Was sind das dann für Abbrüche in der Sevelamergruppe, dass Sie da auf insgesamt mehr Abbrüche kommen? Haben Sie das gerade parat? Denn Sie haben insgesamt die Rate der Therapieabbrüche wegen UE in der Sucroferricgruppe höher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Rakov.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Sie haben vollkommen Recht. Wir hatten generell eine höhere Abbruchsrate im Vergleich zu Sevelamer und auch eine höhere Abbruchsrate, die durch Nebenwirkungen entstanden ist. Herr Professor Floege hat aber eine sehr interessante Bemerkung gemacht, und ich möchte es noch einmal betonen. Sucroferric Oxyhydroxide war natürlich ein neues Präparat für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Mit Sevelamer hat man vor dem Studieneinschluss mehr als ein Drittel der Patienten behandelt. Das heißt, es gab von Anfang an einen Bias, dass die Patientenpopulation für Sevelamer präselektiert war. Ein Drittel der Patienten hat das Produkt genannt. Sie haben das Produkt vertragen, ansonsten hätten sie dieses Produkt im Laufe der Zeit auch nicht bekommen. Daher kann man auch vermuten, dass diese Patienten weniger Nebenwirkungen aufweisen und dadurch auch weniger Abbrüche der Therapie entstehen werden. Wenn wir Patientenpopulationen in der Sevelamergruppe vergleichen, die vorher nicht mit Sevelamer behandelt wurden, dann sehen wir, dass die Abbruchrate unter Sucroferric Oxyhydroxide und bei diesen Patienten viel näher kommt, als wenn wir generell zwei Gruppen in der Studie vergleichen. Ich denke, das muss man berücksichtigen. In früheren Publikationen über Sevelamer, insbesondere Sevelamerhydrochlorid, als das Präparat zum ersten Mal auf den Markt gekommen ist, lesen wir über eine viel höhere Nebenwirkungsrate, als wir in unserer Studie gesehen haben. Auch das ist in der Fachinformation von Sevelamer reflektiert. Wir hatten weniger Nebenwirkungen bei Sevelamer-Patienten gesehen, als es in vielen Publikationen beschrieben wird. Das könnte man wieder darauf zurückführen, dass Patientenpopulationen zum Teil für die Behandlung mit diesem Präparat präselektiert waren. – Darf ich das Mikrofon an Herrn Floege weiterreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn das ergänzend zur Beantwortung der Frage notwendig ist, bitte.

Herr Prof. Dr. Floege (Uniklinikum Aachen): Das bezieht sich noch auf die Frage, ob wir in der Studie eine inakzeptabel hohe Dropout-Rate haben. Sie haben 10 bis 15 Prozent Dropout pro Jahr in den Raum gestellt. Für eine Dialysepopulation ist das unrealistisch. Diese Patienten waren im Schnitt knapp 60 Jahre, die haben eine exzessive kardiovaskuläre Mortalität, die jüngeren werden transplantiert, sodass Dropout-Raten weit über 20 Prozent die Regel und nicht die Ausnahme sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lack.

Herr Lack: Zwei Fragen. Sie sprachen davon, dass die Abbruchraten bei den Patienten, die vorher nicht schon Sevelamer bekommen haben, näher an den Abbruchraten bei Sucroferric liegen. Liegen uns diese Daten vor, separat ausgewertet, dass wir das auch betrachten können?

Zweitens. Die Frage von Frau Wieseler wurde nicht beantwortet, so habe zumindest ich es jetzt verstanden. Ich möchte ihr aber nicht vorgreifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen Sie noch einmal, Herr Lack.

Herr Lack: Die Therapieabbruchraten wegen UE unter Sucroferric waren ja höher als unter Sevelamer, dennoch ist die Gesamtabbruchrate bei Sevelamer höher. Bezüglich dieser Differenz hatten Sie nachgefragt, und die wurde jetzt nicht erklärt. Haben Sie dafür noch irgendeine Erklärung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Braunhofer, bitte.

Herr Braunhofer (Vifor): Zu den Therapieabbrüchen. Wir haben eine Post-hoc-Analyse gemacht, um zu sehen, wie die Sevelamer-naiven Patienten zu den nicht naiven Patienten sich verhalten. Bei den Patienten, die vorher Sevelamer bekommen haben, haben wir 25 Prozent Abbrüche mit Sucroferric versus grob aufgerundet 11 Prozent bei Sevelamer gehabt. Wenn wir uns jetzt die Patienten anschauen, die kein Sevelamer bekommen haben, dann reduziert sich dieses Delta. Dann haben wir bei Sucroferric 19 Prozent versus 11 Prozent, fast 12 Prozent bei Sevelamer. Die Differenz halbiert sich also von 15 auf 8 Prozentpunkte, allein durch den Effekt der Vorbehandlung mit Sevelamer.

Zu dem anderen Punkt. Wir haben in der 05B-Studie gesehen, dass ein höherer Anteil an Patienten ihre Zusage zu der Studie zurückgezogen hat, 19 Prozent versus 12 Prozent. Ich nehme an, dass auch das stark dazu beigetragen hat, dass das Verhältnis dort umkippt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Könnten Sie die Vorbehandlungsberechnung und die Halbierung um 50 Prozent noch einmal für den Juristen, der gemeinhin nicht rechnen kann, wiederholen? Iudex non calculat. Ich konnte Ihren Schritten nicht folgen.

(Frau Dr. Brock (Fresenius): Das steht im Dossier!)

– Das spielt aber keine Rolle. Es wäre ganz hübsch, wenn die Frage hier beantwortet würde. Ich meine, Sie müssen sie nicht beantworten, ich kann es auch im Dossier suchen. Es wäre nur schöner, wenn es hier noch einmal für das geneigte Publikum erörtert würde. Sie müssen hier gar nichts, Sie dürfen nur.

(Herr Prof. Dr. Ehlers (Fresenius): Wir machen es selbstverständlich!)

Herr Braunhofer (Vifor): Wir haben eine Gruppe, die vorher mit Sevelamer behandelt wurde. Da haben wir 25 Prozent Abbrüche in der Sucroferricgruppe versus 10,9, also 11 Prozent in der Sevelamergruppe, also fast 15 Prozentpunkte Differenz. Wenn wir uns die Gruppe anschauen, die vorher kein Sevelamer bekommen haben – das sind die Patienten, die an das Sevelamer nicht gewöhnt waren –, so haben wir 19 Prozent in der Sucroferricgruppe, die abgebrochen haben, versus 11 Prozent in der Sevelamergruppe, also nur noch 8 Prozentpunkte Differenz. Man sieht hier, dass der Selektionseffekt schon vorhanden ist. Ich glaube, etwas Ähnliches wurde auch in der Studie mit einem ähnlichen Produkt beobachtet, das unlängst durch den AMNOG-Prozess gelaufen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich muss zugeben, das verwirrt mich mehr, als dass es etwas erklärt, weil Sie in der Sevelamergruppe identische Abbruchraten haben, unabhängig davon, ob die vorbehandelt sind oder nicht. Ich weiß nicht, ob ich da etwas missverstanden habe.

Herr Braunhofer (Vifor): Doch, in der Sevelamergruppe sind die nahezu identisch, aber in der Sucroferricgruppe gehen sie deutlich zurück.

Frau Dr. Wieseler: Aber Ihre These war doch, dass die Patienten, die mit Sevelamer vorbehandelt sind, weniger UE unter Sevelamer haben und deshalb auch weniger Abbrüche wegen UE auftreten.

Herr Braunhofer (Vifor): Das sind die Daten. Ein Punkt, der vielleicht dazu beiträgt, ist die 2 : 1-Randomisierung.

Herr Dr. Rakov (Vifor): Darf ich dazu auch einen Kommentar abgeben? – Es ist auch bekannt, dass die Patienten unter der Sevelamer-Behandlung sehr häufig unter Obstipation leiden. Es ist ein Effekt, den wir beobachtet haben, dass die Patienten, die von Sevelamer auf Sucroferric Oxyhydroxide umgestellt wurden, häufiger Diarrhö berichtet haben als die Patienten, die vorher nicht mit Sevelamer vorbehandelt wurden. Wir erklären es auch dadurch, dass die Patienten unter Sevelamer-Behandlung eher mit Stuhlgangproblemen zu tun haben, eher an Obstipation leiden und dann durch den Effekt der Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide insbesondere in den ersten Wochen sich über diese Nebenwirkung, den weichen Stuhl, beschwerten und dann auch aufgrund dieser Nebenwirkung aus der Studie ausgeschieden wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfragen? – Keine. – Wortmeldungen? – Keine. Dann möchte ich denen, die bislang noch nicht zu Wort gekommen sind, diese Möglichkeit jetzt einräumen. Herr Rasch, möchten Sie noch etwas sagen?

Herr Dr. Rasch (vfa): Wir haben unsere Anmerkungen hinsichtlich der Interpretation der Dosierungen in der schriftlichen Stellungnahme hinreichend ausführlich kommuniziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Auf die nehmen Sie wie üblich Bezug, und dann ist es okay. Dann würde ich den pharmazeutischen Unternehmern – wir haben es hier mit einer Kooperation zu tun – noch einmal die Möglichkeit geben, aus ihrer Sicht zusammenfassend die wesentlichen Punkte darzustellen, und danach werden wir die Anhörung schließen. Herr Hofmann, bitte schön.

Herr Dr. Hofmann (Fresenius): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Vielen Dank für die Diskussion. Meine Damen und Herren, wir haben versucht darzustellen, dass wir in drei Punkten die Studien richtig durchgeführt und analysiert haben. Erstens die Dosierung, zweitens die Auswertung – das ist der Punkt, der als letzter offenblieb, die Extension der Studie 05. Da sind wir aber der Ansicht, dass die Studie, da die Randomisierung nicht durchbrochen wurde, auswertbar ist und auch die Daten auswertbar sind. Wir sind der Ansicht, dass der multiple Behandlungsansatz durchgeführt worden ist. Wir möchten daher noch einmal die Anerkennung des Zusatznutzens gegenüber Sevelamer als ZVT beantragen mit dem Hinweis auf den geringen Zusatznutzen in den schon zitierten Bereichen Therapietreue, Tablettenlast, Hyperparathyreoidismus, Übelkeit, Appetit, Obstipation, Anämie und Anämie (SUE). Ansonsten kann ich mich nur für die Aufmerksamkeit und die Diskussion bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir werden das jetzt selbstverständlich zu wägen und in die Entscheidung einzubeziehen haben, was heute hier diskutiert worden ist. Wir bedanken uns dafür, dass Sie da waren. Ich sage: bis zum nächsten Mal; man sieht sich hier in relativer Regelmäßigkeit. Wir beenden damit diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 15.37 Uhr

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2014-B-041 Sucroferric Oxyhydroxid

Stand: Juni 2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß § 6 5. Kapitel VerfO G-BA	
Sucroferric Oxyhydroxid (2014-B-041) **Zur Kontrolle des Serumphosphorspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse** **Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**	
1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Calciumacetat, Calciumcarbonat Calciumacetat und Magnesiumcarbonat Aluminiumchloridhydroxid Aluminiumhydroxid Sevelamercarbonat/Sevelamerhydrochlorid Lanthan(III)carbonat Colestilan
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	*Nicht angezeigt*
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	Beschluss über die Nutzenbewertung von Colestilan nach § 35 a SGB V vom 20.02.2014 AM-RL/ Anlage 1: Nr. 37. Phosphatbinder nur zur Behandlung der Hyperphosphataemie bei chronischer Niereninsuffizienz und Dialyse.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	*Nicht angezeigt*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation/Beratungsanforderung)
Sucroferric Oxyhydroxid	Velphoro wird bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse zur Kontrolle des Serumphosphorspiegels angewendet. Velphoro sollte im Rahmen eines umfassenden therapeutischen Ansatzes angewendet werden, der ein Calciumergänzungsmittel, 1,25-dihydoxy Vitamin D3 oder eines seiner Analoga oder Kalzimimetika umfassen könnte, um die Entwicklung renaler Knochenerkrankungen zu kontrollieren.
Colestilan BindRen®[1]	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.
Sevelamer (carbonat bzw. hydroxid) 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 Knochenerkrankung 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).
Calciumacetat V03AE07 Calciumacetat-Nefro®	Hyperphosphatämie, verursacht durch chronische Niereninsuffizienz bei Patienten unter Dialysebehandlung.
Calciumcarbonat	Erhöhtes Serumphosphat (Hyperphosphatämie) bei chronischer Niereninsuffizienz, insbesondere bei Patienten unter

[1] seit dem 01. April 2015 in Deutschland außer Verkehr

V03AE08 CC-Nefro®	Dialysebehandlung.
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)..
Aluminiumchlorid-hydroxid V03AE09 Phosphonorm®	Zur Verminderung der Phosphataufnahme aus dem Darm bei Patienten mit Niereninsuffizienz und erhöhten Serumphosphatspiegeln insbesondere bei Patienten im Dialyseprogramm

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname): 142

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: 142

Systematische Recherche: 143

G-BA Beschlüsse/IQWiG-Bewertung 144

Cochrane Reviews 145

Systematische Reviews 148

Leitlinien 159

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 163

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: 165

Literatur: 167

Anhang: Evidenzprofile aus der KDOQI-Leitlinie 168

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff Sucroferric (Velphoro®)

Zur Kontrolle des Serumphosphorspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s.: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation ***„Kontrolle des Serumphosphorspiegels bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz, die Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten“*** durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **02.06.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **435** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies **13** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Ergänzend wurden

2 Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren von Sucroferric Oxyhydroxid identifiziert und eingeschlossen (SMC).

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CKD	Chronic kidney disease
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LC	Lanthancarbonat
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SH	Sevelamerhydrochlorid
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

G-BA Beschlüsse/IQWiG-Bewertung

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V **Beschluss vom 20.02.2014: Colestilan zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Dialysepatienten**	**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: - kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat - bei Patienten bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontra-indiziert sind (z. B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des **Zusatznutzens** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (kalziumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer oder Lanthankarbonat): a) <u>Patienten, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) <u>Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
IQWiG-Berichte – Nr. 173 Colestilan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Stand: 27.06.2013	Für erwachsene Patienten mit CKD 5D mit Kontraindikation für calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) (Teilanwendungsgebiet AII) liegt in der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen ein größerer Schaden von Colestilan mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ und dem Ausmaß „nicht quantifizierbar“ vor (Endpunkt: Therapieabbrüche wegen UEs). Positive Effekte liegen nicht vor. Damit ergibt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sevelamerhydrochlorid**.

Cochrane Reviews

Navaneethan SD et al. 2011 Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. Cochrane Database Syst Rev 2: CD006023	1. Fragestellung Effekte verschiedener Phosphatbinder auf biochemische und patientenrelevante Endpunkte bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium 3-5D [D=Dialyse]
	2. Methodik <u>Population</u> *People with CKD in stage 3, 4, 5 and 5D as defined by the K/DOQI guidelines (stage 3: GFR 30-59 mL/min; stage 4: GFR 15-29 mL/min; stage 5: GFR < 15 mL/min; stage 5D: on dialysis) and older than 18 years.* <u>Intervention</u> *Studies greater than eight weeks duration of phosphate binders such as aluminium hydroxide, calciumacetate, calciumcarbonate, calcium ketoglutarate, sevelamer hydrochloride, sevelamer carbonate, lanthanum carbonate, and magnesium carbonate compared with placebo or to other phosphate binder were included.* <u>Komparator</u> *Comparisons were categorised as:* *1. Calcium salts versus other calcium salts or placebo or other agents.* *2. Sevelamer versus calcium salts or placebo or other agents.* *3. Lanthanum carbonate versus calcium salts or placebo or other agents.* *4. Miscellaneous agents versus placebo or other agents.* <u>Endpunkte</u> (keine Unterscheidung in primäre oder sekundäre) *1. All-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular events, hospitalisation (incidence or duration of hospitalisation), or fracture (incidence of fracture at any site; vertebral compression fractures; fracture of femur, hip, and any long bones identified by radiographic studies).* *2. Incidence and nature of treatment-related adverse effects including gastrointestinal (gastritis, diarrhoea, constipation, abdominal bloating), electrolyte imbalance (hypomagnesaemia, hyperkalaemia), accumulation of drug deposits as demonstrated by bone biopsies or anaemia.* *3. Hypercalcaemia (defined as serum calcium level > 10.2 mg/dL or as defined by the study investigators)* *4. Hyperphosphataemia.* *5. Serum phosphorus (mg/dL), serum calcium (mg/dL), Ca x P product (mg^2/dL^2), PTH (intact (iPTH), or PTH (1-84)); alkaline phosphatase (IU/L), serum bicarbonate (mEq/L).* *6. Total serum cholesterol (mg/dL).* *7. Vascular calcification, soft tissue or valvular calcification, or incidence of calciphylaxis.*

	8. Bone mineral density assessed by DEXA or QCT (change in BMD using Z-scores or per cent change (g/cm²) at the lumbar spine, femoral neck, or radius). *9. Bone turnover and mineralisation based on histomorphometry and histology.* Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Recherche bis März 2010 Recherche im Studienregister der Cochrane Renal Group (regelmäßige Suche in Medline mit Cochrane-Suchfilter für RCTs und in CENTRAL sowie Handsuche), MEDLINE und EMBASE Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (gesamt): 60 RCTs (67 Publikationen) (n=7.631) - Sevelamer vs. kalziumhaltige Phosphatbinder oder Plazebo (21 RCTs, 4.045 Pat.) - Kalziumacetat vs. Kalziumkarbonat (13 RCTs, 501 Pat.) - Lanthan vs. Plazebo / Kalziumkarbonat (12 RCTs, 2.541 Pat.) - Sonstige Vergleiche (14 RCTs, 544 Pat.) Qualitätsbewertung *The quality items assessed were allocation concealment; blinding of investigators, participants, outcome assessors, and data analysis; intention-to-treat analysis and completeness to follow-up.* *Reported study quality was variable.* *• Allocation concealment was adequate in 11/60 (18%) studies and unclear in other studies.* *• Participants and investigators were blinded in 10/60 (17%) studies and outcome assessors were blinded in none of the studies.* *• Only 13/60 (22%) studies were analysed on an intention-to-treat basis.* *• The number of participants lost to follow-up ranged from 0% to 31% but did not differ between the treatment and control groups of the studies.*
	3. Ergebnisdarstellung • *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.*
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren *Our review supports the conclusion that the novel phosphate binders such as sevelamer hydrochloride and lanthanum carbonate are not superior to calcium salts for the control of phosphorus levels in dialysis patients and their impact on morbidity and mortality is unknown. The primary advantage of more recently developed phosphate binders (lanthanum carbonate and sevelamer hydrochloride) is a reduction in hypercalcaemia. Data for patient focused end-points in dialysis patients are inadequate to inform clinical recommendations for any phosphate binder.*

Jamal et al. 2013 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. Lancet 382:1268-77	1. Fragestellung We aimed to update our meta-analysis on the effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease. (Update einer früheren Metaanalyse)
	2. Methodik <u>Population</u> *patients (men or women irrespective of menopausal status) with chronic kidney disease (irrespective of stage of chronic kidney disease or type of dialysis)* <u>Intervention</u> *calcium-based phosphate binders (calcium carbonate or calcium acetate)* <u>Komparator</u> *non-calcium-based binders (sevelamer hydrochloride, sevelamer carbonate, or lanthanum)* <u>Endpunkte</u> Primär: *all-cause mortality* Sekundär: kardiovaskuläre Ereignisse (*fatal and non-fatal myocardial infarction, fatal and non-fatal stroke, and sudden death*), Gefäßverkalkungen, Frakturen, *vascular compliance* <u>Suchzeitraum</u> (Aktualität der Recherche: 10/2012) *…searched for clinical trials published after Aug 1, 2008 (when our previous systematic review ended), up until Oct 22, 2012 (the date of the last search). They searched the electronic databases Ovid Medline (articles published between 1946 and October, 2012, including those in the process of being added to the database and other citations from journals listed in PubMed but not included in Medline), Ovid Embase (1974 to October, 2012), Ovid International Pharmaceutical Abstracts (1970 to September, 2012), Wiley Cochrane Central Register of Controlled Trials (inception to October, 2012), and EBSCO Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (inception to October, 2012).* *Keywords included "phosphate binders", "calcium", "kidney disease", "dialysis", "cardiovascular events", and "mortality".* Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 Studien, darunter 5 RCTs neu identifiziert (n=3.230) - 1.726 Pat. erhielten Kalziumkarbonat oder Kalziumacetat

	- 774 erhielten Sevelamer - 730 erhielten Lanthan Insgesamt 14 RCTs, 2 Beobachtungsstudien, 1 Querschnittsstudie, 1 Kohortenstudie (retrospektiv) im Studienpool; Auswertung des primären Endpunkts nur mittels der RCTs Qualitätsbewertung der Studien: *We used the Cochrane risk of bias method to appraise study quality* 5 RCTs mit niedrigem Biasrisiko, 6 mit hohem, 3 mit unklarem Biasrisiko
	3. Ergebnisdarstellung Primärer Endpunkt: 11 RCTs (N=4.622) ausgewertet, die Mortalität berichteten (936 Todesfälle) RR 0,78 (95%-KI 0,61;0,98) zugunsten von Sevelamer / Lanthan bei mäßiger Heterogenität I^2=43%) [aber nicht signifikant, wenn für Sevelamer {RR 0,89; 95%-KI 0,78;1,01} oder Lanthan {RR 0,74; 95%-KI 0,49;1,13} separat ausgewertet wird] Sekundäre Endpunkte: - *None of the eight newly added studies included data for cardiovascular events, therefore our estimate of effect is the same as in our previous paper: a non-significant reduction in mortality of 15% (RR 0·85, 95% CI 0·35–2·03)* - *Coronary artery calcification was reported in seven randomised (five of these were included in our previously published meta-analysis). Data for coronary artery calcification was reported in 704 patients; 235 patients were newly added. The reduction in vascular calcification was greater in patients assigned to non-calcium- based phosphate binders than in those assigned to calcium binders at all timepoints. mean difference in Agatston score −95.26, 95% CI −146.68 to −43.84* - *As in our previous meta-analysis, none of the studies reported on fractures or vascular compliance*
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren *Calcium-based phosphate binders are inexpensive; however, based on our systematic review, the best evidence available so far suggests that they might be harmful. The mechanism of the benefits of non-calcium-based phosphate binders seems to be a slower progression of vascular calcification.* Anmerkung FBMed: Hinweis auf Publikationsbias im Funnel Plot, signifikanter Egger-Test

Abbasi et al. 2010 Clinical Evidence: End-stage renal disease Search date October 2009	1. Fragestellung *We conducted a systematic review and aimed to answer the following clinical questions: What are the effects of different doses for peritoneal dialysis? What are the effects of different doses and membrane fluxes for haemodialysis?* ***What are the effects of interventions aimed at preventing secondary complications?***
	2. Methodik Population Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz Intervention Sevelamer Komparator Kalziumsalze Endpunkte *Outcomes of interest include: mortality; cardiovascular complications (incidence of MI, congestive heart failure, stroke, and hypertension); quality of life; adverse effects. For the question on interventions aimed at reducing secondary complications, we have also reported non-cardiovascular complications (anaemia, calcium-phosphorous homeostasis [including serum calcium, serum phosphorous, serum parathyroid hormone levels, vascular calcification], and infections).* Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) *Medline 1966 to October 2009, Embase 1980 to October 2009, and The Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3 (1966 to date of issue). An additional search within The Cochrane Library was carried out for the Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) and Health Technology Assessment (HTA).* Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (nur Fragestellung Sevelamer vs. Kalziumsalze): 2 Systematischer Reviews (10 RCTs mit n= 3.079 bzw. 1 RCT mit n=200) Qualitätsbewertung der Studien: Bewertung der Qualität der Evidenz nach GRADE - Qualität der Evidenz bzgl. Mortalität: moderat (*Directness point deducted for large variation in study duration*) - Qualität der Evidenz bzgl. nicht kardiovaskuläre Komplikationen: hoch
	3. Ergebnisdarstellung - Auswertung des Cochrane-Reviews von Navaneethan et al. bzgl. Mortalität: *Compared with calcium salts Sevelamer*

	seems no more effective at reducing mortality in people with end-stage renal disease *8- to 156-week follow-up (10 RCTs; 3079 people on renal replacement therapy: 290/1532 [19%] with sevelamer v 320/1547 [21%] with calcium salts; RR 0.73, 95% CI 0.46 to 1.16)* - Auswertung eines systematischen Reviews zu nicht kardiovaskulären Komplikationen: *Compared with calcium salts Sevelamer is more effective at 52 weeks at reducing the progression of coronary artery and aortic calcification in people with end-stage renal disease* *Agatston score: –46 with sevelamer v +151 with calcium salts; P = 0.04*
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren *Likely to be beneficial:* *Sevelamer (reduces progression of coronary artery and aortic calcification compared with calcium salts)* *Phosphate binders (sevelamer) may slow down arterial calcification, and may reduce serum low-density lipoprotein cholesterol levels, but we don't yet know whether this reduces cardiovascular events or mortality.*
Huang et al., 2014 Efficacy and tolerability of lanthanum carbonate in treatment of hyperphosphatemia patients receiving dialysis – a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Current Medical Research & Opinion 30;99–108	1. Fragestellung *The aim of this meta-analysis was to systematically assess and compare the effectiveness and safety of LC with placebo for the treatment of hyperphosphatemia in patients with ESRD receiving dialysis.*
	2. Methodik <u>Population</u> *Studies enrolling adult patients (age ≥18 years) with CKD stages 5 (dialysis) were included* <u>Intervention</u> *Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphatemia* <u>Komparator</u> Plazebo <u>Endpunkte</u> primärer Endpunkt: *predialysis serum phosphorus concentration [PSPL] during and following treatment with lanthanum carbonate* sekundäre Endpunkte: *biochemical or hematological parameters and adverse events: serum calcium (Ca), calcium x phosphorus (Ca x Pi) product, parathyroid hormone (PTH), blood lanthanum concentrations,*

	safety and tolerability Suchzeitraum (Aktualität der Recherche: März 2013) *Literature searches of all publication years (from inception to March 2013) were conducted using PubMed, EMBASE, the Science Citation Index, the Cochrane library, the Chinese Biological Medical Database, the Chinese National Knowledge Infrastructure, and the VIP Database for Chinese Technical Periodicals.* *search terms: Lanthanum carbonate OR Fosrenol in English and Tan Suan Lan OR Fu Si Li Nuo in Chinese. We also handsearched the reference lists of every primary study for additional publications.* *No language restriction was used.* Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 RCTs (n=950) Qualitätsbewertung der Studien: *Each included trial is assessed independently to ascertain the following methodological qualities: sequence generation, allocation concealment, blinding of participants, personnel and outcome assessors, incomplete outcome data, selective outcome reporting, and other sources of bias. To assess the effect of trial quality on the effect size, sensitivity analysis was done by comparing studies whether they fulfilled quality criteria or not.* Klinische Heterogenität zwischen den Studien mit Ausnahme der Art der Dialyse gering. Nur eine Studie mit niedrigem Biasrisiko: *Only one study described an adequate random sequence generation. Allocation concealment and blinding were uncertain in almost all studies.* Alle Studien waren doppelt verblindet; ITT-Analyse in 5 Studien; selektives Berichten von Outcomes in allen Studien.
	3. Ergebnisdarstellung Primärer Endpunkt: *significant difference in PSPL between the lanthanum carbonate and placebo groups (SMD -1.06, 95% CI -1.27;-0.86, p<0.00001),* 4 RCTs (n=417), I^2=32% sekundäre Endpunkte: - *There were no significant differences in serum calcium changes from baseline between the lanthanum carbonate and placebo groups (SMD 0.12, 95% CI -0.10;0.34, P=0.28)* (2 RCTs, n=311) - *There was a significant difference in Ca x Pi changes from baseline between the lanthanum carbonate and placebo*

	groups. The increase in Ca x Pi product from baseline was significantly lower in lanthanum carbonate treated patients than that in placebo treated patients (SMD -0.90, 95% CI -1.13;-0.66, P<0.00001). (2 RCTs, n=310) - *increase of serum PTH from baseline was significantly lower in lanthanum carbonate treated patients than in placebo treated patients (SMD -0.27, 95% CI -0.46;-0.06, P<0.007)* (3 RCTs, n=454) - *The treatment related side-effects that occurred more frequently in LC treated patients, compared with placebo treated patients, were vomiting and nausea (OR 3.10, 95% CI 1.35–7.08, P<0.007; OR 2.74, 95% CI 1.22–6.19, P=0.02, respectively). (*6 bzw. 5 RCTs) - *The mean lanthanum concentrations in plasma were higher in the lanthanum carbonate treated group compared with the placebo group (SMD 0.80, 95% CI 0.54–1.06, P<0.00001). Mean lanthanum levels were 0.67±0.98 ng/g in the lanthanum carbonate treated group and 0.14±0.26 ng/g in the placebo group.* (3 RCTs, n=298)
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren *In the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic renal failure requiring dialysis, lanthanum carbonate is generally well tolerated and more effective than placebo during short-term trials. Furthermore, it help to maintain PTH and Ca x Pi product levels within recommended limits, indicating that lanthanum carbonate treatment may contribute to the reduction of cardiovascular morbidity and mortality risk in patients with ESRD.* 5. Hinweise durch FB Med: - Publikationsbias nicht untersucht - einige Metaanalysen nicht vorab spezifiziert, daher hier nicht dargestellt (u.a. Dosis, Responder) - Dauer der Studien 4-6 Wochen - nur Surrogatendpunkte - nur Plazebovergleiche
Zhang Q et al. 2010 Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients. Nephron Clinical Practice 115:c259-c267	1. Fragestellung Effekt von Sevelamer-Hydrochlorid vs. kalziumbasierte Phosphatbinder auf den *coronary artery calcification score*, C-reaktives Protein, alkalische Phosphatase und intaktes Parathormon bei Dialysepatienten
	2. Methodik <u>Population</u> *adult human subjects undergoing HD who were treated with sevelamer or calcium-based phosphate binders (CBPBs).* <u>Intervention</u>

	Sevelamer Komparator Kalziumbasierte Phosphatbinder Endpunkte *The primary outcome was change in CAC [coronary artery calcium] level from baseline to end of treatment. When data were unavailable, CAC level at the end of the study was used. Secondary outcomes included CRP, iPTH, AKP, bone-specific alkaline phosphatase (BSAP), mineral metabolism, and lipid profiles.* Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) *We searched for the terms 'sevelamer' or 'Renagel' on MEDLINE (January 1969 to April 2009), EMBASE (January 1969 to April 2009), and CENTRAL (The Cochrane Library up to 2008,* *issue 4)* Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 RCTs (n=3.271) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad-Score 6 RCTs mit Jadad Score ≥3
	3. Ergebnisdarstellung Primärer Endpunkt: - *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 (X^2 = 3.56, P = 0.31, I^2 = 15.7%).* 4 RCTs, n=652 Sekundäre Endpunkte: - Phosphatspiegel unter Sevelamer tendenziell (nicht signifikant) höher (WMD 0,18 mg/dl 95%-CI -0,02;0,37, p=0,08, mäßige Heterogenität [p=0,005, I^2 56%]) - Calciumspiegel unter Sevelamer niedriger (WMD -0.38 mg/dl 95%-CI -0,62;-0,14, p<0,00001, mäßige Heterogenität [p=0,002, I^2 50%]) - iPTH, CRP und Lipide unter Sevelamer signifikant niedriger - AKP und BSAP unter Sevelamer signifikant höher - Ca x P, HDL, Triglyceride: keine signifikanten Unterschiede
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren *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.*

	5. Hinweise durch FB Med: - Studiendauer 8 Wochen bis 45 Monate - ausschließlich Surrogatendpunkte - kein Hinweis auf Publikationsbias
Zhang et al. 2013 Efficacy and safety of lanthanum carbonate on chronic kidney disease – mineral and bone disorder in dialysis patients: a systematic review. BMC Nephrology 2013:14:226.	1. Fragestellung *We conducted a systematic review of the efficacy and safety of LC in ESRD patients undergoing dialysis, particularly in terms of long-term outcomes such as mortality, CV calcification, and bone disorder.*
	2. Methodik <u>Population</u> *ESRD patients who regularly receive HD or PD, aged ≥18 years old, and did not use LC previously (at least > 1 week) were included in this study.* <u>Intervention</u> Lanthancarbonat <u>Komparator</u> *The comparisons were as follows:* *1. LC + routine treatment versus placebo + routine treatment.* *2. LC + routine treatment versus calcium-based binders (CBBs) + routine treatment.* *3. LC + routine treatment versus SH + routine treatment.* *4. LC + routine treatment versus other non-calcium binders (NCBs) or previous phosphate binders + routine treatment.* <u>Endpunkte</u> <u>Primare Endpunkte</u> *1. All-cause mortality.* *2. Cardiovascular events.* *Cardiovascular events were defined as fatal or nonfatal myocardial infarction, fatal or nonfatal cerebrovascular event (stroke), or the development of coronary artery disease.* <u>Sekundäre Endpunkte</u> *1. Vessel calcification (VC), including those of the aorta, coronary artery, and cardiac valves, as determined by spiral computed tomography.* *2. Biochemical outcomes such as levels of serum phosphorus, serum calcium, calcium × phosphate product (Ca × P), intact parathyroid hormone (iPTH), 1,25-(OH)D 3 , 25-(OH) 2 D 3 , total alkaline phosphatase (TAP), bone-specific alkaline phosphatase (BAP), and blood lipid.* *3. Bone disorder (including bone morphology and bone metab-*

	olism). *4. Lanthanum contents in bone, liver, and blood.* *5. Inflammatory biomarker such as C-reactive protein (CRP).* *6. Side effects of medications.* Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) *MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Renal Group Specialised Register, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) using the following criteria without any language restrictions: "lanthanum carbonate OR Fosrenol AND (dialysis OR hemodialysis OR peritoneal dialysis OR end stage renal disease"* *The latest date for the search was March 31, 2013.* Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 16 RCTs (n=3.789), 6 plazebokontrolliert Qualitätsbewertung der Studien: Qualitätscheckliste der Cochrane Renal Group: *The quality items assessed were the allocation concealment, blinding, intention-to-treat analysis, and completeness of follow-up. Blinding was assessed for investigators, participants, outcome assessors, and data analysts.* *All 16 studies performed random allocation, but only 2 described the use of randomization. A considerable part of the studies included in this review were not blinded. Only 8 studies reported blinding of patients and physicians, and 1 reported blinding of outcome assessors. Intention-to-treat analysis was performed in 10 of the 16 studies, and fulfillment of follow-up was high in most of the studies except for two, which had long follow-up durations.*
	3. Ergebnisdarstellung Primäre Endpunkte *Effect on all-cause mortality* - *No significant difference was observed between the LC and the control in the risk of lowering all-cause mortality (2 studies, 1404 patients, RR: 0.85, 95% CI: 0.69 to 1.04).* *Effect on cardiovascular events* - *No significant difference was observed between the LC and CBB groups in terms of the risk of lowering cardiovascular events (1 study, 45 patients, RR: 0.78, 95% CI: 0.20 to 3.11).* Sekundäre Endpunkte - Vessel calcification (VC): *Patients in the LC group showed significantly less aortic VC progression than those in the CC group (difference from baseline − 99.6 HU, 95% CI: – 150.5 to − 48.8, p < 0.001).* 1 RCT, n=45

	- Biochemical outcomes: *Meta-analysis showed that LC significantly lowered the serum phosphorus level compared with the placebo (5 studies, 562 patients, MD: – 0.64, 95% CI: – 0.78 to − 0.50), whereas no difference was observed between the LC and CC groups (4 studies, 377 patients, MD: 0.09, 95% CI: 0.00 to 0.19) and between the LC and SH groups (1 study, 84 patients, MD: – 0.09, 95% CI: –0.19 to 0.01)* *CC-treated patients had higher calcium levels than those treated with LC (4 studies, 1099 patients, MD: – 0.12, 95% CI: – 0.15 to − 0.09)* *The results also showed that when compared with the SH* [Sevelamerhydrochlorid] *group, the LC group had higher levels of total cholesterol (1 study, 84 patients, MD: 25.00, 95% CI: 12.17 to 37.83) and LDL cholesterol (1 study, 84 patients, MD: 20.00, 95% CI: 10.16 to 29.84)* [Ergebnisse für andere biochemische Endpunkte nicht dargestellt; keine signifikanten Gruppenunterschiede vorhanden] - Bone disorder: *Two trials found improvements in renal osteodystrophy in lanthanum-treated patients compared with those treated with CC or with their previous phosphate binders (without lanthanum). However, another trial showed no difference between the two binders.* - Lanthanum contents in bone, liver, and blood: *Seven studies measured the plasma or serum lanthanum level. Most of the results showed slightly increased lanthanum levels in the blood of the LC groups but did not indicate any statistical difference* - Inflammatory biomarker such as C-reactive protein (CRP): *None of trials reported any inflammatory biomarker such as CRP.* - Side effects of medications: *Results showed that LC had a lower risk of diarrhea when compared with placebo (4 studies, 395 patients, RR 0.31, 95% CI 0.15 to 0.65). When compared with CBBs, there was a higher rate of vomiting (2 studies, 1058 patients, RR 1.51, 95% CI 1.08 to 2.12) and a lower rate of hypercalcaemia (5 studies, 1220 patients, RR 0.12, 95% CI 0.04 to 0.38) in patient treated with LC.*
	4. Anmerkungen/Fazit der Autoren *The results of this meta-analysis show that lanthanum efficiently lowers the serum phosphorous and iPTH levels without elevating the serum calcium level. Apart from a higher incidence of vomiting, LC did not demonstrate higher incidence rates of other adverse effects compared with other treatments.* *Current evidence is insufficient to demonstrate that lanthanum is superior to other phosphate binders in terms of lowering mortality, cardiovascular events, and vascular calcification as well as of*

	improving bone disorder. 5. Hinweise durch FB Med) - Studiendauer zwischen 4 und 104 Wochen

Leitlinien

KDIGO, 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). Kidney International 76 (Suppl 113): S1–S130	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group Methodik Grundlage der Leitlinie Anwendung der GRADE-Methodik, basierend auf einem Endpunktmodell und einer systematischen Literaturrecherche. Empfehlungen Level 1 (starke Empfehlungen) und Level 2 (schwache Empfehlungen) in Kombination mit Angabe der Qualität der (endpunktbezogenen) Evidenz (hoch, mittel, niedrig, sehr niedrig). Medline-Recherche bis Dez. 2008 und in Referenzlisten der KDOQI-Leitlinien sowie in systematischen Reviews; Restriktion auf englischsprachige Publikationen. Update der Leitlinie von 2003. Einschlusskriterien für Studien zu Phosphatbindern: *Any P Binder vs placebo/active control (except Ca vs placebo), CKD stages 3–5, 5D, or 1–5T, RCTs, N≥25 per arm (≥10 per arm for bone biopsy), F/U ≥6 months* LoE und GoR: **NOMENCLATURE AND DESCRIPTION FOR RATING GUIDELINE RECOMMENDATIONS** Each chapter contains recommendations that are graded as **level 1** or **level 2**, and by the quality of the supporting evidence **A**, **B**, **D** as shown. In addition, the Work Group could also make ungraded statements (see Chapter 2 section on ungraded statement Implications Grade / 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 require debate and involveme stakeholders before policy ca be determined 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 diff 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 Sonstige methodische Hinweise: Limitationen der Literaturrecherche (Medline, nur englische Sprache) Empfehlungen: - *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 dialysate aluminum contamination to prevent aluminum intoxication (1C).* - *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).* Evidenzprofile: siehe Anhang
NICE, 2013 Hyperphosphataemia in chronic kidney disease. Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease. NICE clinical guideline 157	National Institute for Health and Care Excellence
	Methodik Grundlage der Leitlinie Grundlage der Leitlinie: Systematische Evidenzaufbereitung ohne Konsensusprozesse - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen nieder – Konsultationsphase vor Veröffentlichung - keine formalen Konsensusprozesse Fragestellung 3.5: *For people with stage 5 CKD who are on dialysis, are phosphate binders effective compared to placebo or other treatments in managing serum phosphate and its associated outcomes? Which is the most effective phosphate binder?* *For this review question, papers were identified from a number of different databases (Medline, Embase, Medline in Process, the Cochrane Database of Systematic Reviews and the Centre for Reviews and Dissemination) using a broad search strategy, pulling in all papers relating to the use of phosphate binders in the management of hyperphosphataemia in CKD. Only RCTs that compared a phosphate binder with either a placebo or another comparator in patients with stage 5 CKD who are on dialysis were considered for*

	inclusion. 45 RCTs ausgewertet (Erwachsene), Daten in Summary of Findings-Tabellen; multiple treatment comparisons (Netzwerk-Metaanalysen) für Phosphat- und Kalziumspiegel sowie Phosphatkontrolle und Risiko für Hyperkalziämie sowie gesundheitsökonomisches Modell LoE entsprechend GRADE GoR - *Interventions that must (or must not) be used: 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.* - *Interventions that should (or should not) be used – a 'strong' recommendation: 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.* - *Interventions that could be used: 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 and preferences than for a strong recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.* Sonstige methodische Hinweise Keine Angaben zum Recherchezeitraum Qualität der Evidenz insgesamt niedrig
	Empfehlungen: *Phosphate binders: adults* <u>First line</u> *1.1.8 For adults, offer calcium acetate as the first-line phosphate binder to control serum phosphate in addition to dietary management.* *1.1.9 For adults, consider calcium carbonate if calcium acetate is*

	not tolerated or patients find it unpalatable. Second line *1.1.11 For adults with stage 5 CKD who are on dialysis and remain hyperphosphataemic despite adherence to the maximum recommended or tolerated dose of calcium-based phosphate binder, consider either combining with, or switching to, a non-calcium-based binder.* *1.1.12 For adults with stage 5 CKD who are on dialysis and who are taking a calcium-based binder, if serum phosphate is controlled by the current diet and phosphate binder regimen but:* *- serum calcium goes above the upper limit of normal, or* *- serum parathyroid hormone levels are low,* *consider either combining with, or switching to, sevelamer hydrochloride or lanthanum carbonate, having taken into account other causes of raised calcium.* *Evidence to recommendations:* *(5. The evidence showed that the phosphate binders examined were all effective in lowering serum phosphate compared with placebo. According to the results of the MTC, no binder was clearly the most effective in terms of impact on serum phosphate levels at the time-points considered, although calcium acetate consistently did well.[...]* *(6. Both sevelamer hydrochloride and lanthanum carbonate appear to reduce the risk of death in those older than 65 years. […]* *(7. Non-calcium-based binders were associated with lower serum calcium levels, with sevelamer hydrochloride and magnesium carbonate performing particularly well. Calcium carbonate consistently performed least well. Calcium carbonate was also associated with a greater risk of hypercalcaemia compared with the other calcium-based phosphate binder, calcium acetate. […]* *(8. Sevelamer hydrochloride was better than calcium-based binders in controlling coronary calcification scores. However, when the effectiveness of the 2 calcium-based binders was considered separately, sevelamer hydrochloride was only better than calcium carbonate; there was no statistically significant difference in coronary calcification scores between sevelamer hydrochloride and calcium acetate. […]*

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

SMC 2011 Ref ID 471 (Lanthancarbonat)	Calcium carbonate (Calcichew, Calcichew Forte, Calcium 500 and Adcal), calcium acetate (Phosex and PhosLo), aluminium hydroxide (Alu-cap), sevelamer hydrochloride (Renagel), sevelamer carbonate (Renvela) and lanthanum carbonate (Fosrenol) can all be used to treat hyperphosphataemia. For the patient population in the submitting company's proposed positioning (i.e. those with hyperphosphataemia insufficiently controlled by calcium-containing phosphate binders alone or in whom there are concerns about calcification with calcium-containing phosphate binders) relevant comparators would be aluminium hydroxide, sevelamer hydrochloride, sevelamer carbonate and lanthanum carbonate.
SMC 2014 Ref ID 468 (Colestilan)	Hyperphosphataemia can be treated with calcium-based phosphate binders (e.g. Calcichew ®); lanthanum carbonate (Fosrenol®); aluminium hydroxide (Alu-Cap®); sevelamer hydrochloride (Renagel®) and sevelamer carbonate (Renvela®).
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 Technologies in Health (CADTH).	• 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 • Literaturrecherche: *PubMed, The Cochrane Library (Issue 3, 2009), University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases, ECRI, EuroScan, international health technology agencies, and a focused Internet search. The search was limited to English language articles published between 2004 and August, 2009.* • 1 systematischer Review und 18 RCTs eingeschlossen: *sevelamer hydrochloride with calcium acetate (nine trials), calcium carbonate (six trials), both calcium salts (two trials), or aluminum hydroxide (one trial). Trials with direct comparison of sevelamer hydrochloride and lanthanum carbonate were not identified.* • *Ergebnisse:* *- Serum calcium: In comparison with calcium salts, treatment with sevelamer was associated with significantly lower serum calcium levels in nine trials and a non-significant difference in six trials. There was no significant difference in serum calcium levels in sevelamer compared with aluminum hydroxide.* *- Serum phosphorus: Four trials showed that sevelamer therapy was associated with slightly and significantly higher serum phosphorus levels compared with calcium salt therapy, while 11 trials showed no significant difference between treatment groups. There was no significant difference in serum phosphorous levels between sevelamer and aluminum hydroxide therapies.* *- The published literature shows that sevelamer appears to as effective as calcium-based phosphate binders in the*

	management 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. *- Aortic calcification: Patients treated with sevelamer had a lower progression of aortic calcification compared with patients treated with calcium salts, particularly in diabetic patients. One trial found no significant difference in coronary calcification scores between sevelamer and calcium acetate therapy.* *- Mortality: The DECOR study with the largest population of hemodialysis patients (N=2103) found no significant difference in all-cause mortality or cardiovascular mortality between sevelamer and calcium salt treated groups. The numbers of hospitalizations were also not significantly different between interventions. However, older patients (≥65 years) who received sevelamer had lower risk of death compared with calcium group.* *- Adverse events: One trial reported that more patients treated with sevelamer experienced gastrointestinal disturbances compared with calcium acetate group. One trial reported that sevelamer therapy was associated with higher events of dyspepsia compared with calcium carbonate. However, two trials found similar rates of adverse events between sevelamer and calcium acetate group.* Schlussfolgerungen der Autoren: *Taken together, apart from its comparable control of serum phosphate levels with a lower risk of hypercalcemia compared with calcium-based agents, 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. One trial suggested that sevelamer may be beneficial for patients over 65 years of age, but further information about effectiveness in other subgroups was not identified. The studies did not indicate a difference in outcomes between patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. The inconsistent data are a consideration and the routine use of sevelamer in dialysis patients does not appear to be supported by the current literature.*

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 2.6.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Kidney Failure, Chronic] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees
#3	((kidney next disease*) or (renal next disease*) or (kidney next insufficien*) or (renal next insufficien*) or (kidney next failure*) or (renal next failure*) or (kidney next injur*) or (renal next injur*) or ckd or crd or cki or cri or esrd or esrf):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	MeSH descriptor: [Renal Dialysis] explode all trees
#5	(dialysis or dialyses or hemodialys* or haemodialys*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5
#7	MeSH descriptor: [Hyperphosphatemia] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Phosphorus] explode all trees
#9	(phosphorus or phosphate* or hyperphosphatemi* or hyperphosphataemi*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#10	#7 or #8 or #9
#11	#6 and #10 Publication Date from 2009 to 2014

MEDLINE (PubMed) am 2.6.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	chronic kidney failure[MeSH Terms]
#2	chronic renal insufficiency[MeSH Terms]
#3	((((((((((((kidney disease*[Title/Abstract]) OR renal disease*[Title/Abstract]) OR kidney insufficien*[Title/Abstract]) OR renal insufficien*[Title/Abstract]) OR kidney failure*[Title/Abstract]) OR renal failure*[Title/Abstract]) OR kidney injur*[Title/Abstract]) OR renal injur*[Title/Abstract]) OR ckd[Title/Abstract]) OR crd[Title/Abstract]) OR cki[Title/Abstract]) OR cri[Title/Abstract]) OR esrd[Title/Abstract]) OR esrf[Title/Abstract]
#4	renal dialysis[MeSH Terms]
#5	(((dialysis[Title/Abstract]) OR dialyses[Title/Abstract]) OR hemodialys*[Title/Abstract]) OR haemodialys*[Title/Abstract]
#6	((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5
#7	hyperphosphatemia[MeSH Terms]
#8	phosphorus[MeSH Terms]
#9	(((phosphorus[Title/Abstract]) OR phosphate*[Title/Abstract]) OR hyperphosphatemi*[Title/Abstract]) OR hyperphosphataemi*[Title/Abstract]
#10	((#7) OR #8) OR #9
#11	(#6) AND #10
#12	(#11) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#13	((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publica-

	tion*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#14	(#11) AND #13
#15	(#12) OR #14
#16	(#15) AND (“2009/06/01”[PDAT] : “2014/06/02”[PDAT])

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 2.6.2014

. Suchschritt	. Suchfrage
#1	chronic kidney failure[MeSH Major Topic]
#2	chronic renal insufficiency[MeSH Major Topic]
#3	((((((((((((kidney disease*[Title]) OR renal disease*[Title]) OR kidney insufficien*[Title]) OR renal insufficien*[Title]) OR kidney failure*[Title]) OR renal failure*[Title]) OR kidney injur*[Title]) OR renal injur*[Title]) OR ckd[Title]) OR crd[Title]) OR cki[Title]) OR cri[Title]) OR esrd[Title]) OR esrf[Title]
#4	((#1) OR #2) OR #3
#5	((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
#6	(#4) AND #5
#7	(#6) AND (“2009/06/01”[PDAT] : “2014/06/02”[PDAT])

Literatur:

Abbasi MA, Chertow GM, Hall YN. End-stage renal disease. Clin Evid (Online) 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Zusammenfassende Dokumentation 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 1.10.2013/5.12.2013/20.2.2014. Berlin: GBA, 2014. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2763/2014-02-20_AM-RL-XII_Colestilan_Aenderungsbeschluss_ZD.pdf, Zugriff am 30.5.2014.

Huang W, Liu J, Tang Y, Gao X, Di B, Zhang F. Efficacy and tolerability of lanthanum carbonate in treatment of hyperphosphatemia patients receiving dialysis--a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin 2014; 30 (1): 99-108.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Colestilan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung, A13-15, Stand: 27.06.2013. Köln: IQWiG, 2013. IQWiG-Berichte Nr. 173. https://www.iqwig.de/download/A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, Lok CE, Fitchett D, Tsuyuki RT. 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. Lancet 2013; 382 (9900): 1268-77.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. 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.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hyperphosphataemia in chronic kidney disease. Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease. CG157, Stand: Mai 2013. London: NICE, 2013. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14092/63034/63034.pdf, Zugriff am 28.05.2014.

Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli Giovanni FM. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (2): CD006023.

Scottish Medicines Consortium (SMC). Calcium acetate and magnesium carbonate (Osvaren) - treatment of hyperphosphataemia associated with chronic renal insufficiency in patients undergoing dialysis (haemodialysis, peritoneal dialysis), SMC Drug ID: 693/11. Glasgow: SMC, 2011. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/calcium_acetate_and_magnesium_carbonate_Osvaren_FINAL_MARCH_2011_for_website.pdf, Zugriff am 4.6.2014.

Scottish Medicines Consortium (SMC). Colestilan (BindRen) - treatment of hyperphosphataemia in adult patients with chronic kidney disease (CKD) stage 5 receiving haemodialysis or peritoneal dialysis, SMC Drug ID: 939/14. Glasgow: SMC, 2014. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/colestilan__BindRen__FINAL_January_2014_revised_13.01.14_FOR_WEBSITE.pdf, Zugriff am 4.6.2014.

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. http://www.cadth.ca/media/pdf/L0120_Sevelamer_for_Chronic_Kidney_Sisease_final.pdf, Zugriff am 4.6.2014.

Zhang C, Wen J, Li Z, Fan J. Efficacy and safety of lanthanum carbonate on chronic kidney disease-mineral and bone disorder in dialysis patients: a systematic review. BMC Nephrol 2013; 14 226.

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 Clin Pract 2010; 115 (4): c259-c267.

Anhang: Evidenzprofile aus der KDOQI-Leitlinie

Table 23 | Evidence matrix for sevelamer-HCl vs calcium-containing phosphate binders in CKD stage 5D

	Methodological quality									Adverse event reporting		
	A			B			C					
Outcome	Author	*N* (on agent)	F/U	Author	*N* (on agent)	F/U	Author	*N* (on agent)	F/U	Author	*N* (on agent)	F/U
Mortality	—	—	—	Block (2007)[265] St Peter (2008)[267a]	127 (60) 2102 (1051)	44 months median 28 months	—	—	—	Chertow (2002)[284] Braun (2004)[343]	200 (99) +⩽21 (+ ⩽11[b])	12 months 12 months
Clinical CVD	—	—	—				—	—	—	—	—	—
Hospitalization	—	—	—	—	—	—	Suki (2007)[266c]	2103 (1053)	20 months	Chertow (2002)[284] Braun (2004)[343]	200 (99) + ⩽21 (+ ⩽11[b])	12 months 12 months
QoL	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Fractures	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PTx	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Bone density	—	—	—	—	—	—	Raggi (2005)[346] Asmus (2005)[344]	111 (51) + ⩽21 (+ ⩽11[b])	12 months 21 months	—	—	—
Bone histology	Ferreira (2008)[104] Barreto (2008)[288]	91 (44) 101 (41)	13.5 months 12 months	Salusky (2005)[17]	29 (15)	8 months	—	—	—	—	—	—
Vascular/valvular calcification	—	—	—	Qunibi (2008)[287] Chertow (2002)[284] Block (2005)[285]	203 (103) 132 (62) 148 (73)	12 months 12 months 18 months	Asmus (2005)[344] Barreto (2008)[288]	+ ⩽21 (+ ⩽11[b]) 101 (41)	21 months 12 months	—	—	—
Lab: Ca, P, PTH	—	—	—	Qunibi (2008)[287] Chertow (2002)[284] Block (2005)[285] Ferreira (2008)[104]	203 (103) 200 (99) 148 (73) 91 (44)	12 months 12 months 18 months 13.5 months	Suki (2007)[266] Asmus (2005)[344] Barreto (2008)[288]	2103 (1053) + ⩽21 (+ ⩽11[b]) 101 (41)	20 months 24 months 12 months	—	—	—
Lab: ALP, b-ALP	—	—	—	Qunibi (2008)[287] Ferreira (2008)[104]	203 (103) 91 (44)	12 months 13.5 months	Raggi (2005)[346] Barreto (2008)[288]	111 (51) 101 (41)	12 months 12 months	—	—	—
Lab: Bicarbonate	—	—	—	Qunibi (2008)[287] Chertow (2002)[284] Ferreira (2008)[104]	203 (103) 200 (99) 91 (44)	12 months 12 months 13.5 months	—	—	—	—	—	—
Adverse events	—	—	—	—	—	—	—	—	—	Suki (2007)[266] Qunibi (2008)[287] Chertow (2002, 2003)[284,357] Braun (2004)[343] Block (2005)[285] Ferreira (2008)[104]	2103 (1053) 203 (103) 200 (99) + ⩽21 (+ ⩽11[b]) 148 (73) 91 (44)	20 months 12 months 12 months 12 months 18 months 13.5 months

ALP, alkaline phosphatase; b-ALP, bone-specific alkaline phosphatase; CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; F/U, follow-up; *N*, number of subjects; PTH, parathyroid hormone; PTx, parathyroidectomy; QOL, quality of life.
Number randomized may be higher than number analyzed; this evidence profile does not include studies of sevelamer-HCl *vs* calcium-containing phosphate binders in CKD stages 3-5 (refer to summary table entry for Russo (2007)[286]) or studies in pediatric population (refer to summary table entry for Salusky (2005)[17]).
[a]See also report by Suki (2007)[266]
[b]Unclear reporting regarding the number of individuals who received study drug.
[c]See also report by St Peter (2008).[267]

Table 24 | Evidence profile[a] for the treatment of CKD-MBD with sevelamer-HCl vs calcium-containing phosphate binders in CKD stage 5D

							Summary of findings		
Outcome	No. of studies and study design	Total *N* (*N* on study drug)	Methodological quality of studies	Consistency across studies	Directness of the evidence (generalizability/ applicability)	Other considerations[b]	Quality of evidence for outcome	Qualitative and quantitative description of effect	Importance of outcome
Mortality	2 RCTs	2230 (1126)	Serious limitations (−1)[c]	Important inconsistendes[d] (−1)	Direct	—	Low	No difference in one moderate quality study in prevalent HD patients. Borderline statistically significant benefit for sevelamer-HCl in one moderate quality study in incident HD patients	Critical
	AE from 1+ RCTs[e]	221 (99+?)	Very serious limitations (−2)	—	—	—			
Clinical CVD and CeVD	—	—	—	—	—	—	—	—	Critical
All-cause hospitalization	1 RCT	2103 (1053)	Very serious limitations (−2)[f]	NA	Direct	—	Low	Trend to lower all-cause hospitalization in one low-quality study	High
	AE from 1+ RCTs[e]	221 (99+?)	Very serious limitations (−2)	—	—	—			
Quality of life	—	—	—	—	—	—	—	—	High
Fractures	—	—	—	—	—	—	—	—	High
PTx	—	—	—	—	—	—	—	—	High
X-ray bone assessment	1+ RCTs[e]	111+? (51+?)	Very serious limitation (−2)[g]	NA	Major uncertainty (−2)[h]	Sparse (−1)	Very Low	Unable to assess	Moderate
Bone histology	2 RCTs	192 (85)	No limitations	NA	Direct	Sparse (−1)	Moderate	Overall not much difference between groups	Moderate
Vascular/valvular calcification	4+ RCTs[e]	673 (316 +?)	Serious limitations (−1)[i]	Important inconsistendes[j] (−1)	Direct	—	Low	Trend toward less progression with sevelamer, but inconsistency regarding statistical significance and size of difference assessed with different metrics at different time points and at different sites	Moderate
Laboratory measurements									
Calcium	6+ RCTs[e]	2867 (1413+?)	Serious limitations (−1)[k]	No important inconsistendes	Direct	—	Moderate	Higher with calcium	Moderate
Phosphorus			Serious limitations (−1)[k]	No important inconsistendes	Direct	—	Moderate	No consistent difference	
Ca × P			Serious limitations (−1)[k]	No important inconsistendes	Direct	—	Moderate	No consistent difference	
PTH			Serious limitations (−1)[k]	No important inconsistendes	Direct[l]	—	Moderate	Lower with calcium	
ALP, b-ALP	4 RCTs	595 (287)	Serious limitations (−1)[m]	NA	Direct	Sparse (−1)	Low	Unable to assess	
Bicarbonate	3 RCTs	494 (246)	Serious limitations (−1)[m]	NA	Direct	Sparse (−1)	Low	Lower with sevelamer	
Adverse events	6+ RCTs[e]	2867 (1413+?)						Inconsistent trend in GI and CVD events when using sevelamer-HCl vs Ca-containing P binders. More hypercalcemia with Ca-containing P binders	Depends on outcome

Balance of potential benefits and harm:
Sevelamer-HCl is as effective as calcium-based binders in terms of target-driven attainment of biochemical values. There is a trend towards slower progression of vascular calcification (sevelamer-HCl vs calcium-containing phosphate binders); there is no robust statistically significant difference for mortality or hospitalizations

Quality of overall evidence:
Moderate for biochemical outcomes
Low to very low for other surrogate outcomes
Low for patient-centered outcomes

Table 24 | Continued

AE, adverse event, ALP, alkaline phosphatase; b-ALP, bone-specific alkaline phosphatase; Ca × P, calcium-phosphorus product; CeVD, cerebrovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder; CVD, cardiovascular disease; GI, gastrointestinal, HD, hemodialysis; *N*, number of subjects; NA, not applicable; PTH, parathyroid hormone; PTx, parathyroidectomy; RCT, randomized controlled trial.
? Unclear number of patients studied for outcome.
[a]This evidence profile does not include studies of sevelamer-HCl vs calcium-containing phosphate binders in CKD stages 3–5 (refer to summary table entry for Russo (2007)[286]) or studies in pediatric population (refer to summary table entry for Salusky (2005)[75]).
[b]Other considerations include imprecise or sparse data (−1), high probability of reporting bias (−1). For observational studies, other considerations include strong association (+1 or +2), dose-response gradient (+1), and all plausible confounders would have reduced the effect (+1).
[c]2 grade B.
[d]One study showed a trend toward benefit in terms of all-cause mortality, whereas the other showed not statistically significant difference.
[e]Braun (2004)[343] and Asmus (2005)[344] have considerable patient overlap (*N*=93 out of 114) with Chertow (2002)[284] and Raggi (2005)[345] respectively.
[f]One grade C, inconsistency for statistical significance for all-cause hospitalization between reports for same study (Suki (2007)[266], St Peter (2008)[267]).
[g]One plus grade C.
[h]Nonvalidated method.
[i]Three grade B, one grade C.
[j]Heterogeneity in the study designs.
[k]Four grade B, two grade C.
[l]However, limited certainty about the directness of PTH due to bias in PTH assays, and biological variability of PTH values and effect of different PTH fragments.
[m]Two grade B, two grade C.