



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Sucroferric Oxyhydroxide (D-635)

Vom 3. Juni 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
4.	Verfahrensablauf.....	13
5.	Beschluss	15
6.	Anhang	19
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	19
B.	Bewertungsverfahren	22
1.	Bewertungsgrundlagen	22
2.	Bewertungsentscheidung.....	22
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2	Nutzenbewertung	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	29
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	30
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	30
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	31

5.1	Stellungnahme der Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH	31
5.2	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V.	50
D.	Anlagen	55
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	55
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	64

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 folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide (Velporo) wurde am 1. Oktober 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 16. November 2020 hat Sucroferric Oxyhydroxide die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 11. Dezember 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Sucroferric

Oxyhydroxide mit dem neuen Anwendungsgebiet (Serumphosphat Spiegelkontrolle bei chron. Nierenerkrankung, 2 bis < 18 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2021 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 Oxyhydroxide (D-635) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide (D-635) 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sucroferric Oxyhydroxide (D-635) (Velphoro) gemäß Fachinformation

Velphoro wird zur Kontrolle des Serumphosphat Spiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.06.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4 - 5 (definiert durch eine GFR < 30 ml/ min/ 1.73 m²) oder dialysepflichtiger CKD.

- Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Kriterien nach 5. Kapitel § 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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

zu 1. Zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Patienten im Kindes- und Jugendalter mit chronischer Niereninsuffizienz ist ausschließlich der Wirkstoff Sevelamercarbonat zugelassen, und zwar für Patienten > 6 Jahre sowie mit einer Körperoberfläche von > 0.75 m².

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor:

Beschluss über die Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide (erwachsene Patienten) vom 19. März 2015.

Zudem führt die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie, AM-RL) in Anlage 1 unter Nr. 37 „Phosphatbinder nur zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei chronischer Niereninsuffizienz und Dialyse“ auf.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

In Leitlinien werden zur Senkung des Phosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Nierenerkrankung kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) und Sevelamercarbonat empfohlen.

Kalziumhaltige Phosphatbinder sind in der vorliegenden Indikation jedoch nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Sevelamercarbonat ist zugelassen zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Patienten im Kindes- und Jugendalter (> 6 Jahre und mit einer Körperoberfläche [KOF] von > 0,75 m²) mit chronischer Niereninsuffizienz. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes können daher folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden: Kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat. Eine angemessene Therapie der Grunderkrankung und chronischen Niereninsuffizienz wird vorausgesetzt.

Für die Umsetzung der Therapie nach Maßgabe des Arztes in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren

Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multikomparator-Studie). Dabei ist davon auszugehen, dass nicht nur ein Wirkstoff als Therapieoption für alle Patienten gleichermaßen geeignet ist. Insofern sind eine Auswahl und ggfs. Einschränkung der Behandlungsoptionen zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn sollte vor der Gruppenzuordnung (z.B. Randomisierung) erfolgen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide (D-635) wie folgt bewertet:

Für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4-5 (definiert durch eine GFR $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) oder dialysepflichtiger CKD ist der Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Zulassungserweiterungs-begründende Studie PA-CL-PED-01 vor. Diese ist eine multizentrische, offene randomisierte Studie zum Vergleich von Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumazetat zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD. In die Studie PA-CL-PED-01 wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit einer Hyperphosphatämie aufgrund einer CKD im Stadium 4 oder 5 eingeschlossen. Die CKD musste im Stadium 4 oder 5 (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) oder im Stadium 5D (≥ 2 Monate ausreichende Erhaltungshämodialyse oder Peritonealdialyse vor dem Studieneinschluss) sein. Insgesamt wurden 85 Kinder und Jugendliche stratifiziert nach Altersgruppe randomisiert ihrer Behandlung zugeteilt, 66 Kinder und Jugendliche dem Sucroferric Oxyhydroxide-Arm und 19 Kinder und Jugendliche dem Kalziumazetat-Arm.

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

Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte gemäß der Fachinformation von Sucroferric Oxyhydroxide. Der im Kontrollarm eingesetzte Wirkstoff Kalziumazetat ist für Kinder und Jugendliche nicht zugelassen; wird aber in Leitlinien empfohlen und war vom G-BA als ein möglicher Komparator im Rahmen der Therapie nach Maßgabe des Arztes in einer klinischen Studie benannt worden. Seine Dosierung in der Studie steht in Einklang mit Angaben in Leitlinien, darüber hinaus war eine angemessene Therapie der Grunderkrankung gegeben. Vergleichsdaten gegenüber anderen Phosphatbindern legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor.

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

Wie im Folgenden ausgeführt, sind die vorgelegten Daten der Studie PA-CL-PED-01 aus mehreren Gründen nicht geeignet, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten.

Für die Auswertung nach dem im Studienprotokoll vorgesehenen Behandlungszeitraum standen Daten von lediglich 39 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide und 10 % der mit Kalziumazetat behandelten Kinder und Jugendlichen zur Verfügung. Anhand der Angaben zur Abbruchquote in beiden Armen und Phasen (Titration und Erhaltung) kann abgeschätzt werden, dass im Interventionsarm weniger als die Hälfte und im Vergleichsarm weniger als ein Viertel der randomisierten Teilnehmer über die bei chronischen Erkrankungen erforderliche Dauer von mindestens 24 Wochen behandelt wurde. Sicher ist, dass die Behandlungsdauer im Kontrollarm bei 50 % der Patienten höchstens 7 Wochen betrug.

Als häufigste Ursache eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung mit der Studienmedikation wurden unerwünschte Ereignisse genannt, welche bei 12 Kindern und Jugendlichen im Interventionsarm (\cong 18 %) und 6 Kindern und Jugendlichen im Vergleichsarm (\cong 32 %) auftraten. Des Weiteren führten mangelnde Adhärenz oder Widerruf des Einverständnisses zum Abbruch bei 16 Kindern und Jugendlichen im Interventionsarm (\cong 24 %) und 6 Kindern und Jugendlichen im Vergleichsarm (\cong 32 %). Da im Studienprotokoll nur eine abschließende Datenerhebung im Abstand von 2 Wochen nach Therapieabbruch vorgesehen war, stehen keine Informationen zum zeitlichen Verlauf über mindestens 24 Wochen zur Verfügung. Darüber hinaus erfolgte bei 11 Kindern und Jugendlichen im Interventionsarm (\cong 17 %) und 4 Kindern und Jugendlichen im Vergleichsarm (\cong 21 %) eine Nierentransplantation als definitive Therapie der Grunderkrankung, für diese Gruppe war keine Indikation zur Phosphatbinder-Behandlung mehr gegeben und eine weitere Beobachtung nach der Transplantation nicht sinnvoll.

Zudem wurden in der vorgelegten Studie lediglich Endpunkte zu Laborwerten und Nebenwirkungen erhoben, jedoch keine Daten zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten. Dies lässt keine Aussage über einen potentiellen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich mit Kalziumazetat in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit CKD und Hyperphosphatämie zu.

Ungeachtet der Eignung der vorgelegten Studie für die Nutzenbewertung bildet die eingeschlossene Studienpopulation die Zielpopulation im neuen Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Wie groß der Anteil der Zielpopulation ist, der von der Studienpopulation nicht abgebildet wird, bleibt unklar. So wurden Kinder und Jugendliche mit hyperkalzämischen Werten im Screening-Labor von der Studienteilnahme ausgeschlossen, da für sie ein Kalziumhaltiger Phosphatbinder als vorgesehene Therapie im Vergleichsarm kontraindiziert gewesen wäre. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass nur ein Wirkstoff gleichermaßen für alle Kinder und Jugendliche als Therapieoption geeignet ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Velphoro wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4 - 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss eine Therapie nach Maßgabe des Arztes bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie PA-CL-PED-01 vor, in der Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumazetat verglichen wurde. Die Studiendaten

sind für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch aus mehreren Gründen nicht verwertbar.

In der Studie PA-CL-PED-01 kam es zu einer hohen und zwischen Interventions- und Vergleichsarm unterschiedlichen Rate an frühen Therapieabbrüchen, so dass insgesamt deutlich weniger als 50 % der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen über den bei chronischen Erkrankungen erforderlichen Zeitraum von mindestens 24 Wochen behandelt und ausgewertet werden konnten. Gründe für die hohe Rate an Therapieabbrüchen waren insbesondere das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Zudem wurden in der vorgelegten Studie keine patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität oder Lebensqualität erhoben.

Des Weiteren wird aufgrund des Single-Komparator-Designs mit Kalziumazetat die Zielpopulation des neuen Anwendungsgebiets nicht vollständig abgebildet.

In der Gesamtschau kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Aufgrund der vorliegenden Daten sind Aussagen zum Zusatznutzen nur gegenüber Kalziumazetat möglich.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Angaben aufgrund fehlender Daten und methodischer Limitationen mit Unsicherheiten behaftet.

So ist beispielsweise unklar, wie die Spannen zur Inzidenz und Prävalenz der CKD ermittelt wurden, auf welche Altersgruppe(n) sie sich beziehen und inwieweit sie aktuell und für Deutschland abweichen. Zudem beziehen sich die ermittelten Angaben ausschließlich auf Kinder und Jugendliche mit CKD-Stadium 4 bis 5. Von der Zielpopulation umfasst sind jedoch auch Kinder und Jugendliche mit dialyse-pflichtiger CKD unabhängig vom CKD-Stadium, bei denen eine Kontrolle des Serumphosphatspiegels indiziert ist.

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 Oxyhydroxide (D-635)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velphoro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide (D-635) soll durch in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Nierenerkrankung erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, so wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Sucroferric Oxyhydroxide Kautabletten sollen laut Fachinformation erst ab einem Alter von 6 Jahren und einer täglichen Gesamtdosis von 1.000 mg oder mehr angewendet werden. Sucroferric Oxyhydroxide 125 mg Pulver zum Einnehmen im Beutel ist derzeit nicht auf dem Markt (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021). Für die Kostenberechnung wurden die in der Fachinformation für die Altersklassen angegebenen täglichen Anfangsdosierungen und die Tageshöchstdosen herangezogen.

In der Fachinformation für Sevelamercarbonat ist für Kinder und Jugendliche nur eine Anfangsdosis angegeben, die in Einzeldosis-Schritten von 0,4 g bzw. 0,8 g erhöht oder verringert werden kann. Angaben zu einer üblichen Erhaltungs- oder Maximaldosis werden nicht gemacht, daher wurde für die Kostenberechnung das Zweifache der Startdosis (entsprechend der Dosierung nach zwei Steigerungsschritten) als obere Grenze der Erhaltungsdosis herangezogen.

Der Wirkstoff Sevelamercarbonat wird in Abhängigkeit von der Körperoberfläche dosiert. Für die Berechnung des Verbrauchs solcher Arzneimittel legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittswerte zugrunde. Für Kinder im Alter von 7 Jahren wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 26,6 kg und eine Körpergröße von 1,28 m angenommen, für Jugendliche im Alter von 17 Jahren ein durchschnittliches Körpergewicht von 67 kg und eine Körpergröße von 1,74 m. Hieraus ergibt sich jeweils eine Körperoberfläche von 0,98 m² für 7-Jährige und 1,81 m² für 17-Jährige (Berechnung nach Du Bois 1916; Daten des Statistischen Bundesamtes²).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sucroferric Oxyhydroxide	Kontinuierlich, mehrmals täglich, aufgeteilt auf die Mahlzeiten	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach Maßgabe des Arztes				
Sevelamercarbonat ^a (> 6 Jahre und mit einer KOF > 0,75 m ²)	Kontinuierlich, 3x täglich	365	1	365
^a Es werden nur Kosten für den Wirkstoff Sevelamercarbonat dargestellt, welcher für Patienten im Kindes- und Jugendalter (> 6 Jahre sowie mit einer KOF > 0,75 m ²) mit chronischer Niereninsuffizienz und Hyperphosphatämie zugelassen ist. Neben Sevelamercarbonat stellen auch Kalzium-haltige Phosphatbinder				

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Wiesbaden 2018 unter www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
<p>(alleine oder in Kombination) geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.</p>				

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung ^a	Dosis/Patient/Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sucroferric Oxyhydroxide – Pulver zum Einnehmen ^b					
≥ 2 bis < 6 Jahre	125 mg - 500 mg	500 mg - 1.250 mg	4 - 10 x 125 mg	365	1.460 - 3.650 x 125 mg
≥ 6 bis < 9 Jahre	250 mg - 875 mg	750 mg - 2.500 mg	6 - 20 x 125 mg	365	2.190 - 7.300 x 125 mg
≥ 9 bis < 12 Jahre	250 mg - 1.000 mg	1.000 mg - 3.000 mg	8 - 24 x 125 mg	365	2.920 - 8.760 x 125 mg
Sucroferric Oxyhydroxide – Kautabletten					
≥ 6 bis < 9 Jahre	500 mg	1.000 mg - 2.500 mg	2 - 5 x 500 mg	365	730 - 1.825 x 500 mg
≥ 9 bis < 12 Jahre	500 mg - 1.000 mg	1.000 mg - 3.000 mg	2 - 6 x 500 mg	365	730 - 2.190 x 500 mg
≥ 12 bis < 18 Jahre	500 mg - 1.000 mg	1.500 mg - 3.000 mg	3 - 6 x 500 mg	365	1.095 - 2.190 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach Maßgabe des Arztes ^c					
Sevelamercarbonat (Patienten > 6 Jahre und mit einer KOF > 0.75 m ²)					
> 6 Jahre und KOF > 0,75 bis < 1,2 m ²	0,8 g - 1,6 g	2,4 g - 4,8 g	3 - 6 x 0,8 g	365	1.095 - 2.190 x 0,8 g
< 18 Jahre und KOF ≥ 1,2 m ²	1,6 g - 3,2 g	4,8 g - 9,6 g	6 - 12 x 0,8 g	365	2.190 - 4.380 x 0,8 g
^a Laut Fachinformation wird die Dosis pro Behandlungstag auf drei Gaben zu den Mahlzeiten aufgeteilt. Dabei können sich u.U. voneinander abweichende Dosierungen pro Anwendung ergeben, welche von der in der Spalte abgebildeten Spanne umfasst sind (z.B. ergibt die Einnahme von 125 mg – 250 mg – 125 mg eine Tagesdosis von 500 mg bzw. die von 875 mg – 875 mg – 750 mg eine Tagesdosis von 2.500 mg). ^b Sucroferric Oxyhydroxide 125 mg Pulver zum Einnehmen ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar. ^c Es werden nur Kosten für den Wirkstoff Sevelamercarbonat dargestellt, welcher für Patienten im Kindes- und Jugendalter (> 6 Jahre sowie mit einer KOF > 0.75 m ²) mit chronischer Niereninsuffizienz und Hyperphosphatämie zugelassen ist. Neben Sevelamercarbonat stellen auch Kalzium-haltige Phosphatbinder (alleine oder in Kombination) geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sucroferric Oxyhydroxide Pulver zum Einnehmen ^a	-	-	-	-	-
Sucroferric Oxyhydroxide 500 mg	90 KAT	184,76 €	1,77 €	9,62 €	173,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Sevelamercarbonat 800 mg	90 PSE	156,21 €	1,77 €	6,89 €	147,55 €
<u>Abkürzungen:</u> KAT = Kautabletten, PSE = Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.					
^a Sucroferric Oxyhydroxide 125 mg Pulver zum Einnehmen ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich.					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Juli 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 11. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide (D-635) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Dezember 2020 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 Oxyhydroxide (D-635) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 26. April 2021 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 25. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. April 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Mai 2021 19. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Juni 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Sucroferric Oxyhydroxide (D-635) (neues Anwendungsgebiet: Serumphosphat-spiegelkontrolle bei chron. Nierenerkrankung, 2 bis < 18 Jahre)

Vom 3. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 3. Juni 2021 (BAnz AT 23.07.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben von Sucroferric Oxyhydroxide (D-635) gemäß dem Beschluss vom 19. März 2015 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Sucroferric Oxyhydroxide (D-635)

Beschluss vom: 3. Juni 2021

In Kraft getreten am: 3. Juni 2021

BAnz AT 05.08.2021 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. November 2020):

Velphoro wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juni 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4 - 5 (definiert durch eine GFR < 30 ml/ min/ 1,73 m²) oder dialysepflichtiger CKD.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide (D-635) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4 - 5 (definiert durch eine GFR < 30 ml/ min/ 1,73 m²) oder dialysepflichtiger CKD.

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4 - 5 (definiert durch eine GFR < 30 ml/ min/ 1,73 m²) oder dialysepflichtiger CKD.

ca. 390 - 470 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 Oxyhydroxide (D-635)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velphoro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide (D-635) soll durch in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Nierenerkrankung erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4 - 5 (definiert durch eine GFR < 30 ml/ min/ 1,73 m²) oder dialysepflichtiger CKD.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sucroferric Oxyhydroxide Pulver zum Einnehmen ^a	Nicht bezifferbar
Sucroferric Oxyhydroxide Kautabletten ^b	1 406,22 € - 4 218,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes: - Sevelamercarbonat ^c	1 795,19 € - 7 180,77 €
^a Sucroferric Oxyhydroxide 125 mg Pulver zum Einnehmen ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich. ^b Ab einer täglichen Dosis von 1 000 mg oder mehr. ^c Es werden nur Kosten für den Wirkstoff Sevelamercarbonat dargestellt, welcher für Patienten im Kindes- und Jugendalter (> 6 Jahre sowie mit einer KOF > 0,75 m ²) mit chronischer Niereninsuffizienz und Hyperphosphatämie zugelassen ist. Neben Sevelamercarbonat stellen auch Kalzium-haltige Phosphatbinder (alleine oder in Kombination) geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juni 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Sucroferric Oxyhydroxide
(neues Anwendungsgebiet:
Serumphosphat Spiegelkontrolle bei chronischer Nierenerkrankung, 2 bis < 18 Jahre)**

Vom 3. Juni 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Juni 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 3. Juni 2021 (BAnz AT 23.07.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben von Sucroferric Oxyhydroxide gemäß dem Beschluss vom 19. März 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Sucroferric Oxyhydroxide

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 16. November 2020):

Velphoro wird zur Kontrolle des Serumphosphatpiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Juni 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine GFR < 30 ml/min/1,73 m²) oder dialysepflichtiger CKD.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine GFR < 30 ml/min/1,73 m²) oder dialysepflichtiger CKD.

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine GFR < 30 ml/min/1,73 m²) oder dialysepflichtiger CKD.
ca. 390 bis 470 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 Oxyhydroxide) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. April 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velphoro-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide soll durch in der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit chronischer Nierenerkrankung erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4 bis 5 (definiert durch eine GFR < 30 ml/min/1,73 m²) oder dialysepflichtiger CKD.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sucroferric Oxyhydroxide Pulver zum Einnehmen ^a	Nicht bezifferbar
Sucroferric Oxyhydroxide Kautabletten ^b	1 406,22 € – 4 218,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Therapie nach Maßgabe des Arztes: – Sevelamercarbonat ^c	1 795,19 € – 7 180,77 €

a Sucroferric Oxyhydroxide 125 mg Pulver zum Einnehmen ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich.

b Ab einer täglichen Dosis von 1 000 mg oder mehr.

c Es werden nur Kosten für den Wirkstoff Sevelamercarbonat dargestellt, welcher für Patienten im Kindes- und Jugendalter (> 6 Jahre sowie mit einer KOF > 0,75 m²) mit chronischer Niereninsuffizienz und Hyperphosphatämie zugelassen ist. Neben Sevelamercarbonat stellen auch Kalzium-haltige Phosphatbinder (alleine oder in Kombination) geeignete Komparatoren für die vorliegende Nutzenbewertung im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Diese Arzneimittel sind jedoch im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb für diese Arzneimittel keine Kosten dargestellt werden.

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Juni 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 3. Juni 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Dezember 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2021 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide (Neues Anwendungsgebiet: Serumphosphatspiegelkontrolle bei chron. Nierenerkrankung, ≥ 2 bis 18 Jahre)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.04.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Neues Anwendungsgebiet: Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-15-D-635)

Modul 1

(pdf 342.83 kB)

Modul 2

(pdf 291.49 kB)

Modul 3

(pdf 646.40 kB)

Modul 4

(pdf 4.62 MB)

Unterlage nach 5. Kapitel

(pdf 214.25 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide (Neues Anwendungsgebiet: Serumphosphatspiegel)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 753.40 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)

Velphoro wird zur Kontrolle des Serumphosphatpiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4–5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.

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 Kalziummimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73m²) oder mit dialysepflichtiger CKD, bei denen eine Kontrolle des Serumphosphatpiegels angezeigt ist:

- eine Therapie nach Maßgabe des Arztes

Hinweise:

Kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) und Sevelamercarbonat werden in Leitlinien zur Senkung des Phosphatpiegels bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Nierenerkrankung empfohlen.

Kalziumhaltige Phosphatbinder sind in der vorliegenden Indikation nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Sevelamercarbonat ist zugelassen zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz ab 6 Jahren und mit einer Körperoberfläche von > 0,75 m². Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden: Kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat.

Stand der Information: November 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 617.97 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.04.2021
 - Mündliche Anhörung: 26.04.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.04.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(doc 155,50 kB)

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 Ärztesellschaften 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 **06.04.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sucroferric Oxyhydroxide - 2020-12-15-D-635*). 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 26.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.04.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.10.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/634/>

15.03.2021 - Seite 3 von 4

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26.04.2021 um 16:07 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide (D-635)**

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH	01.04.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	06.04.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH						
Barck, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Brünger, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hardt, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kohls, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	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 Nephrologica Deutschland GmbH

Datum	01.04.2021
Stellungnahme zu	Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)
Stellungnahme von	<i>Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand dieser Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) für das neue Anwendungsgebiet der Serumphosphatkontrolle bei Kindern ≥ 2 bis 18 Jahre gemäß § 35a SGBV durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2021 auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlicht.</p> <p>Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung für Sucroferric Oxyhydroxide zusammenfassend zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen nicht belegt werden kann.</p> <p>Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stimmt in vielen Punkten der Bewertung des IQWiG zu, kommt allerdings in einzelnen Punkten der Bewertung zu einer anderen Schlussfolgerung und ist der Ansicht, dass die Therapieoption für die Patientinnen und Patienten einen relevanten, nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bietet. Auch wenn mit Hilfe der vorgelegten Studie PA-CL-PED-01 aus Sicht des IQWiG kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann, ist die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH der Überzeugung, dass mit Hilfe der neuen Indikation von Sucroferric Oxyhydroxide der Bedarf nach einer zugelassenen, evidenzbasierten Therapie der Hyperphosphatämie bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4-5 oder mit dialysepflichtiger CKD gedeckt adressiert wird. Im Folgenden wird zu spezifischen Aspekten der IQWiG Nutzenbewertung Stellung genommen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

<p>Gliederung der Stellungnahme</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zusammenfassung der Stellungnahme 2) Behandlungsdauer in der Studie PA-CL-PED-01 3) Patientenrelevante Endpunkte 4) Berechnung der Zielpopulation 5) Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 	
<p>1. Zusammenfassung der Stellungnahme</p> <p>Seit 2014 steht mit Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) ein kalziumfreier Phosphatbinder für erwachsene dialysepflichtige CKD-Patientinnen und -Patienten mit Hyperphosphatämie zur Verfügung. Seit der Markteinführung hat sich Sucroferric Oxyhydroxide als sichere und wirksame Therapieoption mit starker Phosphatbindungskapazität in der Versorgung etabliert. So wurden seit Einführung weltweit Erfahrungen in der täglichen Praxis in mehr als 380.000 Patientenjahren gesammelt (Stand: Nov 2020, Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH data on file).</p> <p>Obwohl eine Vielzahl an kalziumhaltigen und kalziumfreien Phosphatbindern im Versorgungsalltag der Erwachsenen zur Verfügung steht, ist die Forschung und Evidenzlage, insbesondere bei der Therapie von Kindern mit Hyperphosphatämie beschränkt. Bisher stand Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 2 bis 6 Jahren keine zugelassene und evidenzbasierte Therapieoption zur Verfügung. Mit der nun erfolgten Zulassungserweiterung für die Behandlung von Hyperphosphatämie bei Kindern ab 2 Jahren mit CKD im Stadium 4-5 oder dialysepflichtiger CKD steht nun mit Sucroferric Oxyhydroxide erstmals für nahezu die gesamte</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

pädiatrische Population ein zugelassener, kalziumfreier Phosphatbinder zur Verfügung. Ebenso erhalten die Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 6 bis 18 Jahren, deren Behandlungsspektrum auf einen einzelnen zugelassenen Wirkstoff beschränkt war, eine weitere, wirksame und sichere Therapieoption zur Behandlung der Hyperphosphatämie.

Studiendesign

Das Studiendesign der vorgelegten Studie PA-CL-PED-01 ist durchaus für die Nutzenbewertung relevant – zu diesem Schluss kommt auch das IQWiG – allerdings kann aufgrund der systematisch verkürzten Beobachtungszeiten für alle Endpunkte keine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden. Dies ergibt sich aus der hohen Anzahl an Therapieabbrüchen in der Studie. Es ist an dieser Stelle jedoch wichtig zu differenzieren, warum es in der Studie zu hohen Abbruchraten kam. Neben dem Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UEs), kam es insbesondere in Phase 2 aufgrund von Nierentransplantationen, die eine weitere Phosphatbindertherapie überflüssig machten, zum Studienabbruch. Diese Thematik besteht aufgrund des Patientenkollektives, welches als primäres Therapieziel der Grunderkrankung eine Nierentransplantation aufweist. Es ist anzumerken, dass die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen im Sucroferric Oxyhydroxide-Arm deutlich niedriger war als im Kalziumacetat-Arm. Darüber hinaus unterschieden sich die Gründe für den Abbruch zwischen den beiden Studienarmen deutlich: Anders als unter Sucroferric Oxyhydroxide kam es im Kalziumacetat-Arm insbesondere aufgrund von Hyperkalzämien und Hyperphosphatämien zum Studienabbruch, was für die Verträglichkeit und Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide als kalziumfreier Phosphatbinder bei Kindern und Jugendlichen spricht.

Patientenrelevante Endpunkte

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Zulassungserweiterungs-begründende Studie PA-CL-PED-01 vor. Diese ist eine multizentrische, offene randomisierte Studie zum Vergleich von Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumacetat zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD.

Die Studiendaten sind für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch aus mehreren Gründen nicht verwertbar.

In der Studie PA-CL-PED-01 kam es zu einer hohen und zwischen Interventions- und Vergleichsarm unterschiedlichen Rate an frühen Therapieabbrüchen, so dass insgesamt deutlich weniger als 50 % der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen über den bei chronischen Erkrankungen erforderlichen Zeitraum von mindestens 24 Wochen behandelt und ausgewertet werden konnten. Gründe für die hohe Rate an Therapieabbrüchen waren insbesondere das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Zudem wurden in der vorgelegten Studie keine patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität oder Lebensqualität erhoben.

Des Weiteren wird aufgrund des Single-Komparator-Designs mit Kalziumacetat die Zielpopulation des neuen Anwendungsgebiets nicht vollständig abgebildet.

In der Gesamtschau kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Aufgrund der vorliegenden Daten sind Aussagen zum Zusatznutzen nur gegenüber Kalziumacetat möglich.

Laut IQWiG wurden in der Studie PA-CL-PED-01 keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Symptomatik oder zu patientenrelevanten Endpunkten, sondern lediglich Laborparameter und Nebenwirkungen erhoben. Aufgrund der wichtigen Rolle der Hyperphosphatämie in der Pathophysiologie zahlreicher CKD-Komplikationen, wie z. B. der Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei CKD und der erhöhten Mortalität und Morbidität, die mit der Hyperphosphatämie assoziiert sind, lässt sich für die dauerhafte Senkung und Kontrolle des Serumphosphatspiegels ein patientenrelevanter Endpunkt ableiten. Aufgrund des komplexen Zusammenspiels von Phosphat und Kalzium bei der Entstehung von ektopen Kalzifizierungen wird die anhaltende Hyperkalzämie ebenfalls als patientenrelevant erachtet. Die Vermeidung erhöhter Serumkalziumwerte wird zudem in den Leitlinien empfohlen, um die schwerwiegenden Langzeitkomplikationen wie Gefäß- und Weichteilkalzifizierungen und damit einhergehenden Herz-Kreislaufkrankungen und letztlich eine erhöhte Mortalität zu vermeiden.

Epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz

Epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz der jeweiligen CKD-Stadien sowie dialysepflichtiger Patientinnen und Patienten liegen für die pädiatrische Population nur in sehr begrenztem Umfang und begrenzter Qualität vor. Für die Charakterisierung der Zielpopulation wurden näherungsweise Angaben zur Prävalenz der CKD herangezogen, da Literaturangaben bzgl. Prävalenz der Hyperphosphatämie nicht verfügbar sind. Die dargestellte Patientenpopulation stellt womöglich eine leichte Überschätzung dar, da eine Hyperphosphatämie in fortgeschrittenen Stadien der CKD zwar häufig, aber nicht regelhaft auftritt. Die Anmerkungen des IQWiG bzgl. der fehlenden Daten und methodischen Schwächen bei der Definition der pädiatrischen Zielpopulation mit einer CKD im

Zudem wurden in der vorgelegten Studie lediglich Endpunkte zu Laborwerten und Nebenwirkungen erhoben, jedoch keine Daten zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten. Dies lässt keine Aussage über einen potentiellen Zusatznutzen von SuCroferric Oxyhydroxide im Vergleich mit Kalziumazetat in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit CKD und Hyperphosphatämie zu.

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Angaben aufgrund fehlender Daten und methodischer Limitationen mit Unsicherheiten behaftet.

So ist beispielsweise unklar, wie die Spannen zur Inzidenz und Prävalenz der CKD ermittelt wurden, auf welche Altersgruppe(n) sie sich beziehen und inwieweit sie aktuell und für Deutschland abweichen. Zudem beziehen sich die ermittelten Angaben ausschließlich auf Kinder und Jugendliche mit CKD-Stadium 4 bis 5. Von der Zielpopulation umfasst sind jedoch auch Kinder

Stadium 4-5 oder Dialyse sind nachvollziehbar, stellen jedoch die bestverfügbare Informationsquelle zum derzeitigen Stand dar.

Kosten der Therapie

Das IQWiG hat angemerkt, dass die untere Grenze der angenommenen Verbräuche unterschätzt wurde, da es auch zu einer Dosisreduktion unterhalb der Startdosis kommen kann. Der Punkt wird anerkannt und entsprechend eine Neukalkulation der unteren Verbrauchsgrenze vorgenommen, um die Möglichkeit der Reduzierung der Dosis im Behandlungsalltag miteinzubeziehen.

2. Behandlungsdauer in der Studie PA-CL-PED-01

Das IQWiG stellt in seiner Bewertung fest, dass die Daten der Studie PA-CL-PED-01 aufgrund der deutlich systematisch verkürzten Beobachtungsdauern nicht verwertbar sind. Für die Patientinnen und Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen haben, wurde die Nachbeobachtung per Studienplanung abgebrochen. Dadurch sind die Beobachtungszeiten für alle Endpunkte systematisch verkürzt. Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass eine Aussage zum Zusatznutzen von Sucoferric Oxyhydroxide nach einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen damit nicht möglich sei.

Das IQWiG führt aus, dass im Interventionsarm ungefähr 40 % und im Kontrollarm mit 11 % nochmals deutlich weniger Patientinnen und Patienten die Studienmedikation bis zum Ende der Phase 2 einnahmen. Der frühe Abbruch der Einnahme der Studienmedikation spiegelt sich in der stark verkürzten mittleren und medianen Behandlungsdauer wieder: die mittlere Behandlungsdauer (Standardabweichung [SD]) betrug im Interventionsarm 18,1 (12,0) Wochen und 10,6 (10,5) Wochen im Kontrollarm, die mediane Behandlungsdauer 18,3 vs. 7,0 Wochen. Daraus folgt, dass im Interventionsarm weniger als 50 % der

und Jugendliche mit dialyse-pflichtiger CKD unabhängig vom CKD-Stadium, bei denen eine Kontrolle des Serumphosphatspiegels indiziert ist.

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.

Patientinnen und Patienten und im Kontrollarm vermutlich sogar weniger als 25 % der Patientinnen und Patienten 24 Wochen durchlaufen haben. Da die Daten aufgrund der Studienplanung lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 14 Tage) erhoben wurden, sind Beobachtungszeiten für alle Endpunkte systematisch verkürzt, so die Schlussfolgerung des IQWiG.

Stellungnahme Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH:

Erforderliche Beobachtungsdauer von 24 Wochen aufgrund von Abbrüchen der Studienmedikation eingeschränkt

Die Studie PA-CL-PED-01 war mit einer 10-wöchigen Titrationsphase (aus der die Patientinnen und Patienten mit über 4 Wochen stabilen Serumphosphatwerten im Zielbereich direkt in die Erhaltungsphase übergehen konnten) und einer anschließend 24-wöchigen Erhaltungsphase auf eine Gesamtstudienlänge von 28-34 Wochen angelegt [1], was den Anforderungen an eine Mindeststudienlänge bei chronischen Erkrankungen von 24 Wochen entspricht. Damit ist die Studie aufgrund ihres Designs generell zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat geeignet – zu diesem Schluss kommt auch das IQWiG. Die Ergebnisse konnten aber nicht für einen größeren Anteil an Patientinnen und Patienten über eine Beobachtungszeit von 24 Wochen dargestellt werden. Dies ist auf die mitunter unvermeidbar hohe Anzahl an Therapieabbrüchen zurückzuführen.

In der vorgelegten Studie mit pädiatrischen, zum Großteil dialysepflichtigen CKD-Patientinnen und -Patienten im Stadium 4-5 führte neben unerwünschten Ereignissen hauptsächlich eine Nierentransplantation, die eine Phosphatbindertherapie überflüssig macht, zum Studienabbruch. Insgesamt 11 (16,7%) Patientinnen und Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und 4 (21,1%) in der Kalziumacetat-Gruppe haben die Studie wegen

Für die Auswertung nach dem im Studienprotokoll vorgesehenen Behandlungszeitraum standen Daten von lediglich 39 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide und 10 % der mit Kalziumacetat behandelten Kinder und Jugendlichen zur Verfügung. Anhand der Angaben zur Abbruchquote in beiden Armen und Phasen (Titration und Erhaltung) kann abgeschätzt werden, dass im Interventionsarm weniger als die Hälfte und im Vergleichsarm weniger als ein Viertel der randomisierten Teilnehmer über die bei chronischen Erkrankungen erforderliche Dauer von mindestens 24 Wochen behandelt wurde. Sicher ist, dass die Behandlungsdauer im Kontrollarm bei 50 % der Patienten höchstens 7 Wochen betrug.

Als häufigste Ursache eines vorzeitigen Abbruchs der Behandlung mit der Studienmedikation wurden unerwünschte Ereignisse genannt, welche bei 12 Kindern und Jugendlichen im Interventionsarm (\cong 18 %) und 6 Kindern und Jugendlichen im Vergleichsarm (\cong 32 %) auftraten. Des Weiteren führten mangelnde Adhärenz oder Widerruf des Einverständnisses zum Abbruch bei 16 Kindern und Jugendlichen im Interventionsarm (\cong 24 %) und 6 Kindern und Jugendlichen im Vergleichsarm (\cong 32 %). Da im Studienprotokoll nur eine abschließende Datenerhebung im Abstand von 2 Wochen nach Therapieabbruch vorgesehen war, stehen keine Informationen zum zeitlichen Verlauf über mindestens 24 Wochen zur Verfügung. Darüber hinaus erfolgte bei 11 Kindern und Jugendlichen im Interventionsarm (\cong 17 %) und 4 Kindern und Jugendlichen im Vergleichsarm (\cong 21 %) eine Nierentransplantation als definitive Therapie der Grunderkrankung, für

Nierentransplantation vorzeitig abgebrochen. Eine Nierentransplantation ist die bevorzugte Behandlung für fortgeschrittene CKD und insbesondere terminale Niereninsuffizienz (end-stage renal disease, ESRD) in der pädiatrischen Population [2]. Die Dialyse inklusive erforderlicher Begleitmedikation wie Phosphatbindertherapie dient in den meisten Fällen lediglich zur Überbrückung des Zeitraums bis zur Transplantation oder wird bei Patientinnen und Patienten, die sich nicht für eine Nierentransplantation eignen, eingesetzt. Dies erklärt den hohen Studienabbruch insbesondere in der Phase 2 aufgrund von Nierentransplantation, die eine weitere begleitende Phosphatbindertherapie erfreulicherweise nicht mehr erforderlich macht.

Die Anteile der Patientinnen und Patienten, die Studienteilnahme abbrechen, unterscheiden sich stark zwischen den beiden Behandlungsarmen

Das IQWiG hält fest, dass sich die Anteile der Patientinnen und Patienten, die ihre Studienteilnahme abbrechen, stark zwischen den beiden Behandlungsarmen unterscheiden.

Insgesamt brachen bis zum Ende der Phase 2 18,2 % der Patientinnen und Patienten in der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe und 31,6 % in der Kalziumacetat-Gruppe die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Dies spiegelt für die Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe die Daten und Erfahrungen aus den Studien zu Sucroferric Oxyhydroxide mit erwachsenen dialysepflichtigen CKD-Patientinnen und -Patienten wider [3, 4]. In der Sucroferric Oxyhydroxide-Gruppe kam es insbesondere aufgrund von gastrointestinaler UEs (12,1% insgesamt) mit Diarrhoe als häufigstem zum Abbruch führenden UE (9,1%) zum vorzeitigen Studienende. Im Kalziumacetat-Vergleichsarm führten Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (21,1% der Patientinnen und Patienten), insbesondere Hyperkalzämie (15,8% der Patientinnen und

diese Gruppe war keine Indikation zur Phosphatbinder-Behandlung mehr gegeben und eine weitere Beobachtung nach der Transplantation nicht sinnvoll.

Patienten) und Hyperphosphatämie (10,5% der Patientinnen und Patienten) zum Abbruch der Studienmedikation. Insgesamt kam es im Kalziumacetat-Arm häufiger zu Studienabbrüchen aufgrund von UEs als unter Sucroferric Oxyhydroxide, was insgesamt für eine besser Verträglichkeit und Sicherheit von Sucroferric Oxyhydroxide spricht. In diesem Kontext sei erwähnt, dass sich Sucroferric Oxyhydroxide seit 2014 als sichere und wirksame Therapie im Management des Phosphathaushalts bei dialysepflichtigen erwachsenen CKD-Patientinnen und -Patienten etabliert hat und den Vorteil einer kalziumfreien Phosphatkontrolle bietet.

3. Patientenrelevante Endpunkte

Laut IQWiG wurden in der Studie PA-CL-PED-01 lediglich Endpunkte zu Laborwerten und den Nebenwirkungen erhoben, wobei der Endpunkt Gesamtmortalität über UEs mit Todesfolge operationalisiert wurde. Damit liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zur Symptomatik vor. Darüber hinaus liegen keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, die einen Vergleich zulassen, inwieweit die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu Kalziumacetat Folgekomplikationen der Hyperphosphatämie bei CKD verhindert. Mögliche patientenrelevante Endpunkte wären nach Auffassung des IQWiG beispielsweise Endpunkte zur Erfassung der renalen Osteopathie (z. B. Knochen- und Muskelschmerzen, Deformation der Knochen und Gelenkschäden), Entwicklungsstörungen und kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. als Folge einer Hyperkalzämie).

Stellungnahme Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH:

Aufgrund der zentralen Funktion des Phosphatspiegels im Mineral- und Knochenstoffwechsel, stellt die dauerhafte Senkung und

Zudem wurden in der vorgelegten Studie lediglich Endpunkte zu Laborwerten und Nebenwirkungen erhoben, jedoch keine Daten zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten. Dies lässt keine Aussage über einen potentiellen Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich mit Kalziumacetat in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit CKD und Hyperphosphatämie zu.

Kontrolle des Serumphosphatspiegels einen patientenrelevanten Endpunkt bei Kindern und Jugendlichen mit CKD im Stadium 4-5 oder mit dialysepflichtiger CKD dar.

Erhöhte Serumphosphatspiegel spielen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der wichtigsten CKD-Komplikationen, wie z. B. der Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei CKD (CKD-Mineral and bone disorder, CKD-MBD), sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) und Herz-Kreislauf-Erkrankungen [5-8]. Komplikationen, die für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe am relevantesten sind, betreffen Knochenerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Wachstumsversagen [9-11]. Zudem scheint die Hyperphosphatämie die Progression der CKD in Richtung terminale Niereninsuffizienz zu begünstigen [12]. Darüber hinaus stellt ein hoher Serumphosphatspiegel einen Risikofaktor für Mortalität, Morbidität und Krankenhausaufenthalte bei Patientinnen und Patienten mit CKD im Stadium 5 dar [13, 14].

Die internationalen Leitlinien empfehlen die Serumphosphatspiegel bei Kindern mit CKD, insbesondere dialysepflichtiger CKD, im altersgerechten Normbereich zu halten [6, 15-17], um die diversen schwerwiegenden Effekte auf PHT-Sekretion, Proliferation der Nebenschilddrüse, Knochenmetabolismus und Weichteil- und Gefäßverkalkung zu reduzieren [15, 18]. Bei jungen Erwachsenen, die im Kindesalter eine CKD entwickelten, besteht eine hohe Inzidenz von Koronararterienverkalkung, die mit einem erhöhten Kalzium-Phosphat-Produkt assoziiert war [9, 13]. Es ist daher, den internationalen Leitlinien folgend, unbedingt erforderlich, eine Hyperphosphatämie zu verhindern und die Serumphosphatwerte im Normalbereich zu halten bzw. zu senken [6, 15, 16, 18]. Somit lässt sich aus der Reduktion und Kontrolle des Serumphosphatspiegels im Hinblick auf die Langzeitfolgen ein patientenrelevanter Endpunkt ableiten.

Anhaltende Hyperkalzämie ist ein patientenrelevanter Endpunkt

Hohe Serumphosphat- und -kalziumwerte wirken synergistisch bei der Entstehung von ektopen Kalzifizierungen, insbesondere durch die Bildung von Hydroxylapatit-Nanokristallen [19]. Eine anhaltende Hyperkalzämie, die durch eine vermehrte Resorption von Kalzium im Gastrointestinaltrakt durch die Gabe von kalziumhaltigen Phosphatbindern gefördert werden kann, erhöht zudem das Kalzium-Phosphat-Produkt im Blut und treibt die Kalzifizierung von Weichteilen und Gefäßen weiter voran. Insbesondere bei Kindern mit dialysepflichtiger CKD kann eine anhaltende Hyperkalzämie die Versteifung der Arterien durch Kalzifizierung der Gefäße im Zusammenspiel mit einem erhöhten Serumphosphatspiegel beschleunigen [20, 21]. Diese Veränderungen sind kaum reversibel, so dass junge Erwachsene, die in ihrer Kindheit an einer ESRD erkrankten und erfolgreich transplantiert wurden, trotzdem eine hohe Prävalenz für Arterienverkalkung aufwiesen, die u. a. mit einer Kalzium-Phosphatüberladung assoziiert wurde [9]. Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen mit 18,3 bis 25,0% der Todesfälle pädiatrischer CKD-Patientinnen und -Patienten unter renaler Ersatztherapie die Haupttodesursache dar [22, 23]. Eine frühe Kontrolle des Serumphosphatspiegels und eine Vermeidung von Hyperkalzämie sind deshalb von besonderer Relevanz bei pädiatrischen CKD-Patientinnen und -Patienten. Dementsprechend galt das Vorliegen einer Hyperkalzämie als unerwünschtes Ereignis welches zum Ausschluss aus der Studie PA-CL-PED-01 führte.

Die Vermeidung einer anhaltenden Hyperkalzämie wird auch in den internationalen Leitlinien empfohlen [6, 15, 16, 18]. Dementsprechend kam es zu einer hohen Abbruchrate der Studienmedikation aufgrund von Hyperkalzämie in der Kalziumacetat-Gruppe. Dies zeigt die Relevanz der Hyperkalzämie bei pädiatrischen CKD-Patientinnen und -Patienten im Stadium 4-5 oder mit dialysepflichtiger CKD und diese im Hinblick auf die langfristigen Folgen zu vermeiden. Dementsprechend sieht die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH die

anhaltende Hyperkalzämie bei Kindern und Jugendlichen ab 2 bis 18 Jahre mit einer Hyperphosphatämie im CKD im Stadium 4-5 oder mit dialysepflichtiger CKD als patientenrelevanten Endpunkt an.

4. Berechnung der Zielpopulation

Das IQWiG stellt fest, dass die Charakterisierung der Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar ist, jedoch aufgrund fehlender Daten und methodischer Einschränkungen mit Unsicherheiten behaftet ist. Es wird festgestellt, dass die Angaben der herangezogenen Literatur mit Ungenauigkeiten behaftet sind, die sich auf die definierte Zielpopulation übertragen. Dabei wird insbesondere auf die Unklarheit bzgl. der Ermittlung der Spannen zur Inzidenz und Prävalenz der CKD und auf welche Altersgruppe(n) sich diese beziehen, eingegangen. Des Weiteren weist das IQWiG darauf hin, dass auch Kinder und Jugendliche mit dialysepflichtiger CKD unabhängig vom CKD-Stadium, bei denen eine Kontrolle des Serumphosphatspiegels indiziert ist, im Indikationsgebiet von SuCroferric Oxyhydroxide enthalten sind.

Stellungnahme Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH:

Mit der Indikationserweiterung von SuCroferric Oxyhydroxide wird der Wirkstoff zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD im Stadium 4-5 oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt. Epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz der jeweiligen CKD-Stadien sowie dialysepflichtiger Patientinnen und Patienten liegen für die pädiatrische Population nur in sehr begrenztem Umfang und Qualität vor. Für die Charakterisierung der Zielpopulation wurden näherungsweise Angaben zur Prävalenz der CKD herangezogen, da Literaturangaben bzgl. Prävalenz der Hyperphosphatämie nicht

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zu den Patientenzahlen zugrunde. Insgesamt sind die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Angaben aufgrund fehlender Daten und methodischer Limitationen mit Unsicherheiten behaftet.

So ist beispielsweise unklar, wie die Spannen zur Inzidenz und Prävalenz der CKD ermittelt wurden, auf welche Altersgruppe(n) sie sich beziehen und inwieweit sie aktuell und für Deutschland abweichen. Zudem beziehen sich die ermittelten Angaben ausschließlich auf Kinder und Jugendliche mit CKD-

<p>verfügbar sind. Die Einschränkungen hinsichtlich der verwendeten Quellen, sowie Methodik wurden bereits im Dossier dargestellt und erläutert.</p> <p>Die Anmerkungen des IQWiG bzgl. der fehlenden Daten und methodischen Schwächen bei der Definition der pädiatrischen Zielpopulation mit einer CKD im Stadium 4-5 oder Dialyse sind nachvollziehbar. Für eine Schätzung der Prävalenz der CKD wurden näherungsweise die Angaben der Publikation von Harambat [24] herangezogen. In dieser Publikation werden keine spezifischen Prävalenzangaben für Deutschland gemacht, daher werden näherungsweise übergreifende Werte von 55-60 pmarp (per million age related population) als konservative Schätzung der Prävalenz, für eine Bestimmung der CKD 3-5 bei Kindern bis 19 Jahren, herangezogen. Um eine konsistente Ableitung der Patientenpopulation vorzunehmen, wurden auch in der darauffolgenden Eingrenzung auf die CKD Stadien 4 und 5 auf übergreifende Angaben zurückgegriffen. Länderspezifische Angaben, wie beispielsweise die Angaben des belgischen Registers hinsichtlich der Prävalenz von CKD 4 und 5 wurden hier nicht berücksichtigt, um in der Ableitung der Patientenpopulation eine konsistente Methode anzuwenden. Die angegebene Prävalenzspanne der Zielpopulation in der GKV mit 391-466 Patientinnen und Patienten mit einer Hyperphosphatämie im CKD-Stadium 4-5 oder unter Dialyse ist damit mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Wie bereits dargestellt werden die Angaben zur pädiatrischen CKD-Population als Surrogat für die Prävalenz der Hyperphosphatämie genutzt, da zu dieser die Datengrundlage äußerst limitiert ist. Dies erscheint valide, da es bei einer abnehmenden Nierenfunktion zu einer zunehmenden Störung der Kalzium-Phosphathomöostase kommt und eine Hyperphosphatämie, insbesondere in den späteren Stadien der CKD, gehäuft auftritt [15]. Auch wenn die Limitationen in der Literatur die Verwendung von Angaben zur CKD als Surrogat für</p>	<p>Stadium 4 bis 5. Von der Zielpopulation umfasst sind jedoch auch Kinder und Jugendliche mit dialyse-pflichtiger CKD unabhängig vom CKD-Stadium, bei denen eine Kontrolle des Serumphosphatspiegels indiziert ist.</p>
---	--

die Prävalenz der Hyperphosphatämie erforderte, können wir nicht annehmen, dass diese genauso oft auftritt wie die Grunderkrankung. Die im Dossier dargestellte Inzidenz und Prävalenz der Hyperphosphatämie stellt daher tendenziell eine Überschätzung dar.

Kinder und Jugendliche mit Dialysepflicht ohne chronische Nierenerkrankung

Des Weiteren weist das IQWiG darauf hin, dass auch Kinder und Jugendliche mit dialysepflichtiger CKD unabhängig vom CKD-Stadium, bei denen eine Kontrolle des Serumphosphatspiegels indiziert ist, im Indikationsgebiet von Sucroferric Oxyhydroxide enthalten sind.

Die Nierenersatztherapie wird regelhaft erst bei einer Nierenerkrankung im Endstadium bei einem Nierenfunktionsverlust und damit einhergehendem Verlust der Filtrationsrate initiiert. Spätestens mit Erreichen des CKD-Stadiums 5 ist bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten eine renale Ersatztherapie in Form einer Dialyse oder Nierentransplantation angezeigt [2]. Dies entspricht regelhaft dem CKD Stadium 5, definiert durch eine terminale Niereninsuffizienz mit einer GFR von unter 15 ml/min/1,73m² KOF [6]. Kommt es bei Patientinnen und Patienten in früheren Stadien der CKD, oder ohne eine diagnostizierte CKD zum akuten Verlust der Nierenfunktion, kann ebenfalls eine Nierenersatztherapie indiziert sein. Der akute Verlust der Nierenfunktion und damit einhergehenden Dialyse können mitunter andere Ursachen haben, beispielsweise durch Arzneimittel induziert sein [25]. Im Vergleich zum teils längerfristigen, zunehmenden Verlust der Nierenfunktion und damit einhergehender zunehmender Störung der Kalzium-Phosphathomöostase bei CKD, ist bei Patientinnen und Patienten mit akuter Nierenschädigung nicht unmittelbar mit einer Therapie der Hyperphosphatämie durch Phosphatbinder zu rechnen. Daher ist regelhaft damit zu rechnen, dass die im Dossier beschriebene Patientenpopulation die in der Versorgungsrealität zu erwartende Zielpopulation abbildet.

5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Das IQWiG legt dar, dass die untere Grenze des Verbrauches in der angegebenen Spanne überschätzt wurde und damit auch die untere Grenze der Jahrestherapiekosten als zu hoch angegeben wurde. Argumentiert wird, dass es auch zu einer Dosisverringering unterhalb der Startdosis kommen kann, welche die angegebene untere Spanne im eingereichten Dossier nicht widerspiegelt.

Stellungnahme Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH:

Die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH stimmt dem Punkt zu, dass eine Dosisreduktion unterhalb der Startdosis im Behandlungsalltag und fachinformationskonform möglich ist. Es werden dementsprechend neue untere Grenzen der Verbrauchs- und dementsprechend Arzneimittelkosten pro Altersklasse dargestellt (Tabelle 1). Die untere Grenze der Spanne wurde so gewählt, dass pro Altersklasse die maximale Dosisreduktion dargestellt wird, die nach den Titrationseinheiten laut Fachinformation möglich ist. In der Altersklasse $\geq 2-6$ bzw. $\geq 6-9$ Jahren liegt die kleinste mögliche Dosierung bei 125 mg, in der Altersklasse $\geq 9-12$ Jahren bei 250 mg und in der Altersklasse $\geq 12-18$ Jahre bei 500 mg Sucroferric Oxyhydroxide pro Tag. Die auf dieser Basis neu berechneten Therapiekosten sind in nachfolgender Tabelle neu dargestellt.

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.

Tabelle 1 Spanne Verbrauch und Arzneimittelkosten pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro Für Packungsgröße mit 90 Kautabletten à 500 mg Eisen ^c
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sucroferri Oxyhydroxid e ^a	Kinder mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine GFR <30 ml/min / 1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD: ≥2 bis <6 Jahre	365	Spanne ^b : 125 mg - 1.250 mg (0,25 - 2,5 Kautabletten ^a)	Spanne ^b : 45.625 mg - 456.250 mg (91,25 - 912,5 Kautabletten ^a)	Niedrigster Verbrauch: 175,78 Höchster Verbrauch: 1.757,78
	Kinder mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine GFR <30 ml/min / 1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD: ≥6 bis <9 Jahre	365	Spanne ^b : 125 mg - 2.500 mg (0,25 - 5 Kautabletten ^a)	Spanne ^b : 45.625 mg - 912.500 mg (91,25 - 1825 Kautabletten ^a)	Niedrigster Verbrauch: 175,78 Höchster Verbrauch: 3.515,56
	Kinder mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine GFR <30 ml/min / 1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD: ≥9 bis <12 Jahre	365	Spanne ^b : 250 mg - 3.000 mg (0,5 - 6 Kautabletten ^a)	Spanne ^b : 91.250 mg - 1.095.000 mg (182,5 - 2190 Kautabletten ^a)	Niedrigster Verbrauch: 351,56 Höchster Verbrauch: 4.218,67
	Kinder und Jugendliche mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine GFR <30 ml/min / 1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD: ≥12 bis <18 Jahre	365	Spanne ^b : 500 mg - 3.000 mg (1 - 6 Kautabletten ^a)	Spanne ^b : 182.500 mg - 1.095.000 mg (730 - 2.190 Kautabletten ^a)	Niedrigster Verbrauch: 703,11 Höchster Verbrauch: 4.218,67

Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>CKD, chronische Nierenerkrankung; GFR, glomeruläre Filtrationsrate.</p> <p>a: Die Sachets als alternative Dosierung zu den Kautabletten sind zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht verfügbar. Zur Vergleichbarkeit der Angaben wird in allen Altersklassen der Verbrauch in Kautabletten als theoretische Rechengröße dargestellt.</p> <p>b: Darstellung der Spanne entsprechend der Fachinformation, die untere Grenze entspricht den minimal möglichen Dosierung pro Altersklasse, sowie der empfohlenen Maximaldosis als Obergrenze [26, 27].</p> <p>c: Die Berechnungen der Kosten abzgl. Gesetzlicher Rabatte erfolgte anhand der in der Lauer-Taxe (Stand: 01.04.2021) gelisteten Preise mit dem Mehrwertsteuersatz von 19,0%.: Die Jahrestherapiekosten wurden für die jeweilige Packungsgröße mit 90 Tabletten á 500 mg über den Jahresverbrauch bei täglicher Einnahme entsprechend der Fachinformation berechnet (Fachinformation Velphoro).</p>	

Literaturverzeichnis

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, *Clinical Study Report An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia*. 2019.
2. Roach, J.P., M.E. Bock, and J. Goebel, *Pediatric kidney transplantation*. Seminars in Pediatric Surgery, 2017. **26**(4): p. 233-240.
3. Floege, J., et al., *Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients*. Nephrol Dial Transplant, 2015. **30**(6): p. 1037-46.
4. Floege, J., et al., *A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients*. Kidney Int, 2014. **86**(3): p. 638-47.
5. Block, G.A., *Control of serum phosphorus: implications for coronary artery calcification and calcific uremic arteriopathy (calciophylaxis)*. Curr Opin Nephrol Hypertens. , 2001. **10**(6): p. 741-7.
6. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), *KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. Kidney International Supplements, 2017. **7**(1): p. 1-59.
7. Hruska, K.A., et al., *Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD)*. Pediatr. Nephrol, 2010. **25**(4): p. 769-778.
8. Tonelli, M., N. Pannu, and B. Manns, *Oral phosphate binders in patients with kidney failure*. N. Engl. J. Med, 2010. **362**(14): p. 1312-1324.
9. Oh, J., *Advanced Coronary and Carotid Arteriopathy in Young Adults With Childhood-Onset Chronic Renal Failure*. Circulation, 2002. **106**(1): p. 100-105.
10. Rashid, R., et al., *Growth and body composition in children with chronic kidney disease*. Br J Nutr, 2007. **97**(2): p. 232-8.
11. Rees, L., *The demise of calcium-based phosphate binders-is this appropriate for children?* Pediatr Nephrol, 2015. **30**(12): p. 2061-71.
12. Staples, A.O., et al., *Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(12): p. 2172-9.
13. Goodman, W.G., et al., *Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis*. N Engl J Med, 2000. **342**(20): p. 1478-83.
14. Saran, R., et al., *Nonadherence in hemodialysis: associations with mortality, hospitalization, and practice patterns in the DOPPS*. Kidney Int, 2003. **64**(1): p. 254-62.
15. Klaus, G., et al., *Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines*. Pediatr Nephrol, 2006. **21**(2): p. 151-9.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Chronic kidney disease (stage 4 or 5): management of hyperphosphataemia*. 2013; Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg157.
17. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI). *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease - Guideline 4*. 2005; Available from: http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_pedbone/guide4.htm.

18. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI), *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease - Guideline 6*. 2005.
19. Shroff, R., D.A. Long, and C. Shanahan, *Mechanistic insights into vascular calcification in CKD*. J Am Soc Nephrol, 2013. **24**(2): p. 179-89.
20. Mitsnefes, M.M., et al., *Cardiac and Vascular Adaptation in Pediatric Patients with Chronic Kidney Disease: Role of Calcium-Phosphorus Metabolism*. Journal of the American Society of Nephrology, 2005. **16**(9): p. 2796-2803.
21. Lilien, M.R. and J.W. Groothoff, *Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD*. Nat Rev Nephrol, 2009. **5**(4): p. 229-35.
22. Chesnaye, N.C., et al., *Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis*. Kidney International, 2016. **89**(6): p. 1355-1362.
23. Kavey, R.E., et al., *Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics*. Circulation, 2006. **114**(24): p. 2710-38.
24. Harambat, J., *Epidemiology of chronic kidney disease in children*. Pediatr Nephrol, 2012.
25. Melhem, N., et al., *Acute kidney injury in children with chronic kidney disease is associated with faster decline in kidney function*. Pediatr Nephrol, 2020.
26. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, *Fachinformation Velphoro® 125 mg Pulver*. 2020.
27. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, *Fachinformation Velphoro 500 mg Kautablette*. 2020.

5.2 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.4.2021
Stellungnahme zu	Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2021 eine IQWiG-Nutzenbewertung zu Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Sucroferric Oxyhydroxide im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4-5 oder mit dialysepflichtiger CKD.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Therapie nach Maßgabe des Arztes mit einer Reihe von Hinweisen fest:</p> <p>„Kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) und Sevelamercarbonat werden in Leitlinien zur Senkung des Phosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Nierenerkrankung empfohlen.</p> <p>Kalziumhaltige Phosphatbinder sind in der vorliegenden Indikation nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Sevelamercarbonat ist zugelassen zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz ab 6 Jahren und mit einer Körperoberfläche von > 0,75 m². Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.</p> <p>Im Rahmen einer klinischen Studie können folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden: Kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat.“</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Die vorgelegte randomisierte Studie mit einem Vergleich zu Kalziumazetat stuft das Institut aufgrund der nicht ausreichend langen Studiendauer für einen Teil der Patienten als nicht verwertbar ein. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>
<p>Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Sucroferric Oxyhydroxide.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festzustellen ist, dass mit Sucroferric Oxyhydroxide wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Die Vorgehensweise des IQWiG steht damit nicht nur im Widerspruch zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keinerlei Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.</p>	<p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Velphoro wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) im Stadium 4 - 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min/1,73 m²) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.“</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss eine Therapie nach Maßgabe des Arztes bestimmt.</p> <p>Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie PA-CL-PED-01 vor, in der Sucroferric Oxyhydroxide mit Kalziumazetat verglichen wurde. Die Studiendaten sind für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch aus mehreren Gründen nicht verwertbar.</p> <p>In der Studie PA-CL-PED-01 kam es zu einer hohen und zwischen Interventions- und Vergleichsarm unterschiedlichen Rate an frühen Therapieabbrüchen, so dass insgesamt deutlich weniger als 50 % der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen über den bei chronischen Erkrankungen erforderlichen Zeitraum von mindestens 24 Wochen behandelt und ausgewertet werden konnten. Gründe für die hohe Rate an Therapieabbrüchen waren insbesondere das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Zudem wurden in der vorgelegten Studie keine patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität oder Lebensqualität erhoben.</p> <p>Des Weiteren wird aufgrund des Single-Komparator-Designs mit Kalziumazetat die Zielpopulation des neuen Anwendungsgebiets nicht vollständig abgebildet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtschau kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Aufgrund der vorliegenden Daten sind Aussagen zum Zusatznutzen nur gegenüber Kalziumazetat möglich.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Sucroferric Oxyhydroxide (D-635)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. April 2021
von 16:07 Uhr bis 16:31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Barck

Frau Kohls

Frau Dr. Brünger

Herr Dr. Hardt

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:07 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen mit leichter Verspätung von sieben Minuten im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im Nutzenbewertungsverfahren, hier neues Anwendungsgebiet von SuCroferric, Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren mit CKD Stadium 4 – 5 oder Dialysepflicht. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. März dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller. Ich bitte zunächst um Entschuldigung. Es hat bei der vorherigen Anhörung ein wenig länger gedauert. Herr Dr. Rasch vom vfa ist unser Zeuge, weil er auch dabei war. Wir haben keine unbotmäßige Pause eingelegt, sondern machen sofort weiter.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Barck, Frau Kohls, Frau Dr. Brünger und Herr Dr. Hardt anwesend sein. – Danke. Herr Dr. Rasch, den ich gerade als Zeuge bemüht habe, der uns den ganzen Tag tapfer begleitet, ist auch noch da. – Danke schön, Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG und zu seinem Dossier vorzutragen, danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Herr Dr. Hardt, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Hardt (Fresenius Medical Care Nephrologica): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, im Rahmen der Anhörung zur Nutzenbewertung von SuCroferric Oxyhydroxide, kurz Velphoro, Stellung nehmen zu dürfen. Zuerst möchte ich meine Kolleginnen und mich kurz vorstellen: Hier mit mir zusammen sind Frau Isabella Barck und Frau Marie Kohls, beide Gesundheitsökonominnen und im Bereich Market Access tätig, und sie betreuen die Erstellung des Nutzendossiers. Frau Katharina Brünger ist Biochemikerin und heute für die medizinischen Fragen zuständig. Mein Name ist Thomas Hardt. Ich bin promovierter Chemiker und leite den Bereich Market Access bei der Vifor Pharma Deutschland GmbH. Die Vifor vertritt in Deutschland den verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer, die Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland.

Velphoro ist ein dem G-BA schon bekanntes Präparat. Es wurde im Jahr 2014 zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung, kurz CKD, in Deutschland eingeführt und im Rahmen der damaligen Nutzenbewertung bewertet. Seit der Markteinführung hat sich Velphoro als eine wirksame und sichere Therapieoption mit starker Phosphatbindungskapazität in der klinischen Praxis bewährt. Es stehen seit Einführung circa 380 000 Patientenjahre Erfahrung mit Velphoro zur Verfügung. Wir freuen uns umso mehr, dass dieses Präparat auch für Kinder und Jugendliche zur Verfügung steht. Darum soll es heute gehen: Das neue Anwendungsgebiet von Velphoro, die Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren mit CKD-Stadium 4 – 5 oder mit dialysepflichtiger CKD. Wir sind davon überzeugt, dass Velphoro auch und besonders

den pädiatrischen Patienten einen deutlichen Mehrwert in dieser Behandlungssituation bieten kann.

Ich möchte nachfolgend kurz auf das Krankheitsbild, den Versorgungsbedarf sowie den Stellenwert von Velphoro eingehen: Zunächst zum Krankheitsbild und zum bestehenden Versorgungsbedarf: Bei der Zielpopulation von Velphoro handelt es sich um ein äußerst vulnerables Patientenkollektiv, das unter einer schweren Grunderkrankung, der CKD, leidet. Im Krankheitsverlauf kommt es zunehmend zu schweren Beeinträchtigungen des durch die Nieren kontrollierten Mineralstoff- und Hormonhaushalts. Unter komplexen Regulationen und Wechselwirkungen kann die unkontrollierte Erhöhung des Phosphatspiegels schwerwiegende und lebensbedrohliche Auswirkungen haben. Erhöhte Serumphosphatspiegel spielen eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der wichtigsten CKD-Komplikationen, wie zum Beispiel der Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels, des CKD-Mineral Bone disease und des sekundären Hyperparathyreoidismus, dem sHPT, und last, but not least schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Diese Komplikationen treffen besonders Kinder und Jugendliche, die sich noch in der Wachstumsphase befinden, sehr schwer.

Zur Kontrolle und Einstellung des Phosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen im CKD-Stadium 4 und 5 bedarf es einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes. Einen klaren Therapiestandard gibt es für diese Patienten nicht. Für die Kinder unter sechs Jahren gibt es keine einzige spezifisch zugelassene Therapie. Für die Kinder im Alter von über sechs Jahren steht nun genau eine einzige zugelassene Option zur Verfügung, nämlich der Phosphatbinder Sevelamercarbonat. Kalziumbasierte Phosphatbinder sind in Deutschland für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen, werden jedoch sicherlich mangels Alternativen Off-Label eingesetzt. Sie führen allerdings zu einer Erhöhung des Kalziumspiegels und verstärken das Risiko einer Hyperkalzämie und lebensbedrohlicher kardiovaskulärer Komplikationen. Die aktuelle Versorgungssituation ist also nicht zufriedenstellend. Vielmehr bestehen eine Versorgungslücke und ein dringender Bedarf nach einer wirksamen und sicheren Therapie für Kinder und Jugendliche. Mit Velphoro steht nun erstmals für die nahezu gesamte pädiatrische Population ein zugelassener kalziumfreier Phosphatbinder zur Verfügung.

Kurz zur Sicherheit und Wirksamkeit von Velphoro: Im Rahmen einer randomisierten aktivkontrollierten Phase-III-Studie zeigte sich, dass Velphoro effektiv zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit CKD 4 – 5 oder dialysepflichtiger CKD beitragen kann. Laut IQWiG liegen jedoch keine verwertbaren Daten aus der Studie vor, die eine Ableitung des Zusatznutzens von Velphoro ermöglichen. Das sehen wir ein wenig differenzierter, worauf ich noch kurz eingehen möchte: Neben den bereits genannten Komplikationen und Folgeerkrankungen stellt ein hoher Serumphosphatspiegel auch einen erheblichen Risikofaktor für Mortalität, Morbidität und Krankenhausaufenthalte bei Patienten mit CKD im Endstadium dar. Internationale Leitlinien empfehlen deshalb, die Serumphosphatspiegel bei Kindern und Jugendlichen mit CKD, insbesondere dialysepflichtiger CKD, im Normbereich zu halten, um diverse schwerwiegende Folgekomplikationen der Hyperphosphatämie zu vermeiden. Nicht ohne Grund sind die Senkung und Kontrolle des Serumphosphatspiegels als zentrales Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen mit CKD ... (akustisch unverständlich) definiert und in der Versorgung als klinisch relevant angesehen.

Das IQWiG kritisiert außerdem eine hohe Anzahl von Therapieabbrüchen, die in unserer Studie zu deutlich verkürzten Beobachtungszeiten führen. Den Kritikpunkt können wir gut

nachvollziehen. Allerdings ist es auch hier wichtig, zu differenzieren, warum es in unserer Studie zu so hohen Abbruchraten kam. Insgesamt brachen bis zum Ende der Phase-II circa 18 Prozent der Patienten der Velphoro-Gruppe die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Dies spiegelt für die Velphoro-Gruppe auch die Daten und Erfahrungen aus den Studien mit Erwachsenen wider. Es trugen weder Hyperphosphatämie noch Hyperkalzämie wesentlich zum Abbruch der Studienmedikation bei. Die Kontrolle des Serumphosphatspiegels ist ohne das Risiko einer Hyperkalzämie möglich.

Die hohen Raten an Therapieabbrüchen sind aber auch und ganz wesentlich auf die Schwere der Grunderkrankung der pädiatrischen Patienten zurückzuführen. Fast 17 Prozent der Patienten im Velphoro-Arm haben die Behandlung aufgrund von Nierentransplantation abgebrochen. Ein erheblicher Anteil der Patienten hat damit das Therapieziel der Grunderkrankung, eine Nierentransplantation, erreicht und muss sich – in diesem Fall muss man sagen – erfreulicherweise keiner weiteren begleitenden Phosphatbindertherapie unterziehen.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Velphoro hat sich in der klinischen Praxis als sichere und wirksame Therapie bei Erwachsenen etabliert und bietet jetzt auch den Kindern ab zwei Jahren mit einer schweren Grunderkrankung eine zugelassene und sichere Therapie an. Damit adressiert Velphoro einen bestehenden hohen Versorgungsbedarf. Damit danke ich Ihnen und freue mich auf die Diskussion und Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Hardt, für diese Einführung. Ich möchte dort anschließen, wo Sie aufgehört haben. Mich hat in der Vorbereitung die relativ hohe Abbruchrate einigermaßen irritiert. Sie sagen, 18 Prozent haben wegen echter unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Dann haben wir noch einen gewissen Anteil von Patienten, die sich schlicht und ergreifend non-compliant verhalten haben. Ich habe das gerade akustisch nicht mitbekommen. Sie müssten uns noch sagen, wie viel Prozent in eine Nierentransplantation gegangen sind. Mir würde sich die Frage stellen: Sie haben sehr eindrucksvoll die Schwere dieses Krankheitsbildes beschrieben. Wie ist da zu erklären, dass es zu Therapieabbrüchen kommt, weil sich Patientinnen und Patienten, nicht compliant verhalten? Da gibt es keine große Alternative. Das ist keine banale Erkrankung, bei der man sagt, man schaut einmal, was passiert. Wie viele haben wir, die belegt in die Nierentransplantation gegangen sind, und wie kann man eine Rationale für das non-compliant-Verhalten finden? Das ist für mich in diesem Krankheitsbild objektiv nicht nachvollziehbar. Vielleicht können Sie dazu noch einige ergänzende Angaben machen.

Herr Dr. Hardt (Fresenius Medical Care Nephrologica): Die Prozentzahl der Therapieabbrüche aufgrund von Nierentransplantationen waren 17 Prozent, die gleiche Größenordnung wie die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Zum zweiten Teil der Frage, zur Non-Compliance, würde ich meine Kollegin, Frau Brünger, bitten, kurz etwas zu sagen.

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

Frau Dr. Brünger (Fresenius Medical Care Nephrologica): Zur Thematik der Non-Compliance möchte ich gern einige Ausführungen machen. Insgesamt waren es, glaube ich, 12 Prozent der Patienten, die die Studie aufgrund von Non-Compliance abgebrochen haben. Allerdings beinhaltet das durchaus auch Mehrfachnennungen. Das heißt, es könnte sein, dass neben der

Compliance auch noch ein anderer Grund zum Studienabbruch führte. Die Thematik der Compliance kennen wir schon aus der Erwachsenenpopulation, was die Phosphatbindertherapie angeht. Auch dort ist Compliance ein großes Thema. Die Verträglichkeit spielt mit hinein. Auch dort sehen wir, dass die Patienten zum Teil verschiedene Phosphatbinder verwenden, auch eine Kombination aus Phosphatbindern und im Verlauf ihrer Therapie unter anderem zwischen den einzelnen Phosphatbindern wechseln. Das Thema Compliance ist nicht so überraschend klar, bei den Kindern vielleicht etwas mehr, weil weniger Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Aber wenn man sich die Ausgangssituation anschaut: Der Großteil der Patienten war schon vorthherapiert. Das heißt, die sind nicht phosphatbindernaiv in die Studie gegangen, sondern haben zuvor Sevelamercarbonat oder kalziumhaltige Phosphatbinder bekommen, die sie zum Teil wieder abbrechen, oder der Abbruch unter Kalziumacetat fand hier auch aufgrund von Non-Compliance statt. Das ist eher ein generelles Thema. Von daher sehen wir es als Vorteil, dass wir jetzt eine zusätzliche Therapieoption anbieten können, um Kindern, die den einen Phosphatbinder nicht vertragen, eine Option zu geben, auf einen anderen zu wechseln bzw. für die Population der unter Sechsjährigen den ersten zugelassenen Phosphatbinder zur Verfügung stellen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war das Problem. Wir sprechen hier über den ersten zugelassenen für die unter Sechsjährigen, deshalb hatte sich mir jedenfalls auf den ersten Blick nicht erschlossen, dass wir es hier mit Patientinnen und Patienten zu tun haben, die nicht phosphatbindernaiv sind, die schon vor Therapie ... (akustisch unverständlich) oder wie auch immer erfahren haben. Dann würde ich sagen: Fragen der Bänke oder der Patientenvertretung. Wer möchte? – Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Vielen Dank. – Guten Tag! Ich habe eine Frage zu den Studienabbrüchen. Wenn ich das Ihrer Stellungnahme richtig entnommen habe, haben 16 Prozent im Vergleichsarm aufgrund einer Hyperkalzämie die Studie abgebrochen. In der Erwachsenenpopulation ist es so, dass etwa 50 Prozent der Gesamtpopulation beispielsweise aufgrund einer Hyperkalzämie für kalziumhaltige Phosphatbinder nicht infrage kommen. Hier in der Studie bieten Sie nur kalziumhaltige Phosphatbinder an. Warum war es in der Studie nicht möglich, beispielsweise auf Sevelamercarbonat zu wechseln bzw. wenn gewechselt wurde, diese Patienten nachzubeobachten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. Wer macht das?

Herr Dr. Hardt (Fresenius Medical Care Nephrologica): Das wird auch Frau Brünger beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Brünger (Fresenius Medical Care Nephrologica): Die der Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie war eine Studie mit Kalziumacetat als aktiver Kontrolle. Kalziumacetat wurde hier als flüssige Darreichungsform gewählt, weil es eine durchaus kindgerechte Darreichungsform ist und deshalb als Komparator gewählt wurde. Warum in der Studie Sevelamercarbonat nicht als Therapieoption zur Verfügung stand, dazu kann ich keine Aussage treffen. Die Studie war primär auf die USA ausgelegt, auch der Großteil der Zentren war dort verortet, und dort ist es ein zugelassenes Präparat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager, Frage beantwortet?

Frau Hager: Ja, vielen Dank. Ich hätte noch eine weitere Frage.

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

Frau Hager: Die Studie wurde abgebrochen, und es werden Rekrutierungsprobleme angeführt, die den Studienabbruch zur Folge hatten. Wie sind diese Rekrutierungsprobleme zu erklären?

Herr Dr. Hardt (Fresenius Medical Care Nephrologica): Ich schaue einmal in die Runde. Frau Barck wird dazu gerne etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ob sie es gerne macht oder nicht, ist egal. Sie sollte etwas dazu sagen. Bitte schön.

Frau Barck (Fresenius Medical Care Nephrologica): Es liegt grundsätzlich teilweise daran, dass die Prävalenz der Grunderkrankung, der chronischen Niereninsuffizienz, und der damit einhergehenden Hyperphosphatämie in dieser Patientengruppe relativ gering ist. Das erschwert die Rekrutierung. Grundsätzlich ist die chronische Niereninsuffizienz eine Erkrankung des Alters als Folgeerscheinung von diversen anderen Erkrankungen. Im Kindesalter sind es eher genetische oder missbildende Gründe, die ursächlich für eine chronische Niereninsuffizienz sind. Diese treten deutlich seltener auf, weshalb einerseits die absolute Anzahl an Patienten geringer ist, der Bedarf bei diesen aber hoch. Die Verteilung bezüglich des Alters ist aber sehr divers. Das führte in Kombination mit der Problematik, dass es generell schwierig ist, in pädiatrischen Patientenkollektiven solche Studien durchzuführen, zu dieser Ungleichverteilung in den Altersgruppen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Barck. – Frau Hager, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Hager: Vielen Dank. Keine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann habe ich Frau Biester, IQWiG. Bitte schön, Frau Biester.

Frau Biester: Vielen Dank. – Guten Tag! Ich möchte an einer Frage andocken, die Frau Hager gerade stellte und die aus meiner Sicht nicht ausreichend beantwortet wurde. Warum wurden die Patienten nicht nachbeobachtet? Das ist aus meiner Sicht die zentrale Frage für die Verwertbarkeit der Daten. Erst einmal ist sehr positiv zu betonen, dass Sie in dieser Indikation eine RCT haben. Schade ist, dass sie aufgrund der Durchführung dazu geführt hat, dass die Daten nicht verwertbar sind. Per Studiendesign war festgelegt, dass, wenn Abbrüche vorkommen, die Kinder und Jugendlichen nicht weiter beobachtet werden. Daher meine Frage, warum das so war. Wenn das passiert wäre, wenn nachbeobachtet worden wäre – – Auch die Frage wieder: Warum haben die Patienten kein Sevelamercarbonat bekommen? Unter Beachtung aller Folgetherapien, die sie bekommen haben, könnte man jetzt eine Aussage zu Woche mindestens 24 treffen. Dass dieser Zeitraum mindestens so lang sein muss, bestätigt auch, dass Ihre Studienplanung genauso war, dass die Studie so lang war. Vielleicht

nur um zu veranschaulichen, was das bedeutet: Was in Ihrer Studie passiert ist, ist, dass zum Beispiel im Kontrollarm 50 Prozent nur sieben Wochen behandelt wurden. Das heißt, man kann mitnichten eine Aussage zu der Frage machen, die die Nutzenbewertung im AMNOG-Verfahren stellt. Das hätte man, glaube ich, leicht lösen können. Deshalb noch einmal die Frage: Warum wurden die Kinder nach dem Abbruch nicht nachbeobachtet oder weiter beobachtet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Zentrale Frage. Wer macht das?

Herr Dr. Hardt (Fresenius Medical Care Nephrologica): Ich schaue einmal. Katharina, wissen wir etwas dazu? Ich glaube, wir können im Moment tatsächlich nicht sagen, warum das damals so entschieden wurde. Es liegt auch schon ein wenig zurück, dass die Studie designt wurde. Das würde man heute vielleicht anders entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist von den Wirkungen her fatal. Frau Biester beschreibt es. Man hat sich viel Mühe gemacht, und letztlich ist es wegen des Designs mit den Problemen behaftet, die wir jetzt haben. Weitere Fragen? – Keiner mehr. Doch, Frau Afraz, bitte schön.

Frau Afraz: Ich wollte nur noch einmal sichergehen: Es gibt wirklich keine Daten zu den symptomatischen Hyperkalzämien? Wenn nein, wollte ich fragen, warum Sie die symptomatischen nicht extra erfasst haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Afraz. – Wer möchte?

Herr Dr. Hardt (Fresenius Medical Care Nephrologica): Ich würde Frau Brünger bitten, zu antworten.

Frau Dr. Brünger (Fresenius Medical Care Nephrologica): Die Frage zu den symptomatischen Hyperkalzämien kann ich gern beantworten. In der Studie wurden anhaltende Hyperkalzämien erfasst. Das heißt, bei Auftreten wurde eine Woche später noch einmal der Wert durch eine wiederholte Messung bestätigt. Es wurden dabei aber keine Symptome erfasst. Wir haben in der Auswertung der Studie die anhaltenden Hyperkalzämien festgelegt und können leider keine Aussagen zu den symptomatischen Hyperkalzämien treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Afraz.

Frau Afraz: Ich habe noch eine Frage zur Schmerzsymptomatik. Man liest, dass man Knochenschmerzen, auch Muskelschmerzen haben kann. Wir sind darüber gestolpert. Wir haben davon nichts gelesen. Ich wollte noch einmal nachfragen: Das ist wirklich nicht aufgetreten? Das wäre ein Endpunkt gewesen, bei dem wir dachten, dass man neben den Laborwerten doch noch irgendetwas zu fassen bekommt. Aber wir haben nichts gefunden. Das wollte ich noch einmal ansprechen und nachfragen.

Frau Dr. Brünger (Fresenius Medical Care Nephrologica): Nein, auch die Werte oder diese Erhebung wurde in der Studie nicht erfasst. Es wurden keine Patientenoutcomes abgefragt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Frau Afraz, wir suchen alles, um Honig zu saugen.

Frau Afraz: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es gibt auch nicht mehr viel zu fragen. Dann würde ich, ohne jemandem das Wort abzuschneiden – – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Wer möchte vom pharmazeutischen Unternehmer zusammenfassen, resümieren?

Herr Dr. Hardt (Fresenius Medical Care Nephrologica): Mir bleibt an der Stelle, mich zu bedanken, dass wir Gelegenheit hatten, hier angehört zu werden und bedanke mich für die Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wie gesagt, es gab leider vieles nicht zu fragen, was man aufgrund des Designs gerne gefragt hätte. Vor diesem Hintergrund bringt es nichts, wenn wir noch eine halbe Stunde immer wieder dieselben Fragen gestellt hätten, die doch keiner Beantwortung heischig gewesen wären. Wir bedanken uns, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben und können die Anhörung an dieser Stelle beenden. Wir werden selbstverständlich zu werten haben, was hier diskutiert worden ist. Damit sind wir am Ende dieser Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 16:31 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2020-B-298 Sucroferric Oxyhydroxide

Stand: November 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß § 6 5. Kapitel Verfo G-BA

Sucroferric Oxyhydroxide (2020-B-298)

zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit chronischer Nierenerkrankung

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.	<i>siehe unter II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>nicht angezeigt</i>
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	<ul style="list-style-type: none">• Beschluss über die Nutzenbewertung von Colestilan nach § 35a SGB V vom 20. Februar 2014• Beschluss über die Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide (erwachsene Patienten) nach § 35a SGB V vom 19. März 2015 • <u>AM-RL/ Anlage 1:</u> 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.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation/Beratungsanforderung)
Sucroferric Oxyhydroxide	<p><u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion</u></p> <p>Velphoro® wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate <30ml/min/1,73m²) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.</p>
Sevelamercarbonat V03AE02 Sevelamercarbonat HEXAL 2,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	<p>Dieses Arzneimittel ist indiziert zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten.</p> <p>Dieses Arzneimittel ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei nicht hämodialytisch behandelten erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Serumphosphatspiegeln von $\geq 1,78$ mmol/l.</p> <p>Dieses Arzneimittel ist angezeigt zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Patienten im Kindes- und Jugendalter (> 6 Jahre sowie mit einer Körperoberfläche [KOF] von > 0,75 m²) mit chronischer Niereninsuffizienz.</p> <p>Dieses Arzneimittel sollte im Rahmen einer Mehrfachtherapie verwendet werden, die Kalziumzusätze, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder ein Analogon desselben zur Kontrolle der Entwicklung von renal bedingter Knochenerkrankung enthalten könnte.</p>
Lanthan(III)-carbonat V03AE03 Fosrenol®	<p>Bei erwachsenen Patienten ist dieses Arzneimittel indiziert als phosphatbindendes Mittel zur Kontrolle einer Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die eine Hämodialysebehandlung oder eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) erhalten.</p> <p>Dieses Arzneimittel ist außerdem indiziert bei nicht-dialysepflichtigen, erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit einem Serumphosphatspiegel $\geq 1,78$ mmol/l, bei denen eine phosphatarme Ernährung alleine nicht ausreichend ist, um den Serumspiegel zu kontrollieren.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fosrenol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>

<p>Calciumacetat und Magnesiumcarbonat V03AE04 OsvaRen®</p>	<p>Behandlung von Hyperphosphatämie in Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz bei Dialysepatienten (Hämodialyse, Peritonealdialyse).</p> <p>OsvaRen® wird angewendet bei Erwachsenen.</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von OsvaRen® bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Aus diesem Grund wird die Anwendung von OsvaRen® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Calciumacetat V03AE07 Calciumacetat-Nefro®</p>	<p>Hyperphosphatämie, verursacht durch chronische Niereninsuffizienz bei Patienten unter Dialysebehandlung.</p> <p><u>Kinder und Heranwachsende (unter 18 Jahren)</u></p> <p>Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Calciumacetat bei Kindern und Heranwachsenden vor. Calciumacetat-Nefro® kann daher für diese Patienten nicht empfohlen werden.</p>
<p>Calciumcarbonat V03AE08 CC-Nefro®</p>	<p>Erhöhtes Serumphosphat (Hyperphosphatämie) bei chronischer Niereninsuffizienz, insbesondere bei Patienten unter Dialysebehandlung.</p> <p><u>Kinder und Heranwachsende (unter 18 Jahren)</u></p> <p>Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Calciumcarbonat bei Kindern und Heranwachsenden vor. CC-Nefro kann daher für diese Patienten nicht empfohlen werden.</p>
<p>Aluminiumhydroxid V03AE05 Antiphosphat®</p>	<p>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).</p>
<p>Aluminiumchlorid-hydroxid V03AE09 Phosphonorm®</p>	<p>Zur Verminderung der Phosphataufnahme aus dem Darm bei Patienten mit Niereninsuffizienz und erhöhten Serumphosphatspiegeln insbesondere bei Patienten im Dialyseprogramm.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-298 (Sucroferric-Oxyhydroxid)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 5. November 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	15
Referenzen	18

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Velphoro® wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4-5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate $<30\text{ml/min/1,73m}^2$) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Chronische Nierenkrankheit durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.10.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 548 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2015 [1].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 – Sucroferric Oxyhydroxid

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 Kalzिमimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.

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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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.

G-BA, 2014 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2014 - Colestilan

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

- 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.

3.2 Cochrane Reviews

Hahn et al., 2015 [3].

Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease

Fragestellung

This review aimed to examine the benefits (improved growth rates, reduced risk of bone fractures and deformities, reduction in PTH levels) and harms (hypercalcaemia, blood vessel calcification, deterioration in kidney function) of interventions (including vitamin D preparations and phosphate binders) for the prevention and treatment of metabolic bone disease in children with CKD.

Methodik

Population:

- Studies involving children with CKD stages 2 to 5D (glomerular filtration rate < 90 mL/min/1.73 m²)
- Childhood was defined according to the definitions applied in the included studies, but did not exceed 21 years of age.

Intervention:

- Dietary, Pharmacological - specifically vitamin D or metabolites, calcimimetic and phosphate binding agents, Surgical, Herbal or alternative treatments, Changes in dialysis prescription.

Komparator:

- Placebo, aktive Kontrolle, Frequency and mode of administration (e.g. oral or intravenous (IV)), Dose and duration of treatment.

Endpunkte:

- Primär: Wachstum, Knochenfrakturen, Knochendeformitäten, Hyperkalziämiesymptome, Parathyroidektomie
- Sekundär: Beginn Dialyse, dialysebezogene Ereignisse, Parathyroidektomie

Recherche/Suchzeitraum:

- Sept. 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB-Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 RCTs, davon 5 RCTs (N=132 Pat.) für Phosphatbinder

Charakteristika der Population:

- Aluminium-Hydroxid vs. Kalziumkarbonat (2 RCTs): mittleres Alter 10 bzw. 15 J., bereits bestehende Dialysepflicht bzw. GFR 8-45 ml/min/1,73m²

- Sevelamer vs. kalziumhaltige Phosphatbinder (3 RCTs): Patienten im Stadium 3-4 (1 RCT) bzw. bereits dialysepflichtig, mittleres Alter 10-15 J.

Qualität der Studien:

- 4 von 5 RCTs mit hohem Verzerrungspotential bewertet

Studienergebnisse:

- Aluminium-Hydroxid vs. Kalziumkarbonat: keine Daten zum Phosphatspiegel berichtet
- Sevelamer vs. kalziumhaltige Phosphatbinder:
 - Phosphatspiegel (2 RCTs, N=48): MD 0,17 (95%-CI -0,37;0,71), $I^2=0\%$
 - Kalzium-Phosphat-Produkt (2 RCTs, N=48): MD -1,12 (-5,88;3,64), $I^2=0\%$
 - Kalziumspiegel (2 RCTs, N=48): MD -0,40 (95%-CI -1,16;0,36), $I^2=59\%$

Anmerkung/Fazit der Autoren

“Though fewer episodes of high serum calcium levels occurred with the non-calcium-containing binder, sevelamer, compared with calcium-containing binders, both were effective in lowering serum phosphorus levels and there were no differences in serum phosphorus though calcium levels were lower in sevelamer treated children.”

3.3 Systematische Reviews

keine

3.4 Leitlinien

Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2017 [4].

KDIGO

Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

Zielsetzung/Fragestellung

“This update, along with the 2009 publication, is intended to assist the practitioner caring for adults and children with CKD, those on chronic dialysis therapy, or individuals with a kidney transplant. Specifically, the topic areas for which updated recommendations are issued include diagnosis of bone abnormalities in CKD-MBD; treatment of CKD-MBD by targeting phosphate lowering and calcium maintenance, treatment of abnormalities in parathyroid hormone in CKD-MBD; treatment of bone abnormalities by antiresorptives and other osteoporosis therapies; and evaluation and treatment of kidney transplant bone disease.”

Methodik

- Update der LL von 2009
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz gemäß GRADE;
- Formale Konsensusprozesse;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

The process of updating the guideline consisted of the following steps:

Convening of a Controversies Conference to determine whether sufficient new data exist to support a reassessment of the guideline

Appointing a Work Group and an ERT

Refining the research questions

Developing the search strategy, inclusion/exclusion criteria, and data extraction tables

Drafting the evidence matrices and evidence profiles

Revising the recommendations

Grading the quality of the evidence

Grading the strength of the recommendation

Recherche/Suchzeitraum:

- LL wurde im Feb. 2017 zuletzt aktualisiert

LoE/GoR entsprechend GRADE:

Table 41 | Final grade for overall quality of evidence

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

Table 43 | KDIGO nomenclature and description for grading recommendations

Grade*	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1 'We recommend'	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.
Level 2 'We suggest'	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

Abbreviation: KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

*The additional category "Not Graded" was used, typically, to provide guidance based on common sense or where the topic does not allow adequate application of evidence. The most common examples include recommendations regarding monitoring intervals, counseling, and referral to other clinical specialists. The ungraded recommendations are generally written as declarative statements, but are not meant to be interpreted as being stronger recommendations than Level 1 or 2 recommendations.

Risikoklassifikation:

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche Sept. 2015, Update Feb. 2017

Sonstige methodische Hinweise

- Literaturrecherche auf englischsprachige Artikel eingeschränkt

Empfehlungen mit Bezug zu Kindern

3.1.1: We recommend monitoring serum levels of calcium, phosphate, PTH, and alkaline phosphatase activity beginning in CKD G3a (1C). **In children, we suggest such monitoring beginning in CKD G2 (2D).**

4.1.2: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest lowering elevated phosphate levels toward the normal range (2C).

4.1.5: In patients with CKD G3a–G5D, decisions about phosphate-lowering treatment should be based on progressively or persistently elevated serum phosphate (Not Graded).

4.1.6: In adult patients with CKD G3a–G5D receiving phosphate-lowering treatment, we suggest restricting the dose of calcium-based phosphate binders (2B). **In children with CKD G3a–G5D, it is reasonable to base the choice of phosphate-lowering treatment on serum calcium levels (Not Graded).**

4.1.7: In patients with CKD G3a–G5D, we recommend avoiding the long-term use of aluminum-containing phosphate binders and, in patients with CKD G5D, avoiding dialysate aluminum contamination to prevent aluminum intoxication (1C).

4.1.8: In patients with CKD G3a–G5D, we suggest limiting dietary phosphate intake in the treatment of hyperphosphatemia alone or in combination with other treatments (2D). It is reasonable to consider phosphate source (e.g., animal, vegetable, additives) in making dietary recommendations (Not Graded).

4.1.9: In patients with CKD G5D, we suggest increasing dialytic phosphate removal in the treatment of persistent hyperphosphatemia (2C).

Referenzen aus Leitlinien

Salusky IB, Goodman WG, Sahney S, et al. Sevelamer controls parathyroid hormone-induced bone disease as efficiently as calcium carbonate without increasing serum calcium levels during therapy with active vitamin D sterols. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2501–2508.

Pieper AK, Haffner D, Hoppe B, et al. A randomized crossover trial comparing sevelamer with calcium acetate in children with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:625–635.

Die zwei RCTs sind auch im Cochrane-Review von Hahn et al. enthalten

Denburg MR, Kumar J, Jemielita T, et al. Fracture burden and risk factors in childhood CKD: results from the CKiD cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:543–550.

NICE, 2013 [5].

National Institute for Health and Care Excellence

Chronic kidney disease (stage 4 or 5): management of hyperphosphataemia [CG157]

Zielsetzung/Fragestellung

“This guideline covers managing hyperphosphataemia in children, young people and adults with stage 4 or 5 chronic kidney disease. It makes recommendations on dietary management and phosphate binders, to reduce variation in care and the risk of hyperparathyroidism for people with chronic kidney disease.”

Methodik

Entwicklung der LL hier beschrieben:
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg157/evidence/appendices-cd-scope-and-guideline-development-pdf-189805646>

Grundlage der Leitlinie

- Update der Erstfassung von 2013
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz gemäß GRADE;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- im April 2017 aktualisiert

LoE

- “The certainty or confidence in the findings should be presented at outcome level using GRADE”

GoR

- “NICE reflects the strength of the recommendation in the wording (see section 9.2). NICE uses 'offer' (or words such as 'measure', 'advise', or 'refer') to reflect a strong recommendation, usually where there is clear evidence of benefit. NICE uses 'consider' to reflect a recommendation for which the evidence of benefit is less certain.”

Sonstige methodische Hinweise

keine

Recommendations

Phosphate binders: children and young people

1.1.5 For children and young people, offer a calcium-based phosphate binder as the first-line phosphate binder to control serum phosphate in addition to dietary management.

1.1.6 For children and young people, if a series of serum calcium measurements shows a trend towards the age-adjusted upper limit of normal, consider a calcium-based binder in combination with sevelamer hydrochloride[3], having taken into account other causes of rising calcium levels.

1.1.7 For children and young people who remain hyperphosphataemic despite adherence to a calcium-based phosphate binder, and whose serum calcium goes above the age-adjusted upper

limit of normal, consider either combining with, or switching to, sevelamer hydrochloride, having taken into account other causes of raised calcium.

1.1.13 If a combination of phosphate binders is used, titrate the dosage to achieve control of serum phosphate while taking into account the effect of any calcium-based binders used on serum calcium levels

1.1.16 At every routine clinical review, assess the patient's serum phosphate control, taking into account:

- dietary phosphate management
- phosphate binder regimen
- adherence to diet and medication
- other factors that influence phosphate control, such as vitamin D or dialysis.

Evidenzgrundlage:

Stadium 4-5: kein RCT bei Kindern verfügbar

Stadium 5 mit Dialyse: Es lag lediglich ein kleiner RCT bei Kindern vor, der Kalziumkarbonat Develamer-Hydrochlorid verglich

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2020) am 12.10.2020

#	Suchfrage
1	[mh "kidney failure, chronic"]
2	[mh "renal insufficiency, chronic"]
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
4	[mh "renal dialysis"]
5	(dialysis or dialyses or hemodialys* or haemodialys*):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	[mh hyperphosphatemia]
8	[mh phosphorus]
9	[mh "phosphorus, dietary"]
10	(phosphorus OR phosphate* OR hyperphosphatemi* OR hyperphosphataemi*):ti,ab,kw
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#6 AND #11
13	#12 with Cochrane Library publication date from Oct 2015 to Oct 2020
14	#13 in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.10.2020

#	Suchfrage
1	kidney failure, chronic[mh]
2	renal insufficiency, chronic[mh]
3	kidney disease*[tiab] OR renal disease*[tiab] OR kidney insufficien*[tiab] OR renal insufficien*[tiab] OR kidney failure*[tiab] OR renal failure*[tiab] OR kidney injur*[tiab] OR renal injur*[tiab] OR ckd[tiab] OR crd[tiab] OR cki[tiab] OR cri[tiab] OR esrd[tiab] OR esrf[tiab]
4	renal dialysis[mh]
5	dialysis[tiab] OR dialyses[tiab] OR hemodialys*[tiab] OR haemodialys*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	hyperphosphatemia[mh]
8	phosphorus[mh]
9	phosphorus, dietary[mh]
10	phosphorus[tiab] OR phosphate*[tiab] OR hyperphosphatemi*[tiab] OR hyperphosphataemi*[tiab]
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10

#	Suchfrage
12	#6 AND #11
13	(#12) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))
14	((#13) AND ("2015/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.10.2020

#	Suchfrage
1	kidney failure, chronic[mh]
2	renal insufficiency, chronic[mh]
3	kidney disease*[ti] OR renal disease*[ti] OR kidney insufficien*[ti] OR renal insufficien*[ti] OR kidney failure*[ti] OR renal failure*[ti] OR kidney injur*[ti] OR renal injur*[ti] OR ckd[ti] OR crd[ti] OR cki[ti] OR cri[ti] OR esrd[ti] OR esrf[ti]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)

#	Suchfrage
6	(((#5) AND ("2015/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 - Sucroferric Oxyhydroxid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 02.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-144/2015-03-19_Geltende-Fassung_Sucroferric_D-136.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Februar 2014 - Colestilan [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 12.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-64/2014-02-20_Geltende-Fassung_Colestilan_D-062.pdf.
3. **Hahn D, Hodson EM, Craig JC**. Interventions for metabolic bone disease in children with chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015(11):Cd008327. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008327.pub2>.
4. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)**. Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011) 2017;7(08.09.2020):1-59.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Chronic kidney disease (stage 4 or 5): management of hyperphosphataemia [online]. 03.2013. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 02.11.2020]. (Clinical guideline; Band 157). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/resources/chronic-kidney-disease-in-adults-assessment-and-management-35109809343205>.