

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Colestilan (BindRen<sup>®</sup>)*

Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

**Modul 3 A**

*Hyperphosphatämie bei dialysepflichtigen Erwachsenen  
mit chronischem Nierenversagen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	22
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	47
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	65
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	65
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	88
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	91
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	91
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	95
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	95
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	104
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	105
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	105

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Einteilung des chronischen Nierenleidens nach NKF .....	14
Tabelle 3-2: Jährliche Inzidenz der chronischen Dialyse in Deutschland (nach QuaSi-Niere).....	25
Tabelle 3-3: Altersbereinigte jährliche Inzidenzrate der chronischen Dialyse in Deutschland (nach QuaSi-Niere) .....	26
Tabelle 3-4: Jährliche Inzidenzrate der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen (nach QuaSi-Niere) .....	27
Tabelle 3-5: Jährliche Inzidenz der chronischen Dialyse (nach MNC) .....	27
Tabelle 3-6: Altersbereinigte jährliche Inzidenzrate der chronischen Dialyse (nach MNC) ...	28
Tabelle 3-7: Jährliche Inzidenzrate der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen (nach MNC) .	28
Tabelle 3-8: Jährliche Inzidenzrate Hyperphosphatämie (Synthese).....	29
Tabelle 3-9: Prävalenz der chronischen Dialyse im jeweiligen Berichtsjahr (nach QuaSi-Niere).....	29
Tabelle 3-10: Altersbereinigte Prävalenz der chronischen Nierenersatztherapie im jeweiligen Berichtsjahr (nach QuaSi-Niere) .....	30
Tabelle 3-11: Altersbereinigte Prävalenzrate der chronischen Dialyse in Deutschland im jeweiligen Berichtsjahr (nach QuaSi-Niere) .....	31
Tabelle 3-12: Prävalenzrate der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen 2006 (nach QuaSi-Niere).....	32
Tabelle 3-13: Angabe im Grundlagenbescheid IV/2011 zur HMG-Gruppe 130.....	32
Tabelle 3-14: Altersbereinigte Prävalenzrate der chronischen Dialyse (nach morbiRSA).....	33
Tabelle 3-15: Prävalenzrate der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten (nach morbiRSA) .....	34
Tabelle 3-16: Prävalenzrate der Hyperphosphatämie im Jahresdurchschnitt (Synthese) .....	34
Tabelle 3-17: Anteil an Patienten mit Kontraindikation (untere Grenze) .....	36
Tabelle 3-18: Leitliniensynopse zu Kontraindikationen .....	37
Tabelle 3-19: Anteil an Patienten mit Kontraindikation (obere Grenze) .....	39
Tabelle 3-20: Prävalenz- und Inzidenzraten der Teilanwendungsgebiete AI und AII.....	40
Tabelle 3-21: Relativer Anstieg von Prävalenz und Inzidenz zum jeweiligen Vorjahr (nach QuaSi-Niere) .....	41
Tabelle 3-22: Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz der Hyperphosphatämie bis 2017 ...	41
Tabelle 3-23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	44
Tabelle 3-24: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-25: Systematische Literaturrecherche nach epidemiologischen Daten zur Hyperphosphatämie (in Medline).....	47

Tabelle 3-26: Systematische Literaturrecherche nach epidemiologischen Daten zur chronischen Dialyse (in Medline) .....	48
Tabelle 3-27: Übersicht über die verwendeten Leitliniendatenbanken.....	52
Tabelle 3-28: Suchbegriffe der Leitlinienrecherche und Kategorisierung der Rechercheergebnisse .....	54
Tabelle 3-29: Bewertung der Suchergebnisse aus der Datenbank „Medline“ .....	56
Tabelle 3-30: Bewertung der Suchergebnisse aus der Datenbank „National Guideline, Clearinghouse“ .....	57
Tabelle 3-31: Bewertung der Suchergebnisse aus der Datenbank „TRIP Database“ .....	58
Tabelle 3-32: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	66
Tabelle 3-33: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-34: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-35: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	75
Tabelle 3-37: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	77
Tabelle 3-38: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	78
Tabelle 3-39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	79
Tabelle 3-40: Darstellung der Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient .....	81
Tabelle 3-41: Darstellung der Berechnung der Jahrestherapiekosten insgesamt.....	81
Tabelle 3-42: Verordnungen von Phosphatbindern 2011 .....	82
Tabelle 3-43: Therapieabbruchrate in den in Modul 4 herangezogenen RCTs .....	84
Tabelle 3-44: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und Umsetzung der Maßnahmen.....	96

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Relatives Sterberisiko in Abhängigkeit von der Serumphosphatkonzentration (Quintilen) .....	18
Abbildung 3-2: Projektion der Prävalenz der Hyperphosphatämie bis 2017 .....	42
Abbildung 3-3: Projektion der Inzidenz der Hyperphosphatämie bis 2017 .....	43

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AKdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
Ca x P-Produkt	Kalzium-Phosphat-Ionenprodukt
CaR	Calcium-sensing Receptor
CKD	Chronic Kidney Disease (Chronische Niereninsuffizienz)
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD mit Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels)
DDD	Defined Daily Dose
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study
EPAR	European Public Assessment Report
FGF-23	Fibroblast Growth Factor 23
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HD	Hämodialyse
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
IU	International Unit
JTK	Jahrestherapiekosten
k. A.	keine Angabe
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
LDL	Low-Density-Lipoprotein
morbiRSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NKF	National Kidney Foundation
OTC	Over-the-counter-Arzneimittel
PD	Peritonealdialyse
PDD	Prescribed Daily Dose

PTH	Parathormon
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Colestilan (BindRen<sup>®</sup>) in der Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen [1, 2], ist Kalziumazetat. Bei Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z.B. Hyperkalzämie), ist Sevelamerhydrochlorid (Renagel<sup>®</sup>) die zweckmäßige Vergleichstherapie.

In den folgenden Ausführungen wird entsprechend in einem zweistufigen System zwischen den Teilanwendungsgebieten AI („ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder“) und AII („mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder“) differenziert.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH hatte am 29.08.2012 eine Anfrage für ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV gestellt. Dieses Beratungsgespräch fand am 22.10.2012 in den Geschäftsräumen des G-BA in Berlin statt und wird vom G-BA unter der Vorgangsnummer 2012-B-047 geführt [3]. In diesem Beratungsgespräch hat der G-BA „für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten“, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Kalzium- oder Aluminium-haltige Phosphatbinder, einzeln oder in Kombination
- bei Patienten, bei denen kalzium- und aluminium-haltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthanarbonat“.

Für die frühe Nutzenbewertung von Colestilan obliegt laut G-BA die jeweilige Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dieses zweistufigen Systems hierbei dem pharmazeutischen Unternehmer.<sup>1</sup> Entsprechend dieser Vorgabe wurde durch Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH Kalziumazetat für Patienten ohne Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamerhydrochlorid für Patienten mit Kontraindikation als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (vgl. auch vorheriger Abschnitt). Hierzu bestimmt der G-BA noch näher, dass sowohl kalzium- als auch aluminiumhaltige Phosphatbinder kontraindiziert sein müssen, damit ein Patient der zweiten Stufe dieses Systems zugerechnet werden kann.

Im weiteren Verlauf des Dossiers wird jedoch davon ausgegangen, dass aluminiumhaltige Phosphatbinder bei allen Patienten in der Zielpopulation (dialysepflichtige Erwachsene mit chronischem Nierenversagen) kontraindiziert sind und somit lediglich die Kontraindikationen für kalziumhaltige Phosphatbinder zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Colestilan in Teilanwendungsgebiet AII heranzuziehen sind. So äußern sich verschiedene Arzneimittelbewerter (u.a. Fricke/Klaus, AKdÄ, AVR, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Deutsches Ärzteblatt) einheitlich und übereinstimmend, dass Aluminium aufgrund der Langzeitakkumulation und den damit verbundenen schwerwiegenden Nebenwirkungen nicht bzw. höchstens kurzfristig in der Behandlung der Hyperphosphatämie eingesetzt werden

---

<sup>1</sup> „Der pharmazeutische Unternehmer kann jeweils innerhalb der Gruppe zwischen den genannten Wirkstoffen wählen.“

sollte [4-10]. In identischer Weise sprechen sich ebenfalls alle Quellen, die vom G-BA in der Bestimmung der zVT herangezogen wurden (und die sich zu aluminiumhaltigen Phosphatbindern äußern) [11] aufgrund von Sicherheitsbedenken grundsätzlich gegen einen Einsatz aluminiumhaltiger Phosphatbinder in der Dauertherapie dialysepflichtiger Patienten mit chronischem Nierenversagen aus [12-18]. Da es sich beim chronischen Nierenversagen jedoch um eine unheilbare Krankheit handelt, muss die Phosphatbindertherapie dauerhaft durchgeführt werden. Folglich ist davon auszugehen, dass nach dem aktuellen Stand der Medizin aluminiumhaltige Phosphatbinder in dieser Patientenpopulation grundsätzlich für die Dauertherapie kontraindiziert sind.

Zudem stellt sich grundsätzlich die Frage, ob es ethisch vertretbar wäre, die Behandlung mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern erst beim Auftreten von Kontraindikationen, d. h. schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie z. B. der Dialyse-Osteomalazie oder der Dialyse-Enzephalopathie, zu beenden.

Bezüglich des Teilanwendungsgebietes AI führt der G-BA in der Begründung zur Bestimmung der Vergleichstherapie weiterhin aus:

„Durch den Beschluss des G-BA bezüglich Aufnahme der nicht verschreibungspflichtigen Phosphatbinder in die Anlage I (so genannte OTC-Übersicht) der Arzneimittel-Richtlinie werden diese als Therapiestandard zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung gemäß § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V bestimmt.“ [3]

Diese Aussage folgt § 12 Abs. 2 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), die aussagt, dass „die Verordnung [nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel] ausnahmsweise zulässig [ist], wenn die Arzneimittel bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten“ [19]. § 12 Abs. 11 führt weitergehend aus, dass in solchen Fällen, in denen die Verordnung eines nicht verschreibungspflichtigen Medikaments medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend ist, die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Medikaments unwirtschaftlich sein kann. Als Konsequenz hieraus ergibt sich, dass Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI als nicht ordnungsfähig zu Lasten der GKV anzusehen ist. Daher wird im Rahmen dieses Dossiers keine weitergehende Betrachtung zum Zusatznutzen von Colestilan gegenüber Kalziumazetat in Teilanwendungsgebiet AI durchgeführt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen*

*Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand statt und führte zur Festlegung der im vorherigen Abschnitt genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese wurde wie im ersten Abschnitt dieses Kapitels dargestellt von Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH entsprechend den Vorgaben des G-BA konkretisiert.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Bestimmung des Anwendungsgebietes von Colestilan wurde die entsprechende Fachinformation [1] bzw. die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [2] herangezogen.

Die Festlegung der Vergleichstherapie wurde der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 22.10.2012 [3] entnommen.

Aussagen zur Kontraindikation aluminiumhaltiger Phosphatbinder wurden den Stellungnahmen verschiedener Arzneimittelbewerter zu Aluminiumsalzen und anderen Phosphatbindern entnommen [4-10], sowie den durch den G-BA herangezogenen Quellen [12-18] für die Festlegung der zVT [11].

Die Schlußfolgerungen zur Verordnungsfähigkeit von Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI ergaben sich aus der Festlegung der zVT durch den G-BA [3] und durch die Arzneimittel-Richtlinie [19].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH (2013): Fachinformation BindRen® 1 g Filmtablette/2 g Granulat/3 g Granulat.
2. Mitsubishi Pharma Europe Ltd. (2013): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - BindRen®. [Zugriff: 21.02.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002377/WC500139167.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002377/WC500139167.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-047.

4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2009): Arzneiverordnungen 2009.
5. Becker-Brüser (2010): Arzneimittelkursbuch. Berlin: Arzneimittel-Verlags-GmbH Berlin.
6. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2005): Wirkstoff Aktuell 02/2005.
7. Fricke, Klaus (2010): Neue Arzneimittel - Fakten und Bewertungen von 2005 bis 2007 zugelassenen Arzneimitteln. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.
8. Schwabe U, Paffrath D (2012): Arzneiverordnungs-Report 2012 : Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer Berlin.
9. Ittel H (2007): Phosphatbinder bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Arzneimitteltherapie; 25:292-7.
10. Breitenborn K (2006): Neuer Wirkstoff für Dialysepatienten. Deutsches Ärzteblatt; Jg. 103(49):3359.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35 a SGB V - Vorgang 2012-B-047 Colestilan.
12. Brunner-Ziegler S, Fröschl B, Hiebinger C, Wimmer A, Zsifkovits J (2009): Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse - Effectiveness and cost-efficiency of phosphate binders in hemodialysis. [Zugriff: 25.07.2012]. URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta236\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta236_bericht_de.pdf).
13. Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, Mendelssohn DC, Tsuyuki RT (2009): The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association; 24(10):3168-74.
14. Navaneethan Sankar D, Palmer Suetonia C, Vecchio M, Craig Jonathan C, Elder Grahame J, Strippoli Giovanni FM (2011): Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. [Zugriff: 25.07.2012]. URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006023/frame.html>.
15. Ohne Autor (2009): KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 0098-6577) [Zugriff: 25.07.2012]. URL: <http://www.kdigo.org/pdf/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf>.
16. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, Lee H, Klarenbach S, Shrive F, et al. (2007): Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association; 22(10):2856-66.
17. Zhang Q, Li M, Lu Y, Li H, Gu Y, Hao C, et al. (2010): Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients. Nephron Clinical practice; 115(4):c259-67.
18. Tran K, Banks R (2009): Sevelamer Hydrochloride for the Treatment of Patients with Chronic Kidney Disease: A Review of the Clinical Effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technology in Health (CADTH).

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (2009): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). [Zugriff: 11.01.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-657/AM-RL\\_2012-07-19\\_2012-08-29.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-657/AM-RL_2012-07-19_2012-08-29.pdf).

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Beschreibung der Störungen des Mineralstoffhaushaltes bei der chronischen Niereninsuffizienz**

Die National Kidney Foundation (NKF) definiert in ihrer Leitlinie „K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification“ [1] chronische Niereninsuffizienz als a) Vorliegen eines Nierenschadens (morphologische oder funktionale Unregelmäßigkeit der Niere, die in ihrer Konsequenz zu einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR) führen kann) oder b) Vorliegen einer GFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  für mehr als drei Monate unabhängig vom Vorhandensein eines Nierenschadens. Eine Unterteilung der chronischen Niereninsuffizienz in verschiedene Teilstadien erfolgt über die GFR nach den in Tabelle 3-1 angegebenen Werten. Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz wird auch als chronisches Nierenversagen bezeichnet und ist definiert als das Vorliegen einer GFR  $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oder der Notwendigkeit zur Nierenersatztherapie (Dialyse (5D) oder Nierentransplantation (5T)).

Tabelle 3-1: Einteilung des chronischen Nierenleidens nach NKF

Stadium	Beschreibung	GFR [ $\text{ml/min/1,73 m}^2$ ]
1	Nierenschaden und normale oder erhöhte GFR	$\geq 90$
2	Nierenschaden und leicht verringerte GFR	60 – 89
3	Moderat verringerte GFR	30 – 59
4	Stark verringerte GFR	15 – 29
5	Nierenversagen	$< 15$ (oder Dialyse)

Chronische Niereninsuffizienz ist definiert entweder durch das Vorhandensein eines Nierenschadens oder einer GFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  für mehr als drei Monate. Nierenschaden ist nach K/DOQI definiert als pathologische Abnormität oder Anzeichen eines Schadens (inklusive Anomalien in Blut- oder Urintests oder in bildgebenden Verfahren) [1].

Im gleichen Maße, wie die Nierenfunktion aufgrund der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) abnimmt, kommt es zu einer Verschiebung des Mineralstoffgleichgewichts, da die Niere neben ihrer Funktion als Entgifter des Organismus u. a. auch für die Regulation des Mineralhaushalts zuständig ist. Hiervon sind insbesondere die Serumwerte von Kalzium, Phosphat und dem Nebenschilddrüsenhormon Parathormon (PTH) betroffen [2-4]. Im gesunden Organismus werden der Serumkalziumspiegel und der Serumphosphatspiegel innerhalb enger Grenzen durch Calcitriol, die aktive Form des Vitamin D, und PTH konstant gehalten [2]. Aufgrund der zunehmenden Schädigung der Niere im Verlauf der CKD ist jedoch die Umwandlung von Vitamin D zu Calcitriol in der Niere reduziert [2, 3]. Infolge der so reduzierten Calcitriolproduktion kommt es zu einer Malresorption von Kalzium im Darm bei gleichzeitig erhöhter Ausscheidungsrate dieses Minerals über die Niere [2-4]. Auf die dadurch drohende Hypokalzämie des Körpers reagiert die Nebenschilddrüse mit verstärkter PTH-Produktion, was letztendlich zu einer sekundären Hyperplasie der Nebenschilddrüse und dem damit verbundenen Bild des sekundären Hyperparathyreoidismus führt [2, 4]. Verstärkt wird die Hyperplasie der Nebenschilddrüse zusätzlich durch die mit zunehmendem Grad der Niereninsuffizienz abnehmende Zahl an Kalzium- und Vitamin-D-Rezeptoren, was eine zunehmende Resistenz der Nebenschilddrüse gegenüber Kalziumreizen zur Folge hat [3].

Eine weitere Folge der chronischen Niereninsuffizienz stellt die Hyperphosphatämie dar. Diese entsteht aufgrund eines Ungleichgewichts zwischen Aufnahme und Ausscheidung von Phosphat, das essenziell durch die verminderte Sekretion von Phosphat über die geschädigten Nieren ausgelöst wird. Da die verminderte Sekretionsleistung von Phosphat in den frühen Stadien der CKD noch durch die Wirkung der phosphaturischen Proteine PTH und FGF-23 (fibroblast growth factor-23) ausgeglichen werden kann [3, 4], kommt es üblicherweise erst zu einem Anstieg des Serumphosphatspiegels, wenn die GFR unter 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fällt; die Hyperphosphatämie wird folglich erst in fortgeschrittenen Stadien der CKD evident [3]. Durch den Anstieg des Serumphosphatspiegels wird eine direkte Feedbackschleife ausgelöst, die die Steigerung der PTH-Produktion zur Folge hat und damit den sekundären Hyperparathyreoidismus weiter verstärkt [5-7]. Mit zunehmendem Grad der Niereninsuffizienz nimmt jedoch die Fähigkeit der Niere, auf zusätzliche PTH-Stimuli zu reagieren, drastisch ab, während gleichzeitig der Serumphosphatspiegel durch die zunehmende Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus den Knochen als weitere Konsequenz der PTH-Hypersekretion weiter steigt – ein Teufelskreis entsteht [3, 4].

Die hier beschriebenen Störungen im Mineralstoffhaushalt haben starke Beeinträchtigungen in Auf- und Umbauprozessen des Knochengewebes zur Folge; Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie können darüber hinaus zu verstärkter Weichteilkalzifizierung führen [3]. Das aus dem sekundären Hyperparathyreoidismus im Zusammenhang mit der chronischen Niereninsuffizienz entstehende Krankheitsbild wird entsprechend auch als „chronic kidney disease – mineral and bone disorder“ (CKD-MBD, vgl. nächster Abschnitt) bezeichnet.

Erhöhte Kalzium-, PTH- und insbesondere Phosphatspiegel infolge der CKD gelten hierbei als unabhängige Risikofaktoren für Mortalität, Morbidität, Hospitalisierungen, reduzierte Lebensqualität und erhöhte Pflegekosten [2, 8].

## CKD-MBD

Unter dem Oberbegriff CKD-MBD werden verschiedene Krankheitsbilder verstanden, die sich letztlich auf den gestörten Mineralstoffwechsel als Folge der chronischen Niereninsuffizienz bzw. den sekundären Hyperparathyreoidismus, wie sie oben beschrieben wurden, zurückführen lassen. Während die klassische Definition der renalen Osteodystrophie lediglich auf Krankheiten des Knochenstoffwechsels als Folgeerscheinung der chronischen Niereninsuffizienz beschränkt ist, wurde die neuere Definition der CKD-MBD auch auf kardiovaskuläre Komplikationen, im Speziellen Weichteilkalzifizierungen, ausgeweitet [3].

Bei CKD-Patienten lassen sich verschiedene Ausprägungen von Knochenstoffwechselstörungen beobachten, deren Ausprägung abhängig ist von verschiedenen Faktoren wie z. B. der Ursache oder der Dauer der Niereninsuffizienz, von genetischen Faktoren oder auch vom individuellen Ernährungsverhalten des jeweiligen Patienten [4]. Unter den üblicherweise im Zusammenhang mit der CKD beobachteten Knochenerkrankungen stellen die Osteitis fibrosa und die adyname Knochenerkrankung die beiden Haupttypen dar.

Die Gründe für die Osteitis fibrosa liegen in der bereits beschriebenen verstärkten PTH-Sekretion, die zu einer gesteigerten Anzahl und erhöhten Aktivität der Osteoklasten im Knochen führt. Aufgrund der dadurch gesteigerten Knochenresorption entstehen im Knochenmark Räume, in denen sich durch die Wirkung von Fibroblasten Bindegewebe ausbildet. Durch diesen Vorgang wird das volle histologische Bild der Osteitis fibrosa evident. Da bei der Osteitis fibrosa Knochenauf- wie -abbau enorm verstärkt werden, bezeichnet man diese Erkrankung auch als „high turnover bone disease“. Die beschriebenen Prozesse führen zu einer allmählichen Erweichung des Knochens, aufgrund derer Patienten mit Osteitis fibrosa vermehrt von Knochenbrüchen und aufgrund der Kalziumfreisetzung aus dem Knochen von Hyperkalzämie betroffen sind [4].

Ähnlich wie die Osteitis fibrosa ist auch die adyname Knochenkrankheit durch eine vermehrte Inzidenz an Knochenbrüchen und Hyperkalzämien charakterisiert. Zusätzlich treten gehäuft Mikrofrakturen auf, die vom Patienten als Knochenschmerzen wahrgenommen werden. Im Gegensatz zur Osteitis fibrosa ist der PTH-Spiegel bei Patienten mit adynamer Knochenkrankheit jedoch vergleichsweise niedrig. Entsprechend unterscheidet sich auch das histologische Bild dieser Erkrankung, das sich in Defekten der Knochenmatrix-mineralisation, verstärkter Osteoid-Dicke und einer verringerten Osteoklasten- und Osteoblastenzahl an der Knochenoberfläche zeigt [4]. Die Häufigkeit der adynamen Knochenkrankheit beträgt nach verschiedenen Quellen zwischen 20 und 50 % bei Hämodialysepatienten [3] und zwischen 40 und 70 % bei Peritonealdialysepatienten [9].

Weitere Knochenerkrankungen, die bei Patienten mit CKD auftreten, sind die Osteomalazie (für die eine der Hauptursachen die Aluminiumintoxikation ist, oft ausgelöst durch aluminiumbasierte Phosphatbinder) sowie die Osteoporose und die Osteosklerose [4].

Wie bereits eingangs beschrieben, wurde die Definition der CKD-MBD im Vergleich zur renalen Osteodystrophie entscheidend dadurch erweitert, dass auch kardiovaskuläre

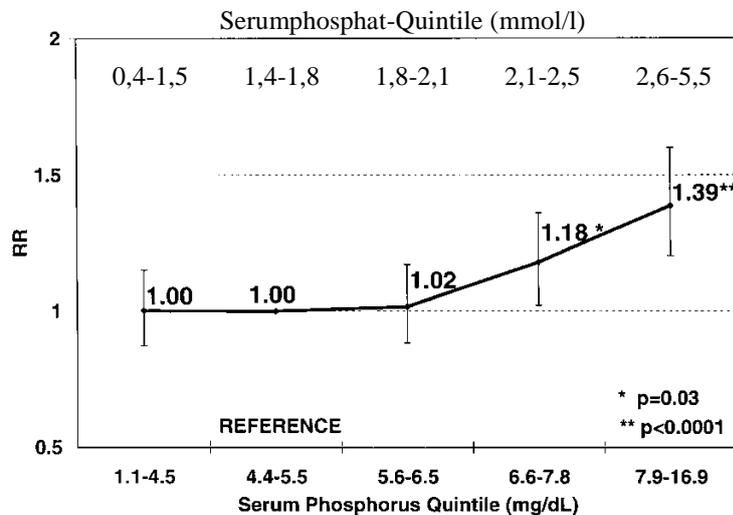
Erkrankungen, im Speziellen Weichteilkalzifizierungen, aufgenommen wurden [3]. Weichteilkalzifizierungen entstehen insbesondere, wenn das Ca x P-Produkt (das Produkt aus Serumkalzium- und Serumphosphatkonzentration) 70 mg/dl überschreitet, jedoch werden bereits bei Produkten unter 50 mg/dl gelegentliche Kalzifizierungen beobachtet [4]. Neben den beiden Haupteinflussfaktoren der Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie scheinen jedoch auch noch weitere Faktoren die Kalzifikationsrate zu beeinflussen. So können Alkalosen, wie sie häufig bei Hämodialysepatienten auftreten, auch zwischen den Dialyseperioden persistieren und somit die Wahrscheinlichkeit zur Ausfällung von Kalziumsalzen in den Weichteilen erhöhen [4].

Weichteilkalzifizierungen können in verschiedenen Organen auftreten, je nach betroffenem Organ kann sich jedoch die genaue chemische Natur der Kalzifizierung unterscheiden. So zeichnen sich die viszerale Organe durch Ablagerung von Hydroxylapatit aus, während in nichtviszerale Organen überwiegend amorphes  $(\text{CaMg})_3(\text{PO}_4)_2$  ausgefällt wird [4]. Weichteilkalzifizierungen treten bei 51 bis 83 % aller Dialysepatienten auf [10-12], die häufigsten Typen der Kalzifizierungen in den CKD-Stadien 4 und 5 sind okuläre Kalzifizierungen. Weiterhin beobachtet werden vaskuläre Kalzifizierungen, die nahezu jede Arterie des Organismus betreffen können [4]. Arterielle Kalzifizierungen treten nur selten bei Kindern auf, sind im Alter zwischen 15 und 30 Jahren eher unüblich, werden jedoch oft bei Patienten beobachtet, die älter als 40 Jahre sind. Häufig treten sie bei Patienten mit Nierenversagen und bei Hämodialysepatienten auf und bleiben auch nach einer erfolgten Nierentransplantation bestehen. Die Inzidenz von vaskulären Kalzifizierungen steigt mit der Dialysedauer [4]. Neben den Augen und den Gefäßen können Kalzifizierungen auch in viszerale Organen wie der Lunge, dem Magen, dem Myokard und den Nieren, in der Haut sowie periartikulär auftreten [4].

### **Zielpopulation**

Die Hyperphosphatämie ist eine übliche Komplikation der CKD, die im Allgemeinen in fortgeschrittenen Stadien auftritt. Hyperphosphatämie ist hierbei definiert durch eine Serumkonzentration  $> 1,7$  mmol/l [13] und es ist davon auszugehen, dass nahezu alle Patienten mit chronischem Nierenversagen (CKD Stadium 5) eine Hyperphosphatämie zeigen, sofern keine Schritte unternommen werden, dies zu verhindern [14]. Seit längerem ist bereits bekannt, dass bei CKD-Patienten eine direkte Beziehung zwischen erhöhtem Serumphosphat Spiegel und Mortalität besteht (vgl. Abbildung 3-1) [15-17]. Unter anderem zeigen Hämodialysepatienten mit einem Serumphosphat Spiegel  $> 2,10$  mmol/l ein um den Faktor 1,27 erhöhtes relatives Sterberisiko im Vergleich zu Patienten mit einem Phosphat Spiegel zwischen 0,77 und 2,10 mmol/l [15].

Abbildung 3-1: Relatives Sterberisiko in Abhängigkeit von der Serumphosphatkonzentration (Quintilen)



RR = relatives Risiko

Quelle: Block et al., 1998 [15].

Der erste Schritt in der Behandlung der Hyperphosphatämie ist die Ernährungsberatung und -umstellung, um die Zufuhr an Phosphat durch die Nahrung zu reduzieren. Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien der Hyperphosphatämie kann der Serumphosphatspiegel auf diese Weise jedoch nur noch unzureichend kontrolliert werden, so dass hier zusätzlich phosphatbindende Arzneimittel eingesetzt werden. Diese führen zu einer reduzierten Phosphatresorption im Gastrointestinaltrakt und tragen damit effektiv zur Senkung des Serumphosphatspiegels bei. Bei Dialysepatienten erfolgt zusätzlich noch eine Ausfiltrierung des Serumphosphats durch die Dialyse, diese Maßnahme allein wäre jedoch nicht ausreichend zur Kontrolle der Hyperphosphatämie.

Die Behandlung mit Phosphatbindern stellt jedoch gleichzeitig einen signifikanten Anteil der hohen täglichen Arzneimittelbelastung von Dialysepatienten dar und führt dazu, dass der Behandlungsplan von den Patienten oft nicht eingehalten wird. Dies hat zur Folge, dass der Serumphosphatspiegel nicht ausreichend kontrolliert werden kann [18]. Insofern spielt hier die Anwendungsfreundlichkeit eines Präparats eine zentrale Rolle. Darreichungsformen, die die Patienten einfacher zu sich nehmen können, wie z. B. das auch als Granulat angebotene BindRen<sup>®</sup>, tragen dazu bei, diese Belastung zu minimieren und damit die Adhärenz an den Behandlungsplan zu verbessern.

In der Fachinformation zu BindRen<sup>®</sup> [19] ist das Anwendungsgebiet wie folgt definiert:

„BindRen<sup>®</sup> 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.“

Die Zielpopulation von Colestilan besteht somit aus erwachsenen Patienten in Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz (chronisches Nierenversagen), die ohne Behandlung mit Phosphatbindern einen Serumphosphatspiegel  $> 1,7$  mmol/l aufweisen würden, und eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA für dieses Anwendungsgebiet u. a. kalziumhaltige Phosphatbinder bestimmt. Sind kalziumhaltige Phosphatbinder kontraindiziert, ist u. a. Sevelamer zweckmäßige Vergleichstherapie für Colestilan. Die Zielpopulation von Colestilan wird im Folgenden entsprechend als zusammengesetzt aus zwei Teilpopulationen angesehen – AI „Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder“ – und AII „Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder“ –, die getrennt betrachtet werden müssen.

Da jedoch der G-BA durch den Beschluss, kalziumhaltige Phosphatbinder in die OTC-Ausnahmeliste aufzunehmen, diese als Therapiestandard bestimmt hat [20] und damit das verschreibungspflichtige Colestilan in diesem Teilanwendungsgebiet als nicht verordnungsfähig anzusehen ist [21], wird im weiteren auf eine nähergehende Betrachtung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber Kalziumazetat (Teilanwendungsgebiet AI) verzichtet.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Einschränkungen beim Gebrauch von kalziumbasierten Phosphatbindern**

Wie im vorherigen Kapitel bereits beschrieben wurde, ist für die Behandlung der Hyperphosphatämie der Einsatz von Phosphatbindern unerlässlich. Zur Reduktion des Phosphatspiegels finden – insbesondere bei nur geringer Nierenfunktionsstörung – kalziumbasierte Phosphatbinder wie z. B. Kalziumazetat und Kalziumkarbonat breite Anwendung [22]. Weil jedoch freies Kalzium aus diesen Präparaten in den Organismus aufgenommen und dadurch der Serumkalziumspiegel erhöht werden kann, sind diese wegen des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei hyperkalzämischen Patienten kontraindiziert [23-27]. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen relevanter Leitlinien wider, die sich bei Patienten mit erhöhtem Kalziumspiegel im Serum, bereits vorhandenen Weichteilkalzifizierungen, adynamer Knochenkrankheit oder dauerhaft niedrigem PTH-Spiegel für den Einsatz kalziumfreier Phosphatbinder aussprechen [3, 4, 28, 29]. Die Häufigkeiten der genannten pathologischen Veränderungen (und damit Gründe für die

Restriktion der Kalziumzufuhr insbesondere auch durch kalziumhaltige Phosphatbinder) betragen bei Dialysepatienten nach verschiedenen Quellen zwischen 16 % und 54 % für Hyperkalzämie [10, 11, 30], zwischen 51 % und 93 % für Kalzifizierungen [10-12], 20 bis 50 % (Hämodialyse) [3] bzw. 40 bis 70 % (Peritonealdialyse) [9] für adynamie Knochenerkrankungen und 57 % für dauerhaft erniedrigten PTH-Spiegel [11]. Nach Ausführungen der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome)-Leitlinie erreicht der Serumkalziumspiegel generell bei 25 bis 50 % der dialysepflichtigen Patienten mit chronischem Nierenversagen zudem Werte, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert werden, was einen weiteren Grund für die Beschränkung der Kalziumzufuhr in dieser Patientenpopulation darstellt [3].

Laut der K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)-Leitlinie der National Kidney Foundation (NKF) sollte die tägliche Kalziumzufuhr durch kalziumbasierte Phosphatbinder bei Patienten mit chronischem Nierenversagen 1,5 g an elementarem Kalzium nicht übersteigen [4]<sup>2</sup>. Unter Berücksichtigung dieses Hinweises wäre ein Therapieerfolg beispielsweise mit Calcet<sup>®</sup> 950 mg Filmtabletten nur eingeschränkt möglich, da für dieses Medikament lediglich eine Dosis bis zu sechs Tabletten (5,7 g Kalziumazetat, entsprechend etwa 1,4 g elementarem Kalzium) – und damit zwei Tabletten höher als die Einstiegsdosis – die Empfehlung der K/DOQI-Leitlinie für den Einsatz kalziumhaltiger Phosphatbinder nicht überschreitet. Der Einsatz von Kalziumkarbonat z. B. in Form von CC-Nefro<sup>®</sup> 500 mg Filmtabletten in der Maximaldosis (10 g Kalziumkarbonat; entsprechend etwa 4 g elementarem Kalzium) würde sogar eine Überschreitung der empfohlenen Gesamttagesdosis und an elementarem Kalzium (gesamte Aufnahme durch kalziumbasierte Phosphatbinder und durch die Nahrung) bedeuten [25, 26].

Als Alternative zu kalziumbasierten Phosphatbindern werden von den Leitlinien für Dialysepatienten in der hier beschriebenen Situation kalziumfreie Phosphatbinder empfohlen [4].

### **Einschränkungen beim Gebrauch magnesiumbasierter Phosphatbinder**

Analog zur Wirkung kalziumbasierter Phosphatbinder auf den Serumkalziumspiegel führt die Aufnahme freien Magnesiums aus magnesiumbasierten Phosphatbindern (z. B. OsvaRen<sup>®</sup>) zu einer Erhöhung des Serummagnesiumspiegels. Insbesondere bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) ist dadurch die Gefahr einer Hypermagnesiämie gegeben, da die Niere in diesem Zustand der chronischen Insuffizienz nicht mehr in der Lage ist, überschüssiges Magnesium in ausreichendem Maße auszuschcheiden. Die Symptome der Hypermagnesiämie sind überwiegend neurologischer Art, höhere Konzentrationen können zu Atem- und Herzstillstand führen [13]. Entsprechend sind magnesiumbasierte Phosphatbinder bei Hypermagnesiämie kontraindiziert [23].

---

<sup>2</sup> „In CKD Patients With Kidney Failure (Stage 5): [...] 5.5 The total dose of elemental calcium provided by the calcium-based phosphate binders should not exceed 1,500 mg/day (OPINION), and the total intake of elemental calcium (including dietary calcium) should not exceed 2,000 mg/day. (OPINION)“

### **Einschränkungen beim Gebrauch metallbasierter Phosphatbinder**

Eine Alternative zu kalzium- und magnesiumbasierten Phosphatbindern stellen weitere metallbasierte Phosphatbinder dar. Hierbei ist zwischen aluminiumbasierten Phosphatbindern und Lanthankarbonat zu unterscheiden.

Ein gewisser Anteil des Aluminiums, der nicht zur Phosphatbindung im Gastrointestinaltrakt beiträgt, kann ebenfalls vom Organismus resorbiert werden. Speziell bei stark niereninsuffizienten Patienten kann dies zu einer dauerhaften Erhöhung des Serumaluminiumspiegels und letztlich zu einer toxischen Akkumulation von Aluminium im Knochen führen [31, 32]. Klinische Manifestationen dieser Aluminiumintoxikation stellen die Dialyse-Osteomalazie (Mikrofrakturen mit dem Symptom anhaltender Knochenschmerzen und Spontanfrakturen) und die Dialyse-Enzephalopathie (sprachliche und motorische Störungen, Krampfanfälle, Nachlassen der geistigen Fähigkeiten) dar [31]. Aufgrund der Risiken, die durch die potenzielle Aluminiumintoxikation entstehen, ist die Anwendung aluminiumbasierter Phosphatbinder sehr eingeschränkt. Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen relevanter Leitlinien sowie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wider, die Aluminium ausschließlich für die Kurzzeitbehandlung empfehlen [3, 4, 33].

Ähnliche Bedenken wie gegenüber aluminiumbasierten Phosphatbindern bestehen auch gegenüber Lanthankarbonat. Obwohl Lanthan nur in sehr geringem Maße wasserlöslich ist, wurde doch eine signifikante Aufnahme und anschließende Akkumulation dieses Metalls im Knochen nachgewiesen [34-36]. Diese könnte ebenso wie Aluminium zu einer toxischen Langzeitwirkung führen aufgrund derer Lanthan „keine Zulassung für die Langzeittherapie [besitzt] und [...] nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung länger als 2 Jahre gegeben werden [sollte]“ [33].

### **Einschränkungen beim Gebrauch von Sevelamer**

Im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Phosphatbindern ist Sevelamer nicht resorbierbar [37, 38] und sollte nicht zu toxischen Akkumulationen führen und auch die Serumspiegel von Magnesium und Kalzium nicht beeinflussen. Obwohl auch aufgrund des Wirkmechanismus von Sevelamer nicht von einer Beeinflussung des Serumkalziumspiegels auszugehen ist, wurde in den Colestilan-Zulassungsstudien MCI-196-E07 und MCI-196-E10 nach dem Einsatz von Sevelamerhydrochlorid doch ein tendenzieller Anstieg im Serumkalziumspiegel beobachtet [39]. In einer Studie von Block und Kollegen wurden darüber hinaus verstärkt Kalzifizierungen der Koronararterien und der Aorta als Folge des Einsatzes verschiedener Phosphatbinder, u. a. auch von Sevelamerkarbonat, nachgewiesen [40]. Wenn auch der weitaus größte Teil des in dieser Studie beobachteten Effektes auf die Wirkung von Kalziumazetat zurückzuführen ist, scheint dennoch Sevelamerkarbonat einen gewissen Anteil an diesen Veränderungen zu besitzen.

### **Spezifischer Bedarf von BindRen®**

Das vorrangige Ziel der Behandlung der Hyperphosphatämie besteht in der Senkung des Phosphatspiegels auf oder unter einen definierten Wert von 1,78 mmol/l (laut K/DOQI-Leitlinie [4]) bzw. in Richtung eines normalen Bereiches bei dialysepflichtigen CKD-Patienten (laut KDIGO-Leitlinie [3]). In dieser Beziehung ist BindRen® effektiv und zudem mindestens gleichwertig mit den existierenden Arzneimitteln in der gleichen Indikation.

Darüber hinaus weist BindRen® keine der zuvor beschriebenen Einschränkungen in der Behandlung der Hyperphosphatämie auf. Da Colestilan vom Organismus nicht resorbiert wird [41], ist eine Langzeitakkumulation und damit verbundene toxische Wirkung ähnlich wie die von Aluminium oder Lanthan ausgeschlossen. Eine Beeinflussung des Serummagnesiumspiegels und die damit verbundene Gefahr einer Hypermagnesiämie, wie sie bei magnesiumbasierten Phosphatbindern auftreten kann, ist durch die magnesiumfreie Formulierung von BindRen® ebenfalls ausgeschlossen.

Zusätzlich zeigt BindRen® keinerlei negativen Effekt auf den Serumkalziumspiegel [39, 42, 43] – in den Vergleichsstudien zu Sevelamer wurde sogar eine Senkung des Kalziumspiegels über den gesamten Versuchszeitraum von einem Jahr beobachtet – und vermeidet damit die Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse und Knochenstoffwechselstörungen, die mit einem erhöhten Serumkalziumspiegel assoziiert sind. BindRen® ist somit uneingeschränkt bei Patienten im CKD-Stadium 5D (Dialyse) einsetzbar, bei denen kalziumbedingte kardiovaskuläre Erkrankungen die Hauptursache für Morbidität und Mortalität darstellen [44].

Als zusätzlicher Nebeneffekt senkt BindRen® den Serumspiegel des Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Cholesterins und hilft somit bei der Kontrolle der Hyperlipidämie. Die Hyperlipidämie, die in der Allgemeinbevölkerung mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [45], ist eine häufige Komplikation bei CKD-Patienten [46-48] und erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion des LDL-Spiegels auch in dieser Patientenpopulation von Nutzen ist [46].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass BindRen® sehr viel weniger Einschränkungen in der Anwendung aufweist als die zurzeit erhältlichen Phosphatbinder, da keine der dort beschriebenen Einschränkungen von kalzium-, magnesium- oder metallbasierten Phosphatbindern sowie Sevelamer für dieses Produkt gilt.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in Stadium 5, die eine Hämodialyse (HD) oder eine Peritonealdialyse (PD) erhalten, wurde zunächst eine systematische Literaturrecherche mit dem Ziel durchgeführt, epidemiologische Studien zur Situation in Deutschland zu identifizieren (Suchstrategie in Abschnitt 3.2.5). Diese Suche ergab jedoch keinen Treffer. Im Rahmen dieses Nutzendossiers wird daher versucht, anhand von Daten zur Prävalenz und Inzidenz der chronischen Dialyse und über verschiedene medizinisch und mathematisch ermittelte Grundannahmen die Prävalenz und Inzidenz der Hyperphosphatämie abzuschätzen. Hierzu wurde zunächst eine erneute systematische Literaturrecherche durchgeführt (Suchstrategie in Abschnitt 3.2.5), dieses Mal jedoch mit dem Ziel, epidemiologische Studien zu identifizieren, die entsprechende Daten zu Prävalenz und Inzidenz der chronischen Dialyse berichten. Diese Suche ergab insgesamt drei Treffer [49-51]. Die Untersuchungen von Hoffmann [49] und Icks [50] beschränken sich in ihren Betrachtungen jedoch auf Patienten, die älter als 30 Jahre sind, und bilden damit das Anwendungsgebiet von Colestilan nicht vollständig ab. Sie werden entsprechend nicht für die Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz herangezogen. Die Studie von Stel und Kollegen [51] berichtet für Deutschland Inzidenz- und Prävalenzdaten, die denen entsprechen, die durch die QuaSi-Niere gGmbH 2006 erhoben wurden und im Jahresbericht der Gesellschaft 2007 veröffentlicht wurden. Da weiter untenstehend die Ursprungsdaten dieser Erhebung ebenfalls berichtet werden, wird auf eine gesonderte Betrachtung an dieser Stelle verzichtet.

Eine Bestimmung von Prävalenz und Inzidenz der Hyperphosphatämie anhand der in der systematischen Literatursuche gefundenen Studien ist folglich nur unzureichend möglich. Im Folgenden werden daher anhand alternativer Herangehensweisen diese Merkmale für die chronische Dialyse abgeschätzt. Hierzu wird auf Daten zurückgegriffen, die für den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (morbiRSA) erhoben wurden bzw. den Jahresberichten der QuaSi-Niere gGmbH bis 2007 und den aktuellen Jahresberichten des Datenanalysten zur Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse (MNC – Medical Netcare GmbH) entstammen.

### **Grundannahmen**

Inzidenz und Prävalenz der Hyperphosphatämie über das Merkmal des Serumphosphatspiegels zu erheben, ist als sehr problematisch anzusehen. Zum einen sind Patientenregister, die individuelle Angaben zum Serumphosphatspiegel von Dialysepatienten bieten, nur schwer verfügbar. Zum anderen ist davon auszugehen, dass in der aktuellen Therapiesituation in Deutschland Inzidenz und Prävalenz der Hyperphosphatämie stark unterschätzt würden, da der bereits durchgeführte flächendeckende Einsatz der Phosphatbindertherapie höchstwahrscheinlich bei vielen Patienten zu einem normalen oder annähernd normalen Phosphatspiegel geführt hat. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass der überwiegende Anteil der Patienten mit chronischem Nierenversagen eine Hyperphosphatämie entwickeln würde, sofern keine Maßnahmen zur Phosphatkontrolle durchgeführt würden [14]. Genau diese Überlegung wird im Rahmen dieses Nutzendossiers zur Grundannahme für das Vorgehen bei der Einschätzung von Inzidenz und Prävalenz der

Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine HD oder eine PD erhalten, gemacht: Es wird davon ausgegangen, dass alle Patienten, die eine dauerhafte HD oder PD sowie eine Phosphatbindertherapie erhalten, ohne Behandlung eine Hyperphosphatämie zeigen würden.

Zur Bestimmung der Rate chronisch dialysepflichtiger Patienten in Deutschland, die eine Phosphatbindertherapie erhalten, wird auf Daten zurückgegriffen, die durch die Dialysis Outcomes and Patterns Studie (DOPPS) erhoben wurden. Hierbei handelt es sich um eine prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie, die auf Stichproben von repräsentativen Dialyseeinrichtungen in 19 Ländern – u. a. auch Deutschland – basiert. Die DOPPS-Studie gibt in ihrem Jahresbericht 2010 den Anteil an Patienten in Deutschland, die eine Phosphatbindertherapie erhalten, innerhalb des letzten Erhebungszeitraumes (DOPPS 4) mit 79,4 % an [52]. Folglich wird im Weiteren davon ausgegangen, dass 79,4 % aller Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine HD oder eine PD erhalten, eine Hyperphosphatämie aufweisen (bzw. sie ohne Therapie aufweisen würden).

### **Inzidenz**

Als mögliche Quellen zur näherungsweise Bestimmung der Inzidenz der Hyperphosphatämie bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischem Nierenversagen in Deutschland über die Inzidenz der chronischen Dialyse bieten sich primär zwei Quellen an: die Jahresberichte der QuaSi-Niere gGmbH bis 2007 (hierzu ausführlicher im Folgenden) und die Jahresberichte des Datenanalysten MNC-Medical Netcare GmbH zur Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse.

Bei der QuaSi-Niere gGmbH handelt es sich um eine gemeinnützige Gesellschaft, die 1998 aus einem Projekt der Bundesverbände der Krankenkassen und der Leistungserbringer in der Nierenersatztherapie unter Beteiligung des Bundesverbandes Niere e. V. hervorgegangen ist, mit dem Ziel, die Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie zu fördern. Zu diesem Zweck wandte sich die QuaSi-Niere gGmbH an insgesamt etwa 1.200 Einrichtungen für chronische Nierenersatztherapie in Deutschland, die auf freiwilliger Basis einen Datenerhebungsbogen an QuaSi-Niere zurücksenden konnten. Auf dieser Grundlage wurden in den Jahren 2002 bis 2007 Jahresberichte zur Situation von Dialysepatienten in Deutschland erstellt. Nach Verabschiedung der Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse 2006 [53] und anschließender Beauftragung der MNC-Medical Netcare GmbH als zuständiger Datenanalyst wurden die Datenerhebungen von QuaSi-Niere 2007 jedoch eingestellt und keine neuen Jahresberichte mehr erstellt.

Neben verschiedenen weiteren Angaben werden in den Jahresberichten der QuaSi-Niere GmbH auch Daten zu Prävalenz und Inzidenz der chronischen Dialysebehandlung in deutschen Dialysezentren berichtet. Die jährliche Inzidenz ist zusammenfassend in Tabelle 3-2 dargestellt, die Prävalenz wird im nächsten Abschnitt berichtet.

Tabelle 3-2: Jährliche Inzidenz der chronischen Dialyse in Deutschland (nach QuaSi-Niere)

Jahr	Inzidenz		
	HD	PD	insgesamt
2002	13.425	791	14.216
2003	14.402	763	15.165
2004	14.953	856	15.809
2005	15.578	973	16.551
2006	16.241	1.067	17.308

HD = Hämodialyse, PD – Peritonealdialyse

Quelle: Jahresberichte QuaSi-Niere gGmbH 2003 – 2007 [54-58].

Die in Tabelle 3-2 angegebenen Daten beschreiben die jährliche Inzidenz der chronischen Dialyse über die Gesamtbevölkerung Deutschlands. (Zur Bestimmung der Größe der Gesamtbevölkerung wurde auf Daten des Gesundheitsberichts des Bundes zurückgegriffen [59]). Da BindRen<sup>®</sup> jedoch ausschließlich für erwachsene Patienten zugelassen ist, müssen die berichteten Daten zur Inzidenz um die Bevölkerungsgruppe der Kinder und Jugendlichen bereinigt werden. Dies erfolgte durch Subtraktion der ebenfalls in den Jahresberichten angegebenen Inzidenzen für die Dialyse bei Kindern und Jugendlichen (Tabelle 3-3). Anhand der altersbereinigten Inzidenzen wurden zudem Inzidenzraten bezogen auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands berechnet, die ebenfalls in Tabelle 3-3 dargestellt sind.

Tabelle 3-3: Altersbereinigte jährliche Inzidenzrate der chronischen Dialyse in Deutschland (nach QuaSi-Niere)

Jahr	Gesamtbevölkerung (nur Erwachsene)	Inzidenz			Inzidenzrate (altersbereinigt) [pro Million]
		insgesamt	Kinder und Jugendliche	altersbereinigt	
2002	67.173.064	14.216	82	14.134	210
2003	67.375.931	15.165	103	15.062	224
2004	67.561.538	15.809	137	15.672	232
2005	67.771.588	16.551	108	16.443	243
2006	67.967.580	17.308	111	17.197	253

Quellen: Jahresberichte QuaSi-Niere gGmbH 2002 – 2007 [54-58], Gesundheitsberichterstattung des Bundes [59], eigene Berechnung. Die Gesamtbevölkerung Deutschlands (Jahresdurchschnitt) wurde aus Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) bestimmt und um den Anteil der Kinder und Jugendlichen (Bevölkerungsgruppe < 18 Jahre) bereinigt.<sup>3</sup>

Legt man den in den Vorüberlegungen dargelegten Anteil von 79,4 % der dialysepflichtigen Patienten, die eine Hyperphosphatämie aufweisen, zugrunde, so ergibt sich aus der soeben ermittelten Gesamtinzidenz der chronischen Dialyse (253 Patienten pro eine Million Einwohner) ein Wert von 201 Patienten pro eine Million Einwohner mit Hyperphosphatämie für das Jahr 2006 (Tabelle 3-4). Weiterhin ist eine stetige Zunahme der jährlichen Inzidenz der chronischen Dialyse von durchschnittlich etwa 5 % über die verschiedenen Berichtszeiträume zu beobachten (vgl. Tabelle 3-21).

Zu beachten ist bei den bisherigen Ausführungen, dass durchschnittlich etwa 10 % der angeschriebenen Dialyseeinrichtungen nicht auf die Anfragen der QuaSi-Niere gGmbH geantwortet hatten und folglich aus diesen Einrichtungen keine Daten in die Erhebungen eingegangen sind. Zur Abschätzung der tatsächlichen Inzidenzrate wird im Rahmen dieses Nutzendossiers davon ausgegangen, dass in den nicht antwortenden Dialyseeinrichtungen im Schnitt genauso viele Dialysepatienten betreut werden wie in den Einrichtungen, die sich am Jahresbericht beteiligt haben. Damit erhöht sich der ermittelte Wert um 10 % und es ergibt sich eine jährliche Inzidenzrate der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine HD oder eine PD erhalten von 223 pro Million für das Jahr 2006 (vgl. Tabelle 3-4).

<sup>3</sup> Die Größe der Altersgruppe < 18 Jahre wurde aus den Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes folgendermaßen bestimmt: „Altersstufe < 15 Jahre“ + „Altersstufe 15 bis unter 20 Jahre“ – („Altersstufe 18 bis unter 19 Jahre“ + „Altersstufe 19 bis unter 20 Jahre“).

Tabelle 3-4: Jährliche Inzidenzrate der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen (nach QuaSi-Niere)

<b>Jahr</b>	<b>Jährliche Inzidenzrate Hyperphosphatämie (nach QuaSi-Niere, Resonanz 90 %)</b>	<b>Jährliche Inzidenzrate Hyperphosphatämie (Hochrechnung 100 %)</b>
2006	201 pro eine Million Einwohner	223 pro eine Million Einwohner

Quelle: Eigene Berechnung.

Nach Verabschiedung der Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse [53] durch den G-BA 2006 wurde die Berichterstattung zur Qualitätssicherung in der Dialyse durch die QuaSi-Niere gGmbH nicht weiter fortgesetzt. Als Datenanalyst für die Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse wurde die MNC-Medical Netcare GmbH beauftragt. Die Qualitätssicherungsrichtlinie umfasst sämtliche Dialyseeinrichtungen, in denen gesetzlich versicherte Patienten in der Bundesrepublik Deutschland behandelt werden.

In den Jahresberichten zur Qualitätssicherungsrichtlinie von 2010 und 2011 [60, 61] werden in den Abschnitten IX bis XI ebenfalls Angaben zur Anzahl neu aufgenommenen ständiger Dialyseverfahren im jeweiligen Berichtsjahr gemacht. Diese Angaben sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst.

Tabelle 3-5: Jährliche Inzidenz der chronischen Dialyse (nach MNC)

<b>Jahr</b>	<b>Inzidenz</b>		
	HD	PD	insgesamt
2010	5.012	504	5.516
2011	4.428	505	4.933

HD = Hämodialyse, PD = Peritonealdialyse

Quelle: Jahresberichte Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse 2010 und 2011 [60, 61].

Die in Tabelle 3-5 aufgeführten Angaben beziehen sich auf alle Altersgruppen und müssen entsprechend zur Bestimmung der jährlichen Inzidenz der chronischen Dialyse um die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen bereinigt werden. Die altersbereinigte jährliche Inzidenz sowie eine Berechnung der jährlichen Inzidenzrate finden sich in Tabelle 3-6. Da die Jahresberichte der MNC-Medical Netcare GmbH jedoch ausschließlich gesetzlich versicherte Dialysepatienten erfasst, erfolgt die Berechnung der Inzidenzraten nicht in Bezug zur Gesamtbevölkerung, sondern in Bezug auf die Anzahl der im gleichen Zeitraum gesetzlich versicherten Personen über 20 Jahren<sup>4</sup> [62].

<sup>4</sup> Die Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes differenzieren bezüglich der Anzahl der gesetzlich versicherten Kinder und Jugendliche lediglich in die Alterstufen "< 15 Jahre" und "15 bis unter 20 Jahre".

Tabelle 3-6: Altersbereinigte jährliche Inzidenzrate der chronischen Dialyse (nach MNC)

Jahr	Gesetzlich versicherte Personen (altersbereinigt)	Inzidenz			Inzidenzrate (altersbereinigt) [pro Million]
		insgesamt	< 19 Jahre	altersbereinigt	
2010	56.971.666	5.516	72	5.444	96
2011	57.012.210	4.933	46	4.887	86

Quellen: Jahresberichte Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse 2010 und 2011 [60, 61], Gesundheitsberichterstattung des Bundes [62], eigene Berechnung. Die Anzahl gesetzlich versicherter Personen wurde aus Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de) bestimmt und um den Anteil der Kinder und Jugendlichen (Bevölkerungsgruppe < 20 Jahre) bereinigt.<sup>5</sup>

Unter Berücksichtigung des in den Vorüberlegungen angenommenen Anteils von 79,4 % chronischer Dialysepatienten, die eine Hyperphosphatämie aufweisen, ergibt sich aus diesen Daten eine Inzidenzrate für die Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine HD oder eine PD erhalten, von 76 bzw. 68 pro eine Million GKV-Versicherter (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Jährliche Inzidenzrate der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen (nach MNC)

Jahr	Jährliche Inzidenzrate Hyperphosphatämie
2010	76 pro eine Million GKV-Versicherter
2011	68 pro eine Million GKV-Versicherter

Quelle: Eigene Berechnung.

Wie zu sehen ist, unterscheiden sich die jährlichen Inzidenzraten, die aufgrund der Daten aus den Jahresberichten der QuaSi-Niere gGmbH einerseits und den neueren Berichten der MNC-Medical Netcare GmbH andererseits ermittelt wurden, sehr stark. Diese Diskrepanz rührt daher, dass zur Datenerfassung für die Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse ausschließlich ambulante Einrichtungen berücksichtigt wurden, während der Jahresbericht von QuaSi-Niere in den jeweiligen Jahren die Inzidenz sowohl in den ambulanten als auch in den stationären Dialyseeinrichtungen erfasst. Für die Betrachtung der Inzidenz aus beiden Quellen wird daher eine Spanne angenommen, deren obere Grenze aus der Inzidenz nach QuaSi-Niere und deren Untergrenze aus den Daten der Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse abgeleitet ist. Die Inzidenzrate der Hyperphosphatämie von dialysepflichtigen Patienten im CKD-Stadium 5 wird entsprechend mit 68 bis 223 pro Million Einwohner angenommen (Tabelle 3-8). Aus den aufgeführten Gründen muss jedoch davon ausgegangen werden, dass die aktuelle Inzidenzrate der Hyperphosphatämie niedriger als die angegebene Obergrenze liegt.

<sup>5</sup> Die Größe der Altersgruppe < 20 Jahre wurde aus den Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes folgendermaßen bestimmt: „Altersstufe < 15 Jahre“ + „Altersstufe 15 bis unter 20 Jahre“.

Tabelle 3-8: Jährliche Inzidenzrate Hyperphosphatämie (Synthese)

<b>Jährliche Inzidenzrate Hyperphosphatämie</b>	68 – 223 pro eine Million Einwohner
---	-------------------------------------

### Prävalenz

Zur näherungsweise Bestimmung der Prävalenz der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine HD oder eine PD erhalten, über die Prävalenz der chronischen Dialyse können zwei Quellen herangezogen werden. Zum einen werden in den bereits zuvor zitierten Jahresberichten der QuaSi-Niere gGmbH neben Inzidenzdaten auch Angaben zur Prävalenz der chronischen Dialyse in Deutschland gemacht. Zum anderen ist es auch möglich, über Daten, die für den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (morbiRSA) erhoben wurden, auf die Prävalenz der chronischen Dialyse in Deutschland zurückzuschließen.

Auf die Datengrundlage der Jahresberichte der QuaSi-Niere gGmbH wurde bereits im vorherigen Abschnitt eingegangen, auf eine Wiederholung wird hier verzichtet. In Tabelle 3-9 sind die Daten wiedergegeben, die der Bericht über die Prävalenz der chronischen Dialyse enthält.

Tabelle 3-9: Prävalenz der chronischen Dialyse im jeweiligen Berichtsjahr (nach QuaSi-Niere)

Jahr	Prävalenz			Prävalenzrate [pro Million]
	HD	PD	insgesamt	
2002	54.184	2.697	56.881	689
2003	55.871	2.708	58.579	710
2004	58.168	2.824	60.992	739
2005	60.441	3.016	63.427	769
2006	63.307	3.201	66.508	808

HD = Hämodialyse, PD = Peritonealdialyse

Quelle: Jahresberichte QuaSi-Niere gGmbH 2002 – 2007 [54-58].

Die in Tabelle 3-9 angegebenen Daten beschreiben – ähnlich wie zuvor bei der jährlichen Inzidenz – die Prävalenz der chronischen Dialyse im jeweiligen Berichtsjahr lediglich für die Gesamtbevölkerung. Zur Bestimmung der Prävalenz der chronischen Dialyse im Anwendungsgebiet von BindRen<sup>®</sup> müssen die Angaben folglich um die Bevölkerungsgruppe der Kinder und Jugendlichen bereinigt werden. Im Gegensatz zur Inzidenz werden für den Anteil von Kindern und Jugendlichen an der Gesamtzahl der Dialysepatienten in den Berichten jedoch keine konkreten Angaben gemacht. Lediglich der Anteil dieser Bevölkerungsgruppe an der Gesamtzahl von Patienten in der chronischen Nierenersatztherapie wird berichtet. Ausgehend von dieser Angabe wird die Prävalenz der

chronischen Dialyse bei erwachsenen Patienten in Form einer Spanne abgeschätzt. Als Ober- bzw. Untergrenze wird hierbei gesetzt, dass alle oder keine Kinder und Jugendlichen in der chronischen Nierenersatztherapie eine chronische Dialyse erhalten, da nicht klar ist, ob der Anteil von Kindern und Jugendlichen in der Nierenersatztherapie ihrem Anteil an der chronischen Dialyse entspricht oder ob möglicherweise bei Kindern und Jugendlichen proportional häufiger eine Nierentransplantation durchgeführt wird. Die Ergebnisse dieser Berechnungen finden sich in Tabelle 3-10, daraus berechnete Prävalenzraten für die chronische Dialyse in Tabelle 3-11.

Tabelle 3-10: Altersbereinigte Prävalenz der chronischen Nierenersatztherapie im jeweiligen Berichtsjahr (nach QuaSi-Niere)

Jahr	Prävalenz (chronische Nierenersatztherapie)			
	Gesamt	Kinder und Jugendliche	Altersbereinigt	Anteil Kinder und Jugendliche [%]
2002	75.777	806	74.971	1,06
2003	78.281	890	77.391	1,14
2004	82.305	871	81.434	1,06
2005	87.151	927	86.224	1,06
2006	91.718	862	90.856	0,94

Quellen: Jahresberichte QuaSi-Niere gGmbH 2002 – 2007 [54-58], eigene Berechnung.

Tabelle 3-11: Altersbereinigte Prävalenzrate der chronischen Dialyse in Deutschland im jeweiligen Berichtsjahr (nach QuaSi-Niere)

Jahr	Gesamtbevölkerung (nur Erwachsene)	Prävalenz			Prävalenzrate (altersbereinigt) [pro Million]
		Insgesamt	Anteil Kinder und Jugendliche	alters- bereinigt	
2002	67.173.064	56.881	0 – 1,06 %	56.276 – 56.881	838 – 847
2003	67.375.931	58.579	0 – 1,14 %	57.913 – 58.579	860 – 869
2004	67.561.538	60.992	0 – 1,06 %	60.347 – 60.992	893 – 903
2005	67.771.588	63.427	0 – 1,06 %	62.752 – 63.427	926 – 936
2006	67.967.580	66.508	0 – 0,94 %	65.883 – 66.508	969 – 979

Quellen: Jahresberichte QuaSi-Niere gGmbH 2002 – 2007 [54-58], Gesundheitsberichterstattung des Bundes [59], eigene Berechnung. Die Gesamtbevölkerung Deutschlands (Jahresdurchschnitt) wurde aus Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) bestimmt und um den Anteil der Kinder und Jugendlichen (Bevölkerungsgruppe < 18 Jahre) bereinigt.<sup>6</sup> Zur Bestimmung der Ober- und Untergrenzen der Prävalenzraten wurde angenommen, dass keine bzw. alle Kinder und Jugendlichen, die im Berichtsjahr eine chronische Nierenersatztherapie bekamen, auch eine chronische Dialyse erhielten.

Legt man erneut zugrunde, dass es 79,4 % der dialysebedürftigen Patienten sind, die eine Hyperphosphatämie aufweisen, so ergibt sich eine Prävalenzrate der Hyperphosphatämie im Jahr 2006 von 770 bis 777 pro eine Million Einwohner (Tabelle 3-12). Weiterhin ist eine stetige Zunahme der Prävalenz über die Jahre 2002 bis 2006 zu beobachten, über die berichtet wurde.

Zu beachten ist bei den bisherigen Ausführungen jedoch erneut, dass durchschnittlich etwa 10 % der angeschriebenen Dialyseeinrichtungen nicht auf die Anfragen der QuaSi-Niere gGmbH geantwortet hatten und folglich aus diesen Einrichtungen keine Daten zur Verfügung stehen. Zur Abschätzung der tatsächlichen Prävalenzrate wird im Rahmen dieses Nutzendossiers davon ausgegangen, dass in den fehlenden Dialyseeinrichtungen im Schnitt genauso viele Dialysepatienten betreut werden wie in den Einrichtungen, die sich an der Erhebung beteiligten. Folglich ergibt sich aus den Berichten von QuaSi-Niere die in Tabelle 3-12 angegebene Prävalenzrate der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit

<sup>6</sup> Die Größe der Altersgruppe < 18 Jahre wurde aus den Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes folgendermaßen bestimmt: „Altersstufe < 15 Jahre“ + „Altersstufe 15 bis unter 20 Jahre“ – („Altersstufe 18 bis unter 19 Jahre“ + „Altersstufe 19 bis unter 20 Jahre“).

chronischem Nierenversagen, die eine HD oder eine PD erhalten, von 856 bis 863 pro Million Einwohner für das Jahr 2006.

Tabelle 3-12: Prävalenzrate der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen 2006 (nach QuaSi-Niere)

<b>Jahr</b>	<b>Prävalenzrate Hyperphosphatämie (nach QuaSi-Niere, Resonanz 90 %)</b>	<b>Prävalenzrate Hyperphosphatämie (Hochrechnung 100 %)</b>
2006	770 – 777 pro eine Million Einwohner	856 – 863 pro eine Million Einwohner

Quelle: Eigene Berechnung.

Eine weitere Möglichkeit zur Abschätzung der Prävalenz der Hyperphosphatämie von erwachsenen Patienten, die eine HD oder eine PD erhalten, stellen die die zur Erstellung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (morbiRSA) erhobenen Daten dar. Der Risikostrukturausgleich wurde 1994 erstmalig in Deutschland eingeführt und dient dem Ausgleich durch nachteilige Versichertenstrukturen bedingter finanzieller Risiken zwischen den Krankenkassen. Seit 2009 umfasst der Risikostrukturausgleich auch den Aspekt unterschiedlicher Morbidität der jeweiligen Versichertenpopulationen. Zur Berechnung des aktuellen morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs werden die Diagnosen von 80 chronischen, besonders ausgabeintensiven Erkrankungen in Diagnosegruppen (DxG) erfasst. Diese wiederum werden in einem zweiten Schritt in sogenannten hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) zusammengefasst. Die fortgeschrittene chronische Niereninsuffizienz mit Dialysekennzeichen (DxG 821) sowie der Dialysestatus mit Komplikationen (DxG 536) sind für das Ausgleichsjahr 2011 in der HMG-Gruppe 130 erfasst [63]. Die Prävalenzrate der chronischen Dialyse kann anhand dieser Informationen aus dem Grundlagenbescheid IV/2011 [64] bestimmt werden, da dieser sämtliche gesetzlich versicherten Patienten aufführt, die in diesem Jahr der entsprechenden HMG zuzuordnen waren. Zwar ist der Grundlagenbescheid IV/2011 gegenüber dem Jahresausgleichsbescheid 2011 [65] noch mit einer gewissen Fehlerrate behaftet, jedoch ist diese für eine näherungsweise Bestimmung der Prävalenz als vernachlässigbar gering zu bewerten. Zudem weist der Jahresausgleichsbescheid zum jetzigen Zeitpunkt lediglich die Anzahl an Versichertentagen, enthält aber keine Angaben über die jeweilige tatsächliche Anzahl an Patienten („Anzahl Köpfe“).

Die Daten, die sich aus dem Grundlagenbescheid IV/2011 für das Jahr 2011 in der HMG-Gruppe 130 (Dialysestatus) ergeben, sind in Tabelle 3-13 angeführt.

Tabelle 3-13: Angabe im Grundlagenbescheid IV/2011 zur HMG-Gruppe 130

<b>Jahr</b>	<b>HMG</b>	<b>Anzahl VT</b>	<b>Anzahl Köpfe</b>
2011	130	28.581.271	71.967

HMG = hierarchisierte Morbiditätsgruppe, VT = Versichertentage

Quelle: Grundlagenbescheid IV/2011 zum morbiRSA [64]. Die Anzahl der Köpfe ist mit der Anzahl der gesetzlich versicherten Patienten in dieser HMG gleichzusetzen.

Aufgrund der in Tabelle 3-13 aufgeführten Angaben ist von einer Prävalenz der chronischen Dialyse bei gesetzlich versicherten Personen im Jahr 2011 von 71.967 auszugehen. Ein Vergleich mit der derzeitigen Ausschreibung des G-BA zur Beauftragung des Datenanalysten für die Datenanalyse gemäß Qualitätssicherungsrichtlinie [66] lässt diese Annahme als plausibel erscheinen. So geht der G-BA in der genannten Ausschreibung von ca. 70.000 Dialysepatienten pro Jahr in der vertragsärztlichen Behandlung aus; diese Zahl korrespondiert also sehr gut mit der aus dem Jahresausgleichsbescheid des morbiRSA bestimmten Prävalenz der chronischen Dialyse.

Diese Angaben beziehen sich jedoch auf alle Altersgruppen und müssen entsprechend zur Bestimmung der Prävalenz der chronischen Dialyse bei erwachsenen Patienten im Jahr 2011 um die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen bereinigt werden. Konkrete Daten zum Anteil dieser Bevölkerungsgruppe an der HMG-Gruppe 130 stehen jedoch nicht zur Verfügung, so dass der Anteil der Kinder und Jugendlichen in dieser Gruppe auf anderem Wege abgeschätzt werden muss. Die Berechnungen der Prävalenz auf der Grundlage der Daten von QuaSi-Niere vermitteln den Eindruck, dass das Verhältnis von erwachsenen Patienten zu Kindern und Jugendlichen in den einzelnen Jahren trotz stetig steigender Prävalenz der chronischen Dialyse in der Gesamtbevölkerung gleich geblieben ist. Daher werden zur Abschätzung des Anteils von Kindern und Jugendlichen an der Prävalenz nach dem morbiRSA die entsprechenden Mittelwerte von Ober- und Untergrenze der dort angegebenen Anteile (vgl. Tabelle 3-11) verwendet und die entsprechende Spanne für die altersbereinigte Zahl der Patienten mit chronischer Dialyse angegeben (vgl. Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Altersbereinigte Prävalenzrate der chronischen Dialyse (nach morbiRSA)

Jahr	Gesetzlich versicherte Personen (altersbereinigt)	Prävalenz			Prävalenzrate (altersbereinigt) [pro Million]
		insgesamt	Anteil Kinder und Jugendliche	altersbereinigt	
2011	56.971.666	71.967	0 – 1,05 %	71.210 – 71.967	1.250 – 1.263

Quellen: Grundlagenbescheid IV/2011 zum morbiRSA [64], Gesundheitsberichterstattung des Bundes [62], eigene Berechnung. Die Gesamtzahl gesetzlich versicherter Personen wurde aus Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) bestimmt und um den Anteil der Kinder und Jugendlichen (Bevölkerungsgruppe < 20 Jahre<sup>7</sup>) bereinigt.<sup>8</sup>

Unter Berücksichtigung des in den Vorüberlegungen angenommenen Anteils von 79,4 % chronischer Dialysepatienten, die eine Hyperphosphatämie aufweisen, ergibt sich folglich für 2011 eine Prävalenzrate für die Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischem

<sup>7</sup> Die Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes differenzieren bezüglich der Anzahl der gesetzlich versicherten Kinder und Jugendliche lediglich in die Alterstufen "< 15 Jahre" und "15 bis unter 20 Jahre".

<sup>8</sup> Die Größe der Altersgruppe < 20 Jahre wurde aus den Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes folgendermaßen bestimmt: „Altersstufe < 15 Jahre“ + „Altersstufe 15 bis unter 20 Jahre“.

Nierenversagen, die eine HD oder eine PD erhalten, von 992 bis 1.003 pro eine Million GKV-Versicherter (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Prävalenzrate der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten (nach morbiRSA)

<b>Jahr</b>	<b>Prävalenzrate Hyperphosphatämie in 2011</b>
2011	992 – 1.003 pro eine Million Patienten

Quelle: Eigene Berechnung.

Basierend auf den Rechnungen, die anhand der Daten von QuaSi-Niere und des morbiRSA ausgeführt wurden, ist von einer Prävalenz der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine HD oder eine PD erhalten, von 770 – 1.003 pro Million Einwohner in einem Jahr auszugehen (Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Prävalenzrate der Hyperphosphatämie im Jahresdurchschnitt (Synthese)

<b>Prävalenzrate in einem Jahr</b>	770 – 1.003 pro eine Million Einwohner
------------------------------------	--

### Anteile der Teilanwendungsgebiete AI und AII

Wie zu Beginn dieses Moduls erläutert wurde, stellt Kalziumazetat die zweckmäßige Vergleichstherapie für Colestilan dar. Ist Kalziumazetat kontraindiziert, so ist Sevelamerhydrochlorid die zweckmäßige Vergleichstherapie. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird entsprechend eine Aufteilung der Zielpopulation in die beiden Teilanwendungsgebiete AI (ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) und AII (mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) vorgenommen. Die Fachinformation zu Calciumacetat-Nefro<sup>®</sup> [24] nennt hierzu folgende relevante Kontraindikationen:

„Calciumacetat-Nefro<sup>®</sup> darf nicht angewendet werden bei Hypercalcämie oder bei Vorliegen einer Überempfindlichkeit gegenüber Calciumacetat oder einem der sonstigen Bestandteile. [...]

Das Calcium × Phosphat-Produkt sollte  $5,25 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  ( $65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ) nicht überschreiten, da die Inzidenz von Weichteilverkalkungen bei Überschreiten dieses Grenzwertes zunimmt. Eine monatliche Überwachung wird empfohlen.

Längerdauerndes Überschreiten eines Calcium × Phosphat-Produktes von  $65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  erfordert eine Änderung der Behandlung.

Die Empfehlungen aktueller Behandlungsrichtlinien bezüglich Dosierung, Überwachung und Wahl des Phosphatbinders sollten befolgt werden.“

Die Fachinformation zu OsvaRen<sup>®</sup> enthält einen weiteren Warnhinweis, der speziell die Langzeitbehandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern thematisiert [23]:

„Während einer langfristigen Behandlung mit OsvaRen<sup>®</sup> muss auf den Verlauf oder das Auftreten von vaskulären und Weichteilkalzifikationen geachtet werden. Das Risiko wird durch ein Absenken des Calcium-Phosphat-Gehalts auf  $< 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  vermindert.“

Bei OsvaRen<sup>®</sup> handelt es sich um ein Kombinationspräparat, das neben Kalziumazetat auch Magnesiumkarbonat als arzneilich wirksamen Bestandteil enthält; dennoch ist der oben aufgeführte Warnhinweis auf Kalziumazetat haltige Phosphatbinder verallgemeinerbar und sollte somit auch als Kontraindikation für Kalziumazetatmonopräparate berücksichtigt werden. Die Verallgemeinerbarkeit gilt umso mehr angesichts der Tatsache, dass der Warnhinweis in die Fachinformation von OsvaRen<sup>®</sup> aufgenommen wurde, obwohl Kalziumazetat in dieser Fixkombination mit Magnesiumkarbonat im Vergleich zur Monotherapie verhältnismäßig geringer dosiert werden kann, um einen vergleichbaren therapeutischen Effekt zu erreichen und somit auch die Inzidenz möglicher Nebenwirkungen aufgrund dieser Kontraindikation niedriger ausfallen sollte.

Aus den genannten Fachinformationen ergeben sich damit die folgenden Kontraindikationen für den Gebrauch kalziumhaltiger Phosphatbinder:

- das Auftreten einer Hyperkalzämie (definiert laut K/DOQI-Leitlinie als Serumkalziumspiegel  $> 2,54 \text{ mmol/l}$ , entsprechend  $10,2 \text{ mg/dl}$  [4]).
- das Auftreten eines Kalzium-Phosphat-Ionenproduktes ( $\text{Ca} \times \text{P}$ -Produkt) von mehr als  $4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ , entsprechend  $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ .
- eine nicht den Leitlinien entsprechende Wahl und/oder Dosierung (kalziumhaltiger) Phosphatbinder.

Da die beiden erstgenannten Kriterien eine unmittelbare und objektive Bestimmung der Population ermöglichen, bei der die Gabe kalziumhaltiger Präparate kontraindiziert ist, werden diese in einem ersten Schritt dazu verwendet, eine Untergrenze für die Prävalenzverteilung zwischen den beiden Teilanwendungsgebieten zu bestimmen. In einem zweiten Schritt wird dann eine systematische Suche nach Leitlinien in der Indikation von Colestilan durchgeführt, um sämtliche Vorgaben und Einschränkungen gemäß dem dritten Kriterium zu identifizieren und daraufhin eine Obergrenze für die Prävalenzverteilung zu definieren.

Eine Abschätzung der jeweiligen Anteile der Teilanwendungsgebiete ist anhand der Erhebungen der bereits weiter oben eingeführten Dialysis Outcomes and Practice Patterns Studie (DOPPS) möglich. Im Rahmen von DOPPS werden u. a. auch die Serumkalzium- und Serumphosphatwerte erhoben und im Internet veröffentlicht. Leider erfolgt jedoch keine dezidierte Berichterstattung zum  $\text{Ca} \times \text{P}$ -Produkt, so dass hierfür auf publizierte und damit ältere Daten zurückgegriffen werden muss [67]. Dies stellt jedoch vielmehr einen Vor- statt einen Nachteil dar, da Sevelamerhydrochlorid erst zum Ende des berichteten Zeitraums

(DOPPS 1) zur Verfügung stand und somit die Betrachtung möglicher Kontraindikationen durch Serumkalziumspiegel und Ca x P-Produkt in einer Umgebung ermöglicht, in der die Behandlung der Hyperphosphatämie mit Phosphatbindern nahezu ausschließlich (ca. 80 % [67]) auf kalziumbasierten Phosphatbindern beruht.

Die Ergebnisse der Auswertung der DOPPS-1-Daten – hier also der Daten zur Abschätzung der unteren Grenze der Prävalenzverteilung – finden sich in Tabelle 3-17. Diese Angaben zeigen, dass 14,5 % (Deutschland) bzw. 20,4 % (alle untersuchten Länder) der Patienten in der Indikation von Colestilan eine Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder aufgrund einer Hyperkalzämie und 37,9 % (alle untersuchten Länder) aufgrund einer Überschreitung des Ca x P-Produktes aufweisen. Im Sinne einer konservativen Schätzung der Untergrenze der Prävalenzverteilung wird von einer völligen Überdeckung der beiden Gruppen ausgegangen, d. h. dass bei allen Patienten mit einer Hyperkalzämie gleichzeitig ein Ca x P-Produkt vorliegt, das höher ist als  $4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ . Entsprechend wären etwa 40 % der erwachsenen Patienten mit Hyperphosphatämie in Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen, für den Einsatz kalziumhaltiger Phosphatbinder kontraindiziert. Es ist jedoch als sehr wahrscheinlich anzunehmen, dass der tatsächliche Prozentsatz höher als 40 % liegt, da nicht von einer vollständigen Überschneidung der beiden Kontraindikationen ausgegangen werden kann.

Tabelle 3-17: Anteil an Patienten mit Kontraindikation (untere Grenze)

Quelle	Anzahl Patienten mit Ca $\leq$ 10,2 mg/dl (2,54 mmol/l)	Anzahl Patienten mit Ca $>$ 10,2 mg/dl (2,54 mmol/l)	Relativer Anteil Patienten mit Ca-Kontraindikation
DOPPS 1, Deutschland [68]	171	28	14,5 %
DOPPS 1, alle Länder [68]	5.584	1.429	20,4 %
	Anzahl Patienten mit Ca x P $\leq$ 55 mg/dl (4,5 mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	Anzahl Patienten mit Ca x P $>$ 55 mg/dl (4,5 mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup> )	Relativer Anteil Patienten mit Ca-Kontraindikation
Young et al. [67]	8.670	5.296	37,9 %

Quelle: Eigene Berechnung nach Daten von Young und Kollegen [67] oder direkt aus den Jahresberichten von DOPPS 1 [68]; waren mehrere DOPPS-1-Datensätze für ein Land verfügbar, so wurde der Satz von 1999 gewählt. Die Angaben zum Ca x P-Produkt (Ca x P) beziehen sich auf alle untersuchten Länder; Kalzium (Ca; als albuminkorrigiertes Kalzium) ist zur besseren Vergleichbarkeit für Deutschland und für alle untersuchten Länder angegeben.

Zur Ermittlung möglicher Kontraindikationen nach dem dritten der oben genannten Kriterien wurde zunächst eine systematische Literaturrecherche nach relevanten Leitlinien in der Indikation von Colestilan durchgeführt. Suchbegriffe und Ausschlusskriterien dieser Suche sind in Abschnitt 3.2.5 näher beschrieben. Die folgende Tabelle 3-18 enthält eine

Textsynopse der Empfehlungen der relevanten Leitlinien zu Therapieeinschränkungen bei kalziumhaltigen Phosphatbindern.

Tabelle 3-18: Leitliniensynopse zu Kontraindikationen

Leitlinie	Empfehlungen
KDIGO [3]	<p>„3.3.2 We suggest that patients with CKD stages 3–5D with known vascular/valvular calcification be considered at highest cardiovascular risk (2A). It is reasonable to use this information to guide the management of CKD–MBD (not graded). [...]</p> <p>4.1.2 In patients with CKD stages 3–5D, we suggest maintaining serum calcium in the normal range (2D). [...]</p> <p>4.1.5 In patients with CKD stages 3–5D and hyperphosphatemia, we recommend restricting the dose of calcium-based phosphate binders and/or the dose of calcitriol or vitamin D analog in the presence of persistent or recurrent hypercalcemia (1B). In patients with CKD stages 3–5D and hyperphosphatemia, we suggest restricting the dose of calcium-based phosphate binders in the presence of arterial calcification (2C) and/or adynamic bone disease (2C) and/or if serum PTH levels are persistently low (2C).“</p>
K/DOQI [4]	<p>„In CKD Patients with Kidney Failure (Stage 5): [...]</p> <p>5.5 The total dose of elemental calcium provided by the calcium-based phosphate binders should not exceed 1,500 mg/day (OPINION), and the total intake of elemental calcium (including dietary calcium) should not exceed 2,000 mg/day. (OPINION)</p> <p>5.6 Calcium-based phosphate binders should not be used in dialysis patients who are hypercalcemic (corrected serum calcium of &gt;10.2 mg/dL [2.54 mmol/L]), or whose plasma PTH levels are &lt;150 pg/mL (16.5 pmol/L) on 2 consecutive measurements. (EVIDENCE)</p> <p>5.7 Noncalcium-containing phosphate binders are preferred in dialysis patients with severe vascular and/or other soft-tissue calcifications. (OPINION) [...]</p> <p>In CKD Patients with Kidney Failure (Stage 5):</p> <p>6.2 Serum levels of corrected total calcium should be maintained within the normal range for the laboratory used, preferably toward the lower end (8.4 to 9.5 mg/dL [2.10 to 2.37 mmol/L]). (OPINION)</p> <p>6.3 In the event corrected total serum calcium level exceeds 10.2 mg/dL (2.54 mmol/L), therapies that cause serum calcium to rise should be adjusted as follows:</p> <p>6.3a In patients taking calcium-based phosphate binders, the dose should be reduced or therapy switched to a noncalcium-, nonaluminum-, nonmagnesium-containing phosphate binder. (OPINION) See Guideline 5. [...]</p> <p>In CKD Patients (Stages 3 to 5):</p> <p>6.4 Total elemental calcium intake (including both dietary calcium intake and calcium-based phosphate binders) should not exceed 2,000 mg/day. (OPINION) See Guideline 5.</p> <p>6.5 The serum calcium-phosphorus product should be maintained at &lt;55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>. (EVIDENCE) This is best achieved by controlling serum levels of phosphorus within the target range. (OPINION) See Guidelines 3, 4, and 5. [...]</p> <p>13C.1 Adynamic bone disease in Stage 5 CKD (as determined either by bone biopsy or intact PTH &lt;100 pg/mL [11.0 pmol/L]) should be treated by allowing plasma levels of intact PTH to rise in order to increase bone turnover. (OPINION)</p> <p>13C.1a This can be accomplished by decreasing doses of calcium-based phosphate binders and vitamin D or eliminating such therapy. (OPINION)“</p>

UK Renal Association [28]	„Guideline 2.2 CKD-MBD: Serum calcium in dialysis patients (stage 5D) We suggest that serum calcium, adjusted for albumin concentration, should be maintained within the normal reference range for the laboratory used, measured before a ‘short-gap‘ dialysis session in haemodialysis patients. Ideally, adjusted serum calcium should be maintained between 2.2 and 2.5 mmol/L, with avoidance of hypercalcaemic episodes (2D).“
VA/DoD [29]	„Goal calcium levels should be within ‘normal‘ limits (8.4 – 10.5mg/dL). [...] Calcium carbonate or calcium acetate should be used as first line binders except in patients with a serum calcium level close to the upper limit of normal (e.g., 10.2 mg/dL) or above the normal range.“
BC Medical Association [69]	„Target: [...] Calcium 2.2-2.5 mmol/L.“
CARI [70]	„Calcium salt-based binders should be minimised when serum calcium is above the target range (2.4 mmol/L) or serum parathyroid hormone (PTH) is below the upper limit of the reference range. (Level II evidence) [...] The use of sevelamer should be considered when levels of calcium are above the target range. (Opinion) The use of sevelamer should be considered when levels of PTH are below the target range. (Opinion)“
Kidney Health Australia [71]	„Target: [...] Keep Ca in normal range (2.2-2.6 mmol/L)“

Diese Leitlinien bestätigten die bereits in den Fachinformationen formulierten Kontraindikationen im Gebrauch kalziumhaltiger Phosphatbinder, d. h. kalziumbasierte Phosphatbinder werden bei erhöhtem Kalziumspiegel oder einem Überschreiten des Ca x P-Produktes von  $4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  nicht empfohlen. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass manche Leitlinien im Gegensatz zu den Fachinformationen eine Einschränkung oder Absetzung von kalziumbasierten Phosphatbindern nicht erst beim Auftreten einer Hyperkalzämie, sondern mitunter bereits bei niedrigeren Serumkalziumspiegeln empfehlen.

Darüber hinaus finden sich in den Leitlinien noch weitere Empfehlungen, die zu einer Einschränkung im Gebrauch von kalziumbasierten Phosphatbindern führen. So sollen Phosphatbinder dieser Wirkstoffklasse nicht eingesetzt werden bei Patienten mit bereits vorhandenen Weichteilkalzifizierungen [3, 4] oder adynamer Knochenkrankheit [3, 4] sowie bei Patienten mit einem Serum-PTH-Spiegel  $< 150 \text{ pg/ml}$  [3, 4, 70]. Eine Abschätzung der Anzahl der Patienten mit zu niedrigem PTH-Spiegel erfolgt anhand der DOPPS-I-Daten und ist in Tabelle 3-19 dargestellt. Unabhängig davon, ob auf Deutschland oder alle Länder referenziert wird, wären kalziumbasierte Phosphatbinder demnach für 46,2 % aller dialysepflichtigen Patienten aufgrund zu niedrigen PTH-Spiegels nicht empfohlen (Tabelle 3-19).

Die Abschätzung des Anteils an Patienten mit Weichteilkalzifizierungen gestaltet sich schwieriger, da hierzu keine Registerdaten vorhanden sind. Jedoch wurde im Rahmen der KDIGO-Leitlinie ein systematisches Review zu Weichteilkalzifizierungen durchgeführt, das zu dem Schluss gelangt, dass 51 bis 93 % aller erwachsenen Dialysepatienten eine Verkalkung der Koronararterien und 20 bis 47 % eine Verkalkung der Herzklappen aufweisen [3]. Geht man von einer vollständigen Überdeckung der beiden Gruppen aus, so ergibt sich

ein Anteil von 51 bis 93 % Erwachsener in Dialysebehandlung, für die der Gebrauch kalziumhaltiger Phosphatbinder aufgrund von Weichteilkalzifizierungen nicht empfohlen ist (Tabelle 3-19).

Ebensowenig wie für Weichteilkalzifizierungen existieren auch für den Anteil der Patienten in CKD-Stadium 5D mit adynamer Knochenkrankheit Registerdaten. Andress weist in seinem Review jedoch aus, dass 20 bis 50 % der Hämodialysepatienten und 40 bis 70 % der Peritonealdialysepatienten an adynamer Knochenkrankheit leiden [9], für die somit der Gebrauch kalziumhaltiger Phosphatbinder ebenfalls nicht empfohlen ist (Tabelle 3-21).

Tabelle 3-19: Anteil an Patienten mit Kontraindikation (obere Grenze)

Quelle	Anzahl Patienten mit PTH $\geq$ 150 pg/ml	Anzahl Patienten mit PTH < 150 pg/ml	Relativer Anteil Patienten mit Ca-Kontraindikation
DOPPS 1, Deutschland [72]	178	153	46,2 %
DOPPS 1, alle Länder [72]	2.930	2.521	46,2 %
	<b>Anteil Patienten mit Weichteilkalzifizierungen</b>		<b>Relativer Anteil Patienten mit Ca-Kontraindikation</b>
KDIGO [3]	51 – 93 % (Koronararterienverkalkung)		51 – 93 %
KDIGO [3]	2 – 47 % (Herzklappenverkalkung)		
	<b>Anteil Patienten mit adynamer Knochenkrankheit</b>		<b>Relativer Anteil Patienten mit Ca-Kontraindikation</b>
Andress 2008 [9]	20 – 70 %		20-70 %

Quelle: KDIGO-Leitlinie [3], Andress 2008 [9], eigene Berechnungen nach Daten aus DOPPS 1 [72]; waren mehrere DOPPS-1-Datensätze für ein Land verfügbar, so wurde der Satz von 1999 gewählt. PTH-Spiegel sind zur besseren Vergleichbarkeit für Deutschland und für alle untersuchten Länder angegeben.

Im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wird zur Abschätzung einer Obergrenze im Gegensatz zur Untergrenze nicht von einer vollständigen Überlappung der Patientenanteile mit den einzelnen Kontraindikationen ausgegangen. Ein vollständig unabhängiges Auftreten der Kontraindikationen ist jedoch ebenfalls unmöglich, da hieraus ein relativer Anteil von Patienten mit Kontraindikationen resultieren würde, der höher wäre als 100 %. Jedoch selbst bei teilweiser Überdeckung der Kontraindikationen ist aufgrund der vielfältigen Variation derselben und der teils sehr hohen relativen Anteile von bis zu 93 % davon auszugehen, dass jeder dialysepflichtige Erwachsene mindestens eine der genannten Kontraindikationen für kalziumhaltige Phosphatbinder aufweist. Die Obergrenze ist somit mit 100 % anzunehmen.

Zusammenfassend kann damit festgehalten werden, dass 40 bis 100 % der prävalenten Patienten in der Indikation von Colestilan eine Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder aufweisen und somit dem Teilanwendungsgebiet AII (mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder) zuzurechnen sind. Es ergeben sich folglich die in Tabelle 3-20 aufgeführten Inzidenz- und Prävalenzraten für die beiden Teilanwendungsgebiete. Anzumerken ist, dass Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI als nicht verordnungsfähig anzusehen ist (vgl. auch Tabelle 3-23) und somit die Prävalenz und Inzidenz in diesem Teilanwendungsgebiet in Bezug zu Colestilan als 0 anzunehmen ist.

Tabelle 3-20: Prävalenz- und Inzidenzraten der Teilanwendungsgebiete AI und AII

<i>Teilanwendungsgebiet AI (Ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>	
Inzidenzrate (pro Jahr)	0 – 121 pro eine Million Einwohner
Prävalenzrate	0 – 602 pro eine Million Einwohner
<i>Teilanwendungsgebiet AII (Mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>	
Inzidenzrate (pro Jahr)	27 – 201 pro eine Million Einwohner
Prävalenzrate	308 – 1.003 pro eine Million Einwohner

Quellen: Prävalenz- und Inzidenzraten der Hyperphosphatämie (Tabelle 3-8 und Tabelle 3-16), eigene Berechnung. Die Berechnung der Obergrenzen im Teilanwendungsgebiet AI erfolgte unter Verwendung der ermittelten Obergrenzen der Zahlen für Hyperphosphatämie und unter der Annahme eines relativen Anteils an Kontraindikationen von 40 %. Die Berechnung der Untergrenze in Teilanwendungsgebiet AII erfolgte analog, jedoch hier unter Heranziehen der Untergrenze der Hyperphosphatämie. Die Untergrenze in Teilanwendungsgebiet AI bzw. die Obergrenze in AII ergaben sich jeweils unter der Annahme, dass ein kalziumhaltige Phosphatbinder für 100 % der Patienten kontraindiziert ist.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da wie bereits zu Beginn dieses Abschnittes erwähnt keine epidemiologischen Studien vorliegen, die Aufschluss über Inzidenz und Prävalenz der Hyperphosphatämie liefern, ist folglich auch keine Aussage zur weiteren Entwicklung dieser Parameter anhand solcher Publikationen möglich. Andererseits scheint eine Bewertung der Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz der Hyperphosphatämie sehr gut anhand der bereits aufgeführten Jahresberichte der QuaSi-Niere gGmbH [54-58] über die Situation von Patienten in chronischer Dialyse möglich, da diese eine kontinuierliche Berichterstattung dieser Parameter über nahezu alle Dialysepatienten über den Verlauf mehrerer Jahre in Deutschland darstellen. Die Berichte der Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse erscheinen hierzu weniger geeignet, da sie lediglich einen Zeitraum von zwei Jahren abdecken (im Gegensatz zu fünf bei QuaSi Niere).

Wie im vorherigen Kapitel bereits erwähnt wurde, weisen Prävalenz- und Inzidenzraten der chronischen Dialyse und damit indirekt auch die Raten der Hyperphosphatämie einen stetigen Anstieg über den Verlauf der Berichtsjahre der QuaSi Niere GmbH auf. Im Schnitt zeigen Inzidenz und Prävalenz über den Zeitraum von 2002 bis 2006 einen jährlichen Zuwachs von etwa 5,1 % bzw. 3,7 % (Mittelwerte, genaue Werte siehe Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Relativer Anstieg von Prävalenz und Inzidenz zum jeweiligen Vorjahr (nach QuaSi-Niere)

Jahr	Anstieg Prävalenz [%]		Anstieg Inzidenz [%]
	Untergrenze	Obergrenze	
2003	2,6	2,7	6,5
2004	3,9	3,8	4,1
2005	3,7	3,7	5,0
2006	4,7	4,6	4,7
<b>Mittelwert</b>	<b>3,7</b>	<b>3,7</b>	<b>5,1</b>

Quellen: Altersbereinigte Inzidenz- und Prävalenzraten nach QuaSi-Niere (Tabelle 3-3, Tabelle 3-11), eigene Berechnungen. Der relative Anstieg der entsprechenden Raten wurde zum jeweiligen Vorjahr bestimmt.

Die in der vorstehenden Tabelle angegebenen Mittelwerte können nun verwendet werden, um auf der Basis der zuvor bestimmten Ober- und Untergrenzen für die Inzidenz und Prävalenz der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine HD oder eine PD erhalten, eine Hochrechnung für das vergangene Jahr 2012 sowie die kommenden fünf Jahre bis 2017 durchzuführen. Es wird hierbei davon ausgegangen, dass Inzidenz und Prävalenz ähnlich stetig steigen werden, wie sie das über den von QuaSi-Niere berichteten Zeitraum getan haben. Die Ergebnisse dieser Projektion sind in Tabelle 3-22 sowie in Abbildung 3-2 und Abbildung 3-3 dargestellt.

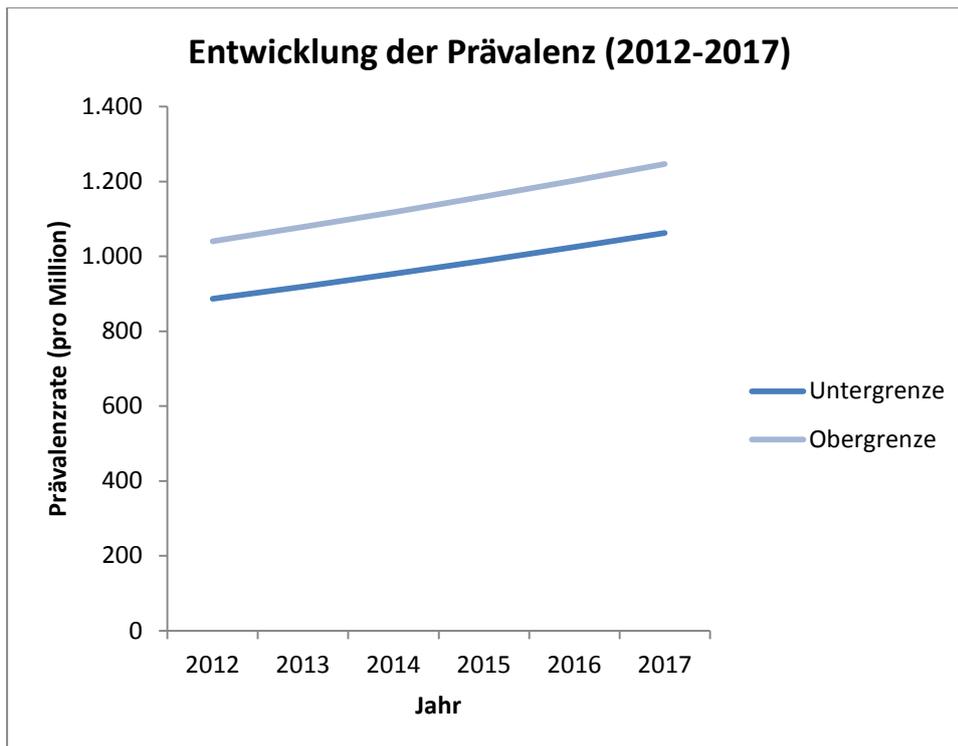
Tabelle 3-22: Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz der Hyperphosphatämie bis 2017

Jahr	Prävalenzrate [pro Million]		Inzidenzrate [pro Million]	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
Basis	855	1.078	68	223
2012	887	1.118	71	234
2013	919	1.159	75	245
2014	953	1.202	78	256
2015	988	1.246	82	268

2016	1.025	1.292	86	281
2017	1.062	1.340	90	294

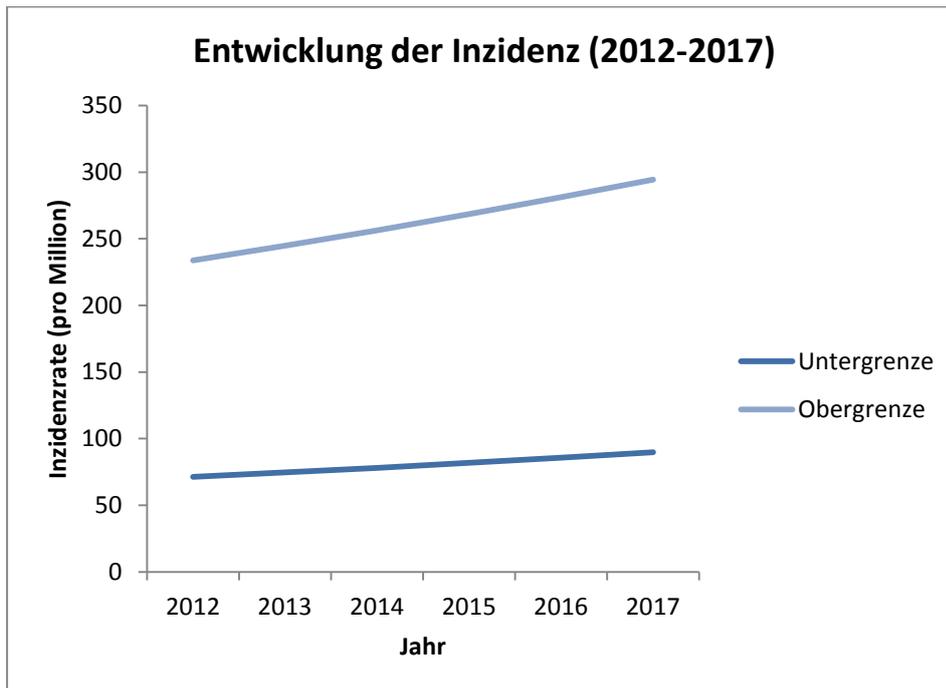
Quelle: Mittlerer Anstieg der Inzidenz- und Prävalenzraten 2002 – 2006 (Tabelle 3-21), eigene Berechnungen.

Abbildung 3-2: Projektion der Prävalenz der Hyperphosphatämie bis 2017



Quelle: Eigene Berechnung.

Abbildung 3-3: Projektion der Inzidenz der Hyperphosphatämie bis 2017



Quelle: Eigene Berechnung.

Da die oben angestellten Überlegungen zur Bestimmung der Anteile der Patientenpopulationen in den zwei verschiedenen Anwendungsgebieten keine Indizien dafür liefern, dass diese Anteile Veränderungen unterliegen, wird davon ausgegangen, dass diese sich verhalten wie die Gesamtprävalenzen und -inzidenzen, und somit auf eine zusätzliche Beschreibung verzichtet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).*

Tabelle 3-23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (nach Zulassung)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (nach Verordnungsfähigkeit)</b>
<i>Anwendungsgebiet AI (ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>		
Colestilan (BindRen®)	0 – 37.355 <sup>9</sup>	0
<i>Anwendungsgebiet AII (mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>		
Colestilan (BindRen®)	17.786 – 56.927 <sup>9</sup>	17.786 – 56.927

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.*

Die Bestimmung der Ober- und Untergrenze der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Zulassung erfolgte anhand der altersbereinigten Prävalenzen aus Tabelle 3-11 und Tabelle 3-14.

Als Ausgangspunkt für die Berechnung der Obergrenze wurde die altersbereinigte Prävalenz der chronischen Dialyse nach den Angaben des morbiRSA für 2010 (Tabelle 3-14) verwendet. Hierbei ist zu beachten, dass diese Angabe genaugenommen bereits auf die GKV-Population beschränkt ist. Daher wurde lediglich der Anteil der Patienten mit Hyperphosphatämie (79,4 %, siehe Vorüberlegungen im Abschnitt 3.2.3) aus dieser Population bestimmt. Diese Berechnung ergab als Obergrenze eine Zahl von 56.927 GKV-Patienten im Anwendungsgebiet von Colestilan („Prävalenz OG“).

Zur Bestimmung der Untergrenze wurde die Untergrenze der altersbereinigten Prävalenz der chronischen Dialyse nach QuaSi-Niere 2006 herangezogen. Der Anteil gesetzlich versicherter Patienten aus dieser Population ergibt sich durch Multiplikation mit dem Faktor 0,85. Dieser Faktor entspricht dem relativen Anteil gesetzlich versicherter Personen an der Gesamtbevölkerung 2010 (69.767.395 [62] zu 81.757.471 [59]). Aus der ermittelten Zahl von 56.001 erwachsenen GKV-Versicherten, die sich in chronischer Dialysebehandlung befinden, wurde dann in einem letzten Schritt der Anteil der Patienten mit Hyperphosphatämie (79,4 %) bestimmt. Diese Berechnung ergab als Untergrenze eine Zahl von 44.464 GKV-Patienten im Anwendungsgebiet von Colestilan („Prävalenz UG“).

<sup>9</sup> Aufgrund der unterschiedlichen Bezugspunkte der Berechnung („Prävalenz OG“ bzw. „Prävalenz UG“) lassen sich die Obergrenze der Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet AI und die Untergrenze in AII weder zur Ober- noch zur Untergrenze der Gesamtpopulation summieren.

Abschließend erfolgte eine Unterteilung der Population in die Teilanwendungsgebiete AI und AII anhand der am Ende des vorherigen Abschnittes vorgebrachten Evidenz zum Vorliegen von Kontraindikationen für den Einsatz kalziumhaltiger Phosphatbinder.

Die Obergrenze in Teilanwendungsgebiet AI wurde hierbei bestimmt unter Heranziehung der oben berechneten Obergrenze der Prävalenz der Hyperphosphatämie („Prävalenz OG“) bei gleichzeitig angenommenem Anteil der Kontraindikationen für kalziumbasierte Phosphatbinder in der Zielpopulation von 40 %. Die Untergrenze ergab sich durch die Annahme, dass die Population im Anwendungsgebiet vollständig für kalziumbasierte Phosphatbinder kontraindiziert ist.

Die Untergrenze in Teilanwendungsgebiet AII wiederum wurde bestimmt unter Heranziehen der weiter oben berechneten Untergrenze der Prävalenz der Hyperphosphatämie („Prävalenz UG“) bei gleichzeitig angenommenem Anteil der Kontraindikationen für kalziumbasierte Phosphatbinder in der Zielpopulation von 40 %. Die maximale Größe der Population in Teilanwendungsgebiet AII entspricht der Obergrenze der Zielpopulation („Prävalenz OG“) unter der Annahme, dass in dieser gesamten Population kalziumbasierte Phosphatbinder kontraindiziert sind.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass sich aufgrund der unterschiedlichen Bezugspunkte der Berechnung („Prävalenz OG“ bzw. „Prävalenz UG“) die Obergrenze der Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet AI und die Untergrenze in AII weder zur Obergrenze noch zur Untergrenze der Gesamtpopulation summieren können.

In Teilanwendungsgebiet AII ist Colestilan als voll verordnungsfähig anzusehen; entsprechend ist die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach Verordnungsfähigkeit in diesem Teilanwendungsgebiet identisch mit der korrespondierenden Zielpopulation nach Zulassung. Im Gegensatz dazu hat der G-BA durch die Aufnahme der kalziumhaltigen Phosphatbinder auf die OTC-Ausnahmeliste diese als Therapiestandard in Teilanwendungsgebiet AI bestimmt [20,], wodurch eine Verordnung verschreibungspflichtiger Arzneimittel in diesem Teilanwendungsgebiet als nicht verordnungsfähig angesehen werden muss. Folglich können nach Verordnungsfähigkeit keine GKV-Patienten der Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet AI zugerechnet werden.

### **3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-24: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
<i>Anwendungsgebiet AI (ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>			
Colestilan (BindRen <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Zusatznutzen kann nicht beansprucht werden <sup>10</sup>	0 <sup>10</sup>
<i>Anwendungsgebiet AII (mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>			
Colestilan (BindRen <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Kein Zusatznutzen belegbar	17.786 – 56.927

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Teilanwendungsgebiet AII (Sevelamerhydrochlorid) konnte kein Zusatznutzen nachgewiesen werden. Die Nachweise für den Zusatznutzen finden sich in Modul 4 dieses Nutzendossiers.

Durch Beschluss des G-BA zur Aufnahme der kalziumbasierten Phosphatbinder in die OTC-Ausnahmeliste sind diese als Therapiestandard in der Behandlung der Hyperphosphatämie in Teilanwendungsgebiet AI bestimmt [20]. Unter Berücksichtigung der AM-RL erscheint Colestilan folglich in diesem Teilanwendungsgebiet als nicht verordnungsfähig; die Anzahl der GKV-Patienten in diesem Teilanwendungsgebiet mit Zusatznutzen ist folglich mit 0 anzunehmen. Aus den gleichen Gründen wurde auf eine weitergehende Betrachtung des Zusatznutzens gegenüber Kalziumazetat verzichtet.

Die Anzahl der Patienten in Teilanwendungsgebiet AII, für die der in Modul 4 erläuterte Zusatznutzen besteht, ergibt sich aus den Angaben in Tabelle 3-23.

<sup>10</sup> Colestilan ist als nicht verordnungsfähig für diese Patientenpopulation anzusehen, daher kann ein Zusatznutzen nicht beansprucht werden. Unter der Annahme, dass Colestilan in diesem Teilanwendungsgebiet verordnungsfähig wäre, würde die Zielpopulation 0-37.355 Patienten betragen.

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Beschreibung der Erkrankung, die diesem Nutzendossier zugrundeliegt, sowie von deren Ursachen und natürlichem Verlauf erfolgte anhand verschiedener Leitlinien [1, 3, 4] und hierzu recherchierter Fachliteratur [2, 5-12]. Die Zielpopulation für das Medikament wurde anhand der Fachinformation von BindRen<sup>®</sup> [19] und verschiedener Fachartikel [14-18] sowie eines Fachbuchs zur inneren Medizin [13] charakterisiert. Dass Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI nicht verordnet werden kann, leitet sich aus der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch von Colestilan [20] und der Arzneimittel-Richtlinie ab [21].

Zur Bestimmung des therapeutischen Bedarfs, insbesondere zu den Einschränkungen in der Anwendung der verschiedenen verfügbaren Phosphatbinder, wurden die KDIGO- [3] und die K/DOQI-Leitlinie [4], zwei weitere internationale Leitlinien [28, 29], verschiedene hierzu recherchierte Fachartikel [9-12, 30, 35, 36, 40, 41, 44-48] und eine Posterpräsentation im Rahmen der DGfN-Jahrestagung 2012 [39] herangezogen. Weiterhin wurde der therapeutische Bedarf anhand des Arzneiverordnungs-Reports 2012 [22] und der Fachinformationen von BindRen<sup>®</sup> [19] und anderer Produkte im Anwendungsgebiet [23-27, 31, 32, 34, 37, 38, 43] sowie verschiedener Studienergebnisse [42, 43] aus dem klinischen Studienprogramm zu Colestilan beschrieben.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Hyperphosphatämie in Deutschland wurde zunächst eine systematische Literaturrecherche bei Medline durchgeführt. Diese ist in Tabelle 3-25 dargestellt.

Tabelle 3-25: Systematische Literaturrecherche nach epidemiologischen Daten zur Hyperphosphatämie (in Medline)

<b>Suchbegriff</b>	hyperphosphatemia[MeSH] AND (incidence[MeSH] OR prevalence[MeSH]) AND (german[All Fields] OR germany[All Fields]) AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang]))
<b>Datum der Suche</b>	04.02.2013
<b>Anzahl der Treffer</b>	0
<b>Anzahl relevanter Treffer</b>	0
<b>Anzahl nicht relevanter Treffer</b>	0

Da die hier dargestellte Literaturrecherche nach epidemiologischen Daten zur Hyperphosphatämie keinen Treffer ergab, wurde in einem nächsten Schritt eine erneute systematische Literaturrecherche nach epidemiologischen Daten zur chronischen Dialyse durchgeführt, um daraus Prävalenz und Inzidenz der Hyperphosphatämie abzuleiten. Suchstrategie und Ausschlusskriterien dieser Suche sind in Tabelle 3-26 dargestellt.

Tabelle 3-26: Systematische Literaturrecherche nach epidemiologischen Daten zur chronischen Dialyse (in Medline)

<b>Suchbegriff</b>		("renal dialysis"[mesh] OR "hemodialysis"[title/abstract] OR "peritoneal dialysis"[title/abstract]) AND ("incidence"[MeSH Terms] OR "prevalence"[MeSH Terms]) AND (german[All Fields] OR "germany"[All Fields]) AND ("2007/11/17"[PDat] : "2013/02/04"[PDat] AND (English[lang] OR German[lang]))
<b>Datum der Suche</b>		04.02.2013
<b>Anzahl der Treffer</b>		34
<b>Anzahl relevanter Treffer</b>		3
<b>Anzahl nicht relevante Treffer</b>		31
<b>Nr.</b>	<b>Relevanz</b>	<b>Referenz</b>
1	A1	Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, Gerhardt T, Grohé C, Nickenig G, Woitas R, Skowasch D. PLoS One. 2012;7(4):e35310. doi: 10.1371/journal.pone.0035310. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22530005
2	A1	Transcatheter aortic valve implantation in dialysis patients. Rau S, Wessely M, Lange P, Kupatt C, Steinbeck G, Fischereider M, Schönermarck U. Nephron Clin Pract. 2012;120(2):c86-90. doi: 10.1159/000335781. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22377618
3	A1	Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation--another paradigm of sarcopenic obesity? Schütz T, Hudjetz H, Roske AE, Katzorke C, Kreymann G, Budde K, Fritsche L, Neumayer HH, Lochs H, Plauth M. Nutrition. 2012 Apr;28(4):378-83. Epub 2012 Feb 2. PMID: 22304858
4	A1	Novel peritoneal dialysis solutions--what are the clinical implications? Jörres A. Blood Purif. 2012;33(1-3):153-9. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22269466
5	A1	Vitamin D status and mortality of German hemodialysis patients. A1Krause R, Schober-Halstenberg HJ, Edenharter G, Haas K, Roth HJ, Frei U. Anticancer Res. 2012 Jan;32(1):391-5. PMID: 22213331
6	A1	Acute renal dysfunction does not develop more frequently among octogenarians compared to septuagenarians after cardiac surgery. Ried M, Haneya A, Kolat P, Potzger T, Puehler T, Schmid C, Diez C. Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Feb;60(1):51-6. Epub 2011 Dec 29. PMID: 22207368
7	A1	Angiopietin-2 levels predict mortality in CKD patients. David S, John SG, Jefferies HJ, Sigrist MK, Kümpers P, Kielstein JT, Haller H, McIntyre CW. Nephrol Dial Transplant. 2012 May;27(5):1867-72. doi: 10.1093/ndt/gfr551. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21976741
8	A2	Peritoneal dialysis in children with end-stage renal disease. Schaefer F, Warady BA. Nat Rev Nephrol. 2011 Sep 27;7(11):659-68. doi: 10.1038/nrneph.2011.135. Review. PMID: 21947118

9	A2	Hemodialysis in children with end-stage renal disease. Müller D, Goldstein SL. Nat Rev Nephrol. 2011 Sep 6;7(11):650-8. doi: 10.1038/nrneph.2011.124. Review. PMID: 21894181
10	A1	Frequency of ectopic and supernumerary intrathyroid parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism: analysis of 461 patients undergoing initial parathyroidectomy with bilateral cervical thymectomy. Schneider R, Waldmann J, Ramaswamy A, Fernández ED, Bartsch DK, Schlosser K. World J Surg. 2011 Jun;35(6):1260-5. PMID: 21479685
11	A1	[Kidney injury and multiple trauma: outcome, course and treatment algorithm. An organ-specific evaluation of 835 patients from the trauma register of the DGU]. Heuer M, Hussmann B, Schenck M, Nast-Kolb D, Ruchholtz S, Lefering R, Paul A, Taeger G, Lendemans S; TraumaRegister der DGU. Unfallchirurg. 2012 Aug;115(8):700-7. doi: 10.1007/s00113-010-1909-2. German. PMID: 21161149
12	A1	Presence of cardiovascular disease in patients on a waiting list for renal transplantation and in patients after kidney transplantation in a single center. Ott U, Busch M, Steiner T, Wolf G. Transplant Proc. 2010 Nov;42(9):3450-4. PMID: 21094795
13	Ja	The effect of diabetes on incidence and mortality in end-stage renal disease in Germany. Hoffmann F, Haastert B, Koch M, Giani G, Glaeske G, Icks A. Nephrol Dial Transplant. 2011 May;26(5):1634-40. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20959344
14	Ja	Incidence of renal replacement therapy (RRT) in the diabetic compared with the non-diabetic population in a German region, 2002-08. Icks A, Haastert B, Genz J, Giani G, Hoffmann F, Trapp R, Koch M. Nephrol Dial Transplant. 2011 Jan;26(1):264-9. Epub 2010 Jul 11. PMID: 20624774
15	A1	FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine GH. Nephrol Dial Transplant. 2010 Dec;25(12):3983-9. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20525642
16	A1	[Benefits and risks of tube feeding via gastrostoma in infants and children with peritoneal dialysis]. Richter M, Plank C, Lang T, Behrens R, Carbon RT, Dötsch J, Köhler H. Z Gastroenterol. 2010 Jun;48(6):673-7. Epub 2010 Jun 1. German. PMID: 20517804
17	A1	Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, Kerr PG, Young EW, Robinson BM. Kidney Int. 2010 Jun;77(12):1098-106. Epub 2010 Jan 6. PMID: 20054291
18	A2	Haemorrhagic complications in paediatric dialysis-dependent acute kidney injury: Incidence and impact on outcome. Kreuzer M, Ehrich JH, Pape L. Nephrol Dial Transplant. 2010 Apr;25(4):1140-6. Epub 2009 Nov 13. PMID: 19914994
19	A1	Impact of renin-angiotensin-aldosterone blockade by angiotensin-converting enzyme inhibitors or AT-1 blockers on frequency of contrast medium-induced nephropathy: a post-hoc analysis from the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) trial. Kiski D, Stepper W, Brand E, Breithardt G, Reinecke H. Nephrol Dial Transplant. 2010 Mar;25(3):759-64. Epub 2009 Nov 9.

		PMID: 19903660
20	A1	Epidemiology of itch: adding to the burden of skin morbidity. Weisshaar E, Dalgard F. Acta Derm Venereol. 2009;89(4):339-50. Review. PMID: 19688144
21	A1	The burden of amputation among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Combe C, Albert JM, Bragg-Gresham JL, Andreucci VE, Disney A, Fukuhara S, Goodkin DA, Gillespie BW, Saito A, Jadoul M, Pisoni RL. Am J Kidney Dis. 2009 Oct;54(4):680-92. Epub 2009 Jul 19. PMID: 19619923
22	A1	Use of two calcium concentrations in hemodialysis--report of a 20-year clinical experience. Seyffart G, Schulz T, Stiller S. Clin Nephrol. 2009 Mar;71(3):296-305. PMID: 19281740
23	A1	Angiopietin 2 and cardiovascular disease in dialysis and kidney transplantation. David S, Kümpers P, Hellpap J, Horn R, Leitolf H, Haller H, Kielstein JT. Am J Kidney Dis. 2009 May;53(5):770-8. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19268412
24	Ja	The 2006 ERA-EDTA Registry annual report: a précis. Stel VS, Kramer A, Zoccali C, Jager KJ. J Nephrol. 2009 Jan-Feb;22(1):1-12. PMID: 19229813
25	A1	How do nephrologists in haemodialysis units consider the symptom of itch? Results of a survey in Germany. Weisshaar E, Matteredne U, Mettang T. Nephrol Dial Transplant. 2009 Apr;24(4):1328-30. Epub 2009 Jan 20. PMID: 19155533
26	A1	Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schäbitz WR, Fisher M, Pavenstädt H, Breithardt G. J Am Soc Nephrol. 2009 Apr;20(4):705-11. Epub 2008 Dec 17. Review. PMID: 19092127
27	A1	Continuous ambulatory peritoneal dialysis--developments during changing times. Furkert JD, Zeier M, Schwenger V. Nephron Clin Pract. 2008;110(2):c139-43. Epub 2008 Oct 16. PMID: 18931518
28	A1	Renal replacement therapy in support of combat operations. Chung KK, Perkins RM, Oliver JD 3rd. Crit Care Med. 2008 Jul;36(7 Suppl):S365-9. Review. PMID: 18594264
29	A1	Cardiac problems in the dialysis patient: beyond coronary disease. Remppis A, Ritz E. Semin Dial. 2008 Jul-Aug;21(4):319-25. Epub 2008 Jul 8. Review. PMID: 18627566
30	A1	[Imperative nephron-sparing surgery for cases of solitary kidney/bilateral tumors: long-term results]. Roos FC, Pahernik S, Elsässer A, Victor A, Brenner W, Thüroff JW. Urologe A. 2008 Jul;47(7):818-23. Review. German. PMID: 18496665
31	A1	[Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in patients in long-term care in hospitals, rehabilitation centers and nursing homes of a rural district in Germany]. Woltering R, Hoffmann G, Daniels-Haardt I, Gastmeier P, Chaberny IF. Dtsch Med Wochenschr. 2008 May;133(19):999-1003. German. PMID: 18446675

32	A1	Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Nephrol Dial Transplant. 2008 Apr;23(4):1401-5. Epub 2007 Dec 9. PMID: 18065830
33	A2	Worldwide variation of dialysis-associated peritonitis in children. Schaefer F, Feneberg R, Aksu N, Donmez O, Sadikoglu B, Alexander SR, Mir S, Ha IS, Fischbach M, Simkova E, Watson AR, Möller K, von Baum H, Warady BA. Kidney Int. 2007 Dec;72(11):1374-9. Epub 2007 Sep 19. PMID: 17882152
34	A1	The role of malignancies in patients with catastrophic anti-phospholipid (Asherson's) syndrome. Miesbach W, Asherson RA, Cervera R, Shoenfeld Y, Gomez Puerta J, Espinosa G, Bucciarelli S; Members of the CAPS Registry Group. Clin Rheumatol. 2007 Dec;26(12):2109-14. Epub 2007 May 24. PMID: 17522949
Ausschlusskriterien: A1 Fokus nicht auf Prävalenz und Inzidenz der chronischen Dialyse A2 Fokus auf Kindern oder Jugendlichen		

Da Prävalenz und Inzidenz der chronischen Dialyse nur unzureichend über die systematische Literaturrecherche bestimmt werden konnten, wurde ersatzweise eine Abschätzung aufgrund von Daten aus den Jahresberichten der QuaSi-Niere gGmbH [54-58] vorgenommen. Zur Bestimmung der Inzidenz wurden zudem Angaben aus den Jahresberichten 2010 und 2011 [60, 61] des Datenanalysten gemäß der Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse [53], der MNC-Medical Netcare GmbH, herangezogen. Eine zusätzliche Quelle zur Abschätzung der Prävalenz stellten die Angaben zum morbiditätsorientierten Jahresausgleich 2011 [63-65] dar. Die Bezugsgrößen der Bevölkerung bzw. der GKV-Mitglieder im Jahresschnitt [59, 62], die zur Berechnung der Prävalenz- und Inzidenzraten herangezogen wurden, wurden per Online-Abfrage auf den Seiten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)) bestimmt. Ein Vergleichswert für die Prävalenz ergab sich darüber hinaus aus der Ausschreibung des G-BA zur Beauftragung des Datenanalysten gemäß Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse aus 2012 [66]. Ausgehend von der Prävalenz und Inzidenz der chronischen Dialyse wurden schließlich die entsprechenden Parameter der Hyperphosphatämie anhand des Anteils dialysepflichtiger Patienten, die eine Phosphatbindertherapie erhalten, abgeschätzt. Die hierzu nötigen Daten entstammen dem aktuellen Jahresbericht der DOPP-Studie [52].

Zur Bestimmung der Prävalenzverteilung zwischen den Teilanwendungsgebieten AI und AII wurde beispielhaft aus den Fachinformationen zu Calciumacetat-Nefro<sup>®</sup> [24] und OsvaRen<sup>®</sup> [23] extrahiert, welche Kontraindikationen es für den Gebrauch von Kalziumazetat gibt. Eine der dort formulierten Kontraindikationen („eine nicht den Leitlinien entsprechende Wahl und/oder Dosierung (kalziumhaltiger) Phosphatbinder“) bedurfte zur näheren Bestimmung einer systematischen Literaturrecherche nach aktuellen Leitlinien in der Indikation von Colestilan. Diese ist im Folgenden beschrieben.

Die Suche nach geeigneten Leitlinien zur Therapie der Hyperphosphatämie wurde in sechs Literaturdatenbanken (Tabelle 3-27) durchgeführt. Es wurden ausschließlich deutsch- oder englischsprachige Veröffentlichungen berücksichtigt. Die Auswahl der Datenbanken

orientiert sich an dem Methodenpapier des IQWiG [73] und ist darauf angelegt, die einschlägigen nationalen und internationalen Veröffentlichungen zu erfassen. In Tabelle 3-27 ist eine Übersicht der verwendeten Datenbanken und ihrer charakteristischen Merkmale aufgezeigt.

Tabelle 3-27: Übersicht über die verwendeten Leitliniendatenbanken

<b>Datenbank Internetadresse</b>	<b>Merkmale/ Bemerkungen</b>
Medline <a href="http://www.pubmed.org">www.pubmed.org</a>	Anbieter: <u>U.S.National Institutes of Health</u> Sprache: Englisch und weitere Medizinische Datenbank
National Guideline Clearinghouse <a href="http://www.guidelines.gov">www.guidelines.gov</a>	Anbieter: U.S. Department of Health & Human Services Sprache: Englisch und weitere Leitliniendatenbank
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften <a href="http://www.awmf.org">www.awmf.org</a>	Anbieter: AWMF Sprache: Deutsch Leitlinien einzelner wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften
EbM-Guidelines <a href="http://www.ebm-guidelines.de">www.ebm-guidelines.de</a> (auch in Printversion)	Anbieter: Deutscher Ärzte-Verlag Sprache: Deutsch Evidenzbasierte Bewertung und Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie
TRIP Database <a href="http://www.tripdatabase.com">www.tripdatabase.com</a>	Anbieter: TRIP Database Gliedert die Suchergebnisse nach Publikationstyp (Auswahl: Guidelines) und Ursprungsland (Aus & NZ, CAN, UK, USA, Other)
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>	Anbieter: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft Sprache: Deutsch Evidenzbasierte Therapieempfehlungen mit besonderem Fokus auf die Versorgungssituation in Deutschland

In der nachfolgenden Tabelle 3-28 sind die verwendeten Suchparameter und die gefundenen Treffer der Leitlinienrecherche aufgeführt, ergänzend ergaben sich zwei Treffer durch eine Handsuche. Die Suche wurde zunächst am 25.07.2012 durchgeführt und letztmalig am 04.02.2013 aktualisiert. Durch die systematische Recherche konnten folgende Leitlinien identifiziert werden:

- KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [3].

- K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease [4].
- UK Renal Association, Clinical Practice Guideline – CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) [28].
- Department of Veterans Affairs/Department of Defense, VA/DoD clinical practice guideline for management of chronic kidney disease in primary care [29].
- British Columbia Medical Association, Chronic Kidney Disease – Identification, Evaluation and Management of Patients [69].
- The CARI Guidelines – Caring for Australasians with Renal Impairment, Bone Disease, Calcium, Phosphate and Parathyroid Hormone (April 2006): Use of phosphate binders in chronic kidney disease [70].
- Kidney Health Australia, Chronic Kidney Disease (CKD) Management in General Practice (2nd edition) [71].

Tabelle 3-28: Suchbegriffe der Leitlinienrecherche und Kategorisierung der Rechercheergebnisse

Datenbank	Suchbegriff(e)	Treffer	Relevante Treffer	Ausschlussgründe (Anzahl)
Medline	("hyperphosphatemia"[MeSH Terms] OR "hyperphosphatemia"[All Fields]) AND Practice Guideline[ptyp]	5	1	A1 (0) A2 (3) A3 (0) A4 (0) A5 (1) A6 (0) A7 (0)
National Guideline Clearinghouse	"hyperphosphatemia"	11	1	A1 (9) A2 (0) A3 (0) A4 (0) A5 (0) A6 (1) A7 (0)
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften	"Hyperphosphatämie"	0	0	
TRIP	"hyperphosphatemia"			
	Australien und Neuseeland	1	1	A1 (0) A2 (0) A3 (0) A4 (0) A5 (0) A6 (0) A7 (0)
	Kanada	1	1	A1 (0) A2 (0) A3 (0) A4 (0) A5 (0) A6 (0) A7 (0)
	UK	6	1	A1 (1) A2 (2) A3 (0) A4 (0) A5 (2) A6 (0) A7 (0)
	USA	15	0	D (7) A1 (1) A2 (2) A3 (0) A4 (0) A5 (0) A6 (0) A7 (5)

	andere	0	0	
AkdÄ	Hyperphosphatämie <sup>11</sup>	0	0	
Handsuche		2	2	
<b>Summe</b>		41	7	D (7) A1 (13) A2 (5) A3 (0) A4 (0) A5 (3) A6 (1) A7 (5)
D – Dublette				

Die Rechercheergebnisse der einzelnen Datenbanken wurden hinsichtlich ihrer Relevanz als Leitlinie zur Therapie der Hyperphosphatämie beurteilt. Folgende Kriterien führten zu einem Ausschluss der entsprechend gekennzeichneten Dokumente:

**Ausschlussgrund 1 (A1):** Fokus auf anderer Indikation als der Therapie der Hyperphosphatämie

**Ausschlussgrund 2 (A2):** Sprache weder deutsch noch englisch

**Ausschlussgrund 3 (A3):** ältere Leitlinie; bereits durch eine neuere ersetzt

**Ausschlussgrund 4 (A4):** Treffer ist keine Leitlinie

**Ausschlussgrund 5 (A5):** Leitlinie bezieht sich nur auf Kinder

**Ausschlussgrund 6 (A6):** Leitlinie fokussiert sich auf die nichtmedikamentöse Therapie

**Ausschlussgrund 7 (A7):** nicht auffindbar

Eine vollständige Auflistung aller gefundenen Publikationen findet sich in Tabelle 3-29 bis Tabelle 3-31.

<sup>11</sup> Es werden nur die Treffer in Bezug auf „Therapieempfehlungen“ ausgewiesen.

Tabelle 3-29: Bewertung der Suchergebnisse aus der Datenbank „Medline“

Relevanz	Quelle	Bezeichnung der Leitlinie
A2	1	de Carvalho AB, Cuppari L (2011): [Management of hyperphosphatemia in CKD]. (Controle da hiperfosfatemia na DRC.). J Bras Nefrol; 33(2):191-6
A2	2	de Carvalho AB, Cuppari L (2011): [Management of hyperphosphatemia in CKD]. (Controle da hiperfosfatemia na DRC.). J Bras Nefrol; 33 Suppl 1:1-6
Ja	3	(2009): KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl; (113):S1-130
A2	4	Lorenzo Sellares V, Torregrosa V (2008): [Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis)]. (Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal cronica estadios III, IV Y V (no en dialisis)). Nefrologia; 28 Suppl 3:67-78
A5	5	Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Ronnholm K, Schaefer F, et al. (2006): Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. Pediatr Nephrol; 21(2):151-9
<p>(D): Dublette;</p> <p>Ausschlussgrund 1 (A1): Fokus auf anderer Indikation als der Therapie der Hyperphosphatämie</p> <p>Ausschlussgrund 2 (A2): Sprache weder deutsch noch englisch</p> <p>Ausschlussgrund 3 (A3): ältere Leitlinie; bereits durch eine neuere ersetzt</p> <p>Ausschlussgrund 4 (A4): Treffer ist keine Leitlinie</p> <p>Ausschlussgrund 5 (A5): Leitlinie bezieht sich nur auf Kinder</p> <p>Ausschlussgrund 6 (A6): Leitlinie fokussiert sich auf die nichtmedikamentöse Therapie</p> <p>Ausschlussgrund 7 (A7): nicht auffindbar</p>		

Tabelle 3-30: Bewertung der Suchergebnisse aus der Datenbank „National Guideline, Clearinghouse“

Relevanz	Quelle	Bezeichnung der Leitlinie
A1	1	o.A. (2009): Recommendations for the diagnosis and management of vitamin D deficiency in adults. Austin
A3	2	Qureshi WA, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan JV, S.I. G, et al. (2006): ASGE guideline: modifications in endoscopic practice for the elderly. <i>Gastrointest Endosc</i> ; 63(4):566-9.
A1	3	McKay SL, Fravel M, Scanlon C (2009): Management of constipation.
A1	4	Committee ASoP, Lee KK, Anderson MA, Baron T, H., Banerjee S, Cash BD, et al. (2008): Modifications in endoscopic practice for pediatric patients. <i>Gastrointest Endosc</i> ; 67(1):1-9.
A6	5	Association AD (2010): Chronic kidney disease evidence-based nutrition practice guideline
Ja	6	Department of Veteran Affairs DoD (2007): VA/DoD clinical practice guideline for management of chronic kidney disease in primary care.
A1	7	o.A. (2008): Functional constipation and soiling in children. <i>Ann Arbor</i> :
A1	8	Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, et al. (2006): A consensus document on bowel preparation before colonoscopy. <i>Gastrointest Endosc</i> ; 63(7):894-909
A1	9	o.A. (2008): Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers
A1	10	o.A. (2007): Rhabdomyolysis. In: <i>Duodecim FMS: EBM Guidelines</i> . Helsinki.
A1	11	o.A. (2009): Hereditary colorectal cancer.
<p>(D): Dublette;</p> <p>Ausschlussgrund 1 (A1): Fokus auf anderer Indikation als der Therapie der Hyperphosphatämie</p> <p>Ausschlussgrund 2 (A2): Sprache weder Deutsch noch Englisch</p> <p>Ausschlussgrund 3 (A3): ältere Leitlinie; bereits durch eine neuere ersetzt</p> <p>Ausschlussgrund 4 (A4): Treffer ist keine Leitlinie</p> <p>Ausschlussgrund 5 (A5): Leitlinie bezieht sich nur auf Kinder</p> <p>Ausschlussgrund 6 (A6): Leitlinie fokussiert sich auf die nichtmedikamentöse Therapie</p> <p>Ausschlussgrund 7 (A7): nicht auffindbar</p>		

Tabelle 3-31: Bewertung der Suchergebnisse aus der Datenbank „TRIP Database“

Relevanz	Nummer	Bezeichnung der Leitlinie
Ja	1	(2007): Chronic Kidney Disease (CKD) Management in General Practice. The Royal Australian College of General Practitioners
Ja	2	(2008): Chronic Kidney Disease – Identification, Evaluation and Management of Patients. Clinical Practice Guidelines and Protocols in British Columbia
A5	3	(2001): The choice of dialysis solutions in paediatric chronic peritoneal dialysis : guidelines by an ad hoc European committee. National Library of Guidelines (UK)
A5	4	(2001): Guidelines by an ad hoc European committee for elective chronic peritoneal dialysis in paediatric patients. National Library of Guidelines (UK)
A1	5	(2008): Palliative cancer care – constipation. Prodigy
Ja	6	(2010): CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD). Renal Association
A7	7	(o.J.): Serum phosphate.
A1	8	Committee ASoP, Lee KK, Anderson MA, Baron T, H., Banerjee S, Cash BD, et al. (2008): Modifications in endoscopic practice for pediatric patients. <i>Gastrointest Endosc</i> ; 67(1):1-9
A7	9	(o.J.): Phosphate
A7	10	(2006): NKF-KDOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy: update 2006
A7	11	(2006): NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy: update 2006
A1	12	Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, et al. (2006): A consensus document on bowel preparation before colonoscopy. <i>Gastrointest Endosc</i> ; 63(7):894-909
A7	13	(o.J.): Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
D	14	Department of Veteran Affairs DoD (2007): VA/DoD clinical practice guideline for management of chronic kidney disease in primary care.
D	15	(2007): Rhabdomyolysis. In: <i>Duodecim FMS: EBM Guidelines</i> . Helsinki
D	16	Committee ASoP, Lee KK, Anderson MA, Baron T, H., Banerjee S, Cash BD, et al. (2008): Modifications in endoscopic practice for pediatric patients. <i>Gastrointest Endosc</i> ; 67(1):1-9
D	17	(2008): Functional constipation and soiling in children. <i>Ann Arbor</i>
D	18	(2009): Recommendations for the diagnosis and management of vitamin D deficiency in adults. <i>Austin</i>
D	19	McKay SL, Fravel M, Scanlon C (2009): Management of constipation
D	20	(2006): Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Sections 107-132: surgery. <i>Children's Oncology Group</i>
A1	21	Connor A, Tolan D, Hughes S, Carr N, Tomson C (2012): Consensus guidelines for the safe prescription and administration of oral bowel-cleansing agents

A1	22	Connor A, Tolan D, Hughes S, Carr N, Tomson C (2009): Consensus guidelines for the prescription and administration of oral bowel cleansing agents
A1	23	Rowan-Legg A (2011): Managing functional constipation in children
(D): Dublette; Ausschlussgrund 1 (A1): Fokus auf anderer Indikation als der Therapie der Hyperphosphatämie Ausschlussgrund 2 (A2): Sprache weder Deutsch noch Englisch Ausschlussgrund 3 (A3): ältere Leitlinie; bereits durch eine neuere ersetzt Ausschlussgrund 4 (A4): Treffer ist keine Leitlinie Ausschlussgrund 5 (A5): Leitlinie bezieht sich nur auf Kinder Ausschlussgrund 6 (A6): Leitlinie fokussiert sich auf die nichtmedikamentöse Therapie Ausschlussgrund 7 (A7): nicht auffindbar		

Eine Abschätzung des relativen Anteils der Patientengruppe, für die die identifizierten Kontraindikationen für kalziumhaltige Phosphatbinder gelten, wurde anhand von Registerdaten der Dialysis Outcomes and Patterns Studie (DOPPS) [67, 68, 72], eines in der KDIGO-Leitlinie vorgenommenen systematischen Reviews [3] und eines Fachartikels [9] vorgenommen.

Zur Prognose der Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz bis zum Jahr 2017 wurde eine Projektion auf Basis der Daten in den Jahresberichten der QuaSi-Niere gGmbH von 2002-2007 [54-58] erstellt.

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. National Kidney Foundation (2002): K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation; 39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Brunner-Ziegler S, Fröschl B, Hiebinger C, Wimmer A, Zsifkovits J (2009): Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse - Effectiveness and cost-efficiency of phosphate binders in hemodialysis. [Zugriff: 25.07.2012]. URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta236\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta236_bericht_de.pdf).
3. Ohne Autor (2009): KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 0098-6577) [Zugriff: 25.07.2012]. URL: <http://www.kdigo.org/pdf/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf>.
4. National Kidney Foundation (2003): K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. [Zugriff: 25.07.2012]. URL: [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_bone/pdf/boneguidelines.pdf](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/pdf/boneguidelines.pdf).

5. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E (2005): Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney international*; 68(2):429-36.
6. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R (2008): Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney international*; 74(2):148-57.
7. Silver J, Levi R (2005): Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Clinical nephrology*; 63(2):119-26.
8. Navaneethan Sankar D, Palmer Suetonia C, Vecchio M, Craig Jonathan C, Elder Grahame J, Strippoli Giovanni FM (2011): Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. [Zugriff: 25.07.2012]. URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD006023/frame.html>.
9. Andress DL (2008): Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*; 73(12):1345-54.
10. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. (2005): Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney international*; 68(4):1815-24.
11. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working G (2002): Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney international*; 62(1):245-52.
12. Russo D, Corrao S, Miranda I, Ruocco C, Manzi S, Elefante R, et al. (2007): Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *American journal of nephrology*; 27(2):152-8.
13. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Böhm M, Classen Diehl K (2009): *Innere Medizin : 1200 Tabellen, 200 Kasuistiken, 450 Zusammenfassungen, 180 Praxisfragen ; mit Plus im Web ; [mit dem Plus im Web ; Zugangscode im Buch ; Elsevier mit eCME Zertifizierung]*. München: Elsevier.
14. Goodman WG (2004): Importance of hyperphosphataemia in the cardio-renal axis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 19 Suppl 1:i4-8.
15. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK (1998): Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*; 31(4):607-17.
16. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. (2005): Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*; 16(2):520-8.
17. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. (2008): Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*; 52(3):519-30.
18. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R (2009): Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*; 4(6):1089-96.
19. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH (2013): Fachinformation BindRen® 1 g Filmtablette/2 g Granulat/3 g Granulat.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-047.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (2009): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). [Zugriff: 11.01.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-657/AM-RL\\_2012-07-19\\_2012-08-29.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-657/AM-RL_2012-07-19_2012-08-29.pdf).
22. Schwabe U, Paffrath D (2012): Arzneiverordnungs-Report 2012 : Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer Berlin.
23. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH (2006): OsvaRen®; Fachinformation. Stand: Februar 2011 [Zugriff: 26.09.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Medice (1998): Calciumacetat-Nefro® 500/700 mg; Fachinformation. Stand: September 2009 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Medice (1996): CC-Nefro® 500mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2010 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Teva GmbH (2001): Calcet® 475 mg/950 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2011 [Zugriff: 14.09.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Teva GmbH (1995): Dreisacarb® 500 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2012 [Zugriff: 26.09.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. UK Renal Association (2010): Clinical Practice Guideline - CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD). [Zugriff: 25.07.2012]. URL: <http://www.renal.org/Libraries/Guidelines/CKD-Mineral and Bone Disorders CKD-MBD - FINAL VERSION - 06 December 2010.sflb.ashx>.
29. Department of Veteran Affairs DoD (2007): VA/DoD clinical practice guideline for management of chronic kidney disease in primary care. [Zugriff: 25.07.2012]. URL: <http://guidelines.gov/content.aspx?id=15674>.
30. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, He DY, Kessler PD, Diaz-Buxo JA, et al. (2008): A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation; 51(6):952-65.
31. Teva GmbH (1997): Antiphosphat® 600 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2010 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Medice (1981): Phosphonorm® 300mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2011 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Bundesärztekammer. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. (2009): Arzneiverordnungen : Empfehlungen zur rationalen Pharmakotherapie; mit 231 Tabellen. Neu-Isenburg: MMI - Medizinische Medien Informations GmbH.
34. Shire (2006): Fosrenol® Kautabletten; Fachinformation. Stand: November 2011 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Frazao JM, Adragao T (2012): Non-calcium-containing phosphate binders: comparing efficacy, safety, and other clinical effects. Nephron Clinical practice; 120(2):c108-19.
36. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, Masin-Spasovska J, Freemont T, Webster I, et al. (2006): Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association; 21(8):2217-24.

37. Genzyme (2000): Renagel<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2011 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Genzyme (2009): Renvela<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2011 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Dellanna F, Rutkowski P, Locatelli F (2012): A Randomised, Multi-Centre Study on the New Phosphate Binder, Colestilan, in Chronic Kidney Disease Dialysis Patients (CKD 5D). Poster zur Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Hamburg 2012.
40. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, et al. (2012): Effects of phosphate binders in moderate CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*; 23(8):1407-15.
41. Takei K, Dale S, Charles H, Sasaki A, Nakajima S (2010): Absorption and excretion of colestilan in healthy subjects. *Clinical pharmacokinetics*; 49(1):47-52.
42. Kurihara S, Tsuruta Y, Akizawa T (2005): Effect of MCI-196 (colestilan) as a phosphate binder on hyperphosphataemia in haemodialysis patients: a double-blind, placebo-controlled, short-term trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 20(2):424-30.
43. Locatelli F, Dimkovic N, Pontoriero G, Spasovski G, Pljesa S, Kostic S, et al. (2010): Effect of MCI-196 on serum phosphate and cholesterol levels in haemodialysis patients with hyperphosphataemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 25(2):574-81.
44. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H (2003): Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 18(9):1731-40.
45. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. (2005): Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*; 366(9493):1267-78.
46. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. (2011): The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*; 377(9784):2181-92.
47. Fassett RG, Driver R, Healy H, Coombes JS (2009): Cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Panminerva medica*; 51(3):151-61.
48. Locatelli F, Pozzoni P, Tentori F, del Vecchio L (2003): Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 18 Suppl 7:vii2-9.
49. Hoffmann F, Haastert B, Koch M, Giani G, Glaeske G, Icks A (2011): The effect of diabetes on incidence and mortality in end-stage renal disease in Germany. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 26(5):1634-40.
50. Icks A, Haastert B, Genz J, Giani G, Hoffmann F, Trapp R, et al. (2011): Incidence of renal replacement therapy (RRT) in the diabetic compared with the non-diabetic population in a German region, 2002-08. *Nephrology, dialysis, transplantation :*

- official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association; 26(1):264-9.
51. Stel VS, Kramer A, Zoccali C, Jager KJ (2009): The 2006 ERA-EDTA Registry annual report: a precis. *Journal of nephrology*; 22(1):1-12.
  52. Arbor Research Collaborative for Health (2010): 2010 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Hemodialysis Data 1999-2008 - Phosphatbindergebrauch (Gesamt), DOPPS 4. [Zugriff: 31.10.2012]. URL: <http://www.dopps.org/annualreport/index.htm>.
  53. Gemeinsamer Bundesausschuss (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Sicherung der Qualität von Dialyse-Behandlungen nach den §§ 136 und 136a SGB V. [Zugriff: 26.07.2012]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-298/2006-04-18-QS-Dialyse.pdf>.
  54. Frei U, Schober-Halstenberg H (2003): Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland - 2002|2003.
  55. Frei U, Schober-Halstenberg H (2004): Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland - 2003|2004.
  56. Frei U, Schober-Halstenberg H (2005): Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland - 2004|2005.
  57. Frei U, Schober-Halstenberg H (2006): Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland - 2005|2006.
  58. Frei U, Schober-Halstenberg H (2007): Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland - 2006|2007.
  59. Statistisches Bundesamt (2012): Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Gesamtbevölkerung im Jahresdurchschnitt. [Zugriff: 12.10.2012]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
  60. MNC-Medical Netcare GmbH (2011): Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss - Berichtsjahr: 2010. Stand: 15.03.2011 [Zugriff: 14.09.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3073/2011-08-18\\_Jahresbericht\\_2010\\_Dialyse\\_Bericht.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3073/2011-08-18_Jahresbericht_2010_Dialyse_Bericht.pdf).
  61. MNC-Medical Netcare GmbH (2012): Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss - Berichtsjahr: 2011. Stand 15.03.2012. [Zugriff: 18.09.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2029/2012-08-16\\_QSD-RL\\_Datenanalyst-Jahresbericht\\_2011\\_Bericht.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2029/2012-08-16_QSD-RL_Datenanalyst-Jahresbericht_2011_Bericht.pdf).
  62. Statistisches Bundesamt (2012): Gesundheitsberichtserstattung des Bundes - Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres. [Zugriff: 12.10.2012]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
  63. Bundesversicherungsamt (2010): Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich - Festlegung der Morbiditätsgruppen, des Zuordnungsalgorithmus, des Regressions- sowie des Berechnungsverfahrens - Ausgleichsjahr 2011. [Zugriff: 12.12.2012]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/cln\\_349/nn\\_1440668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Festlegung\\_Klassifikationssystem\\_2011.html](http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_349/nn_1440668/DE/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/Festlegung_Klassifikationssystem_2011.html).
  64. Bundesversicherungsamt (2011): Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2011. [Zugriff: 10.01.2013]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/cln\\_339/nn\\_1936018/DE/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien\\_und\\_Auswertungen/Risikogruppenanteile\\_Grundlagenbescheid\\_IV\\_2011.html](http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_339/nn_1936018/DE/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien_und_Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_IV_2011.html).

65. Bundesversicherungsamt (2012): Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2011. [Zugriff: 12.12.2012]. URL: [http://www.bundesversicherungsamt.de/cln\\_349/nn\\_1936018/DE/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien\\_und\\_Auswertungen/JAB\\_2011.html](http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_349/nn_1936018/DE/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien_und_Auswertungen/JAB_2011.html).
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Beauftragung eines Datenanalysten für die Datenanalyse gemäß Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse. [Zugriff: 16.10.2012]. URL: <http://www.g-ba.de/institution/struktur/geschaeftsstelle/ausschreibungen/>.
67. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. (2005): Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney international*; 67(3):1179-87.
68. Arbor Research Collaborative for Health (2010): 2010 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Hemodialysis Data 1999-2008 - Albuminkorrigiertes Serumkalzium (Kategorien), DOPPS 1. [Zugriff: 11.12.2012]. URL: <http://www.dopps.org/annualreport/index.htm>.
69. British Columbia Medical Association, British Columbia Ministry of Health Services (2008): Chronic Kidney Disease - Identification, Evaluation and Management of Patients. [Zugriff: 25.07.2012]. URL: <http://www.bcguidelines.ca/pdf/ckd.pdf>.
70. Branley P (2005): Use of phosphate binders in chronic kidney disease. [Zugriff: 25.07.2012]. URL: [http://www.cari.org.au/CKD\\_bone\\_list\\_published/The\\_use\\_of\\_phosphate\\_binders\\_in\\_CKD.pdf](http://www.cari.org.au/CKD_bone_list_published/The_use_of_phosphate_binders_in_CKD.pdf).
71. Kidney Health Australia (2012): Chronic Kidney Disease (CKD) Management in General Practice (2nd edition). [Zugriff: 25.07.2012]. URL: <http://www.racgp.org.au/Content/NavigationMenu/ClinicalResources/RACGPGuidelines/ChronicKidneyDiseaseCKDManagementinGeneralPractice/CKDBrochure.pdf>.
72. Arbor Research Collaborative for Health (2010): 2010 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Hemodialysis Data 1999-2008 - Serum-PTH (Kategorien), DOPPS 1. [Zugriff: 12.12.2012]. URL: <http://www.dopps.org/annualreport/index.htm>.
73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011): Allgemeine Methoden Version 4.0. Stand: 23.09.2011 [Zugriff: 09.11.2012]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).

### **3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

#### **3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-32: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
<i>Anwendungsgebiet AI (ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>				
Colestilan (BindRen <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Dreimal täglich	kontinuierlich	365
Kalziumazetat (Calcet <sup>®</sup> 475 mg/950 mg Filmtabletten)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Viermal täglich	kontinuierlich	365
<i>Anwendungsgebiet AII (mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>				
Colestilan (BindRen <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Dreimal täglich	kontinuierlich	365
Sevelamerhydrochlorid (Renagel <sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Dreimal täglich	kontinuierlich	365

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Beschreibung der Zielpopulation für Colestilan (aufgeteilt in die Teilpopulationen AI „ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder“ und AII „mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder“) folgt der entsprechenden Definition in Abschnitt 3.2.1. Der Behandlungsmodus mit Colestilan in den beiden Teilpopulationen ist identisch.

Zur Bestimmung des Behandlungsmodus und der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr mit Colestilan wurde die entsprechende Fachinformation herangezogen [1]. Laut dieser Fachinformation soll BindRen<sup>®</sup> in drei Teilmengen mit oder unmittelbar nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Ist eine Therapie mit Phosphatbindern (so auch bei Colestilan) begonnen, so ist sie weiterzuführen, solange die Dialyse aufrechterhalten wird. Da es sich bei chronischem Nierenversagen um eine dauerhafte und (mit Ausnahme der Möglichkeit der Nierentransplantation) unheilbare Krankheit handelt, ist folglich von einer kontinuierlichen Behandlung mit Phosphatbindern und damit von 365 Tagen jährlich pro Behandlung auszugehen.

Der Behandlungsmodus und die Anzahl der Behandlungen für Kalziumazetat und Sevelamerhydrochlorid wurden gemäß den entsprechenden Fachinformationen von Calcet<sup>®</sup> [2] bzw. Renagel<sup>®</sup> [3] angegeben. Danach soll, „um eine optimale Wirksamkeit zu erzielen, [...] Calcet<sup>®</sup> 950 mg Filmtabletten während oder gleich nach den Mahlzeiten eingenommen werden. Die übliche Dosis ist: zum Frühstück: 1/2-1 Calcet<sup>®</sup> 950 mg Filmtabletten; zu einer Zwischenmahlzeit: 1/2-1 Calcet<sup>®</sup> 950 mg Filmtabletten; zur Hauptmahlzeit: 1-3 Calcet<sup>®</sup> 950 mg Filmtabletten; zum Abendbrot: 1-2 Calcet<sup>®</sup> 950 mg Filmtabletten.“ Der Behandlungsmodus von Renagel<sup>®</sup> wiederum wird in der entsprechenden Fachinformation wie folgt angegeben: „Renagel muss drei Mal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden.“ Ähnlich wie bei Colestilan ist auch bei Sevelamerhydrochlorid und Kalziumazetat von einer kontinuierlichen, d. h. dauerhaft täglichen Behandlung und damit von 365 Tagen pro Jahr pro Behandlung auszugehen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-32). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-33: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<i>Anwendungsgebiet AI (ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>		
Colestilan (BindRen <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	365
Kalziumazetat (z. B. Calcet <sup>®</sup> 475 mg/950 mg Filmtabletten)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	365
<i>Anwendungsgebiet AII (mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>		
Colestilan (BindRen <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	365
Sevelamerhydrochlorid (Renagel <sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	365

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-34 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international

*gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-34: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
<i>Anwendungsgebiet AI (ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>	
Colestilan (BindRen <sup>®</sup> )	365 x DDD (7,5 g) = 2.737,5 g
Kalziumazetat (z. B. Calcet <sup>®</sup> 475 mg/950 mg Filmtabletten)	365 x DDD (6 g) = 2.190 g
<i>Anwendungsgebiet AII (mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>	
Colestilan (BindRen <sup>®</sup> )	365 x DDD (7,5 g) = 2.737,5 g
Sevelamerhydrochlorid (Renagel <sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten)	365 x DDD (6,4 g) = 2.336 g

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-34 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Colestilan, Kalziumazetat und Sevelamerhydrochlorid wird aufgrund des kontinuierlichen Behandlungsmodus mit 365 Tagesdosen (DDD) angesetzt.

Da für Colestilan noch keine amtliche DDD festgelegt ist, wurde die DDD anhand der Angaben aus der Fachinformation ermittelt [1]. Die DDD ist eine angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen. Sind in der Fachinformation keine genauen Angaben zur Erhaltungsdosis enthalten, wird bei der Ermittlung naturgemäß davon abgewichen. In der Methodik nach Fricke et al. [4] heißt es hierzu auf S. 33 f., wenn die Dosis des Präparates nur erhöht werden muss, sofern die Initialdosis nicht ausreicht, basiert die DDD auf der Initialdosis. Ist dabei vom pharmazeutischen Unternehmer eine Spanne angegeben, wird für die Ermittlung der DDD das arithmetische Mittel eingesetzt. Dabei ist insbesondere zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit und nicht unbedingt mit der tatsächlich im Einzelfall verordneten Tagesdosis (Prescribed Daily Dose, PDD) eines Arzneimittels

identisch ist [4]. Die Berechnung erfolgte auf Grundlage der Vorgaben zur DDD-Festlegung nach Fricke et al. [4]. Für Colestilan ergibt sich eine DDD von 7,5 g, die wie folgt ermittelt wurde:

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 6 bis 9 g pro Tag (2 – 3 g dreimal täglich) und kann erhöht werden, wenn keine akzeptable Phosphatkonzentration im Serum erreicht wird.

Arithmetisches Mittel: 7,5 g Colestilan pro Tag.

Als Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich durch Multiplikation der DDD mit der Zahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr ein Wert von 2.737,5 g Colestilan.

Für Kalziumazetat beträgt die amtlich festgelegte DDD [5] 6 g und für Sevelamer 6,4 g. Hieraus ergibt sich durch Multiplikation mit der in Tabelle 3-33 aufgeführten Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 2.190 g für Kalziumazetat und von 2.336 g für Sevelamerhydrochlorid.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-35 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-35: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<i>Anwendungsgebiet AI (ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>		
Colestilan (BindRen® 1 g Filmtabletten)	PZN: 03245357, Schachtel (N3) mit 198 Filmtabletten à 1 g Colestilan 253,61 €	221,13 €
Colestilan (BindRen® 2 g Granulat)	PZN: 03245363, Schachtel (N2) mit 90 Granulatsachets à 2 g Colestilan 231,54 €	201,85 €
Colestilan (BindRen® 3 g Granulat)	PZN: 03247221, Schachtel (N2) mit 90 Granulatsachets à 3 g Colestilan 341,92 €	298,27 €
Kalziumazetat 475 mg (z. B. Calcet® 475 mg Filmtabletten)	PZN: 07226492, Schachtel (N2) mit 100 Filmtabletten à 475 mg Kalziumazetat 9,63 € (Festbetrag)	8,71 €
	PZN: 01627416, Schachtel (N3) mit 200 Filmtabletten à 475 mg Kalziumazetat 17,58 € (Festbetrag)	15,81 €
Kalziumazetat 500 mg (z. B. Calciumacetat-Nefro® 500 mg Filmtabletten)	PZN: 00434023, Schachtel (N2) mit 100 Filmtabletten à 500 mg Kalziumazetat 9,97 € (Festbetrag)	9,02 €
	PZN: 04133212, Schachtel (N3) mit 200 Filmtabletten à 500 mg Kalziumazetat 18,16 € (Festbetrag)	16,38 €
Kalziumazetat 660 mg (z. B. Phosphosorb® 660 mg Filmtabletten)	PZN: 01560758, Schachtel (N3) mit 200 Filmtabletten à 500 mg Kalziumazetat 21,79 € (Festbetrag)	19,62 €
Kalziumazetat 700 mg (z. B. Calciumacetat-Nefro® 700 mg Filmtabletten)	PZN: 00434052, Schachtel (N2) mit 100 Filmtabletten à 700 mg Kalziumazetat 12,45 € (Festbetrag)	11,83 €
	PZN: 04133229, Schachtel (N3) mit 200 Filmtabletten à 700 mg Kalziumazetat 22,68 € (Festbetrag)	21,55 €
Kalziumazetat 950 mg (z. B. Calcet® 950 mg Filmtabletten)	PZN: 07226500, Schachtel (N2) mit 100 Filmtabletten à 950 mg Kalziumazetat 15,20 € (Festbetrag)	13,71 €

	PZN: 07226546, Schachtel (N3) mit 200 Filmtabletten à 950 mg Kalziumazetat 27,70 € (Festbetrag)	24,89 €
<i>Anwendungsgebiet AII (mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>		
Colestilan (BindRen® 1 g Filmtabletten)	PZN: 03245357, Schachtel (N3) mit 198 Filmtabletten à 1 g Colestilan 253,61 €	221,13 €
Colestilan (BindRen® 2 g Granulat)	PZN: 03245363, Schachtel (N2) mit 90 Granulatsachets à 2 g Colestilan 231,54 €	201,85 €
Colestilan (BindRen® 3 g Granulat)	PZN: 03247221, Schachtel (N2) mit 90 Granulatsachets à 3 g Colestilan 341,92 €	298,27 €
Sevelamerhydrochlorid (Renagel® 800 mg Filmtabletten)	PZN: 1587059, Schachtel (N3) mit 180 Filmtabletten à 800 mg Sevelamerhydrochlorid. 290,71 €	253,54 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-35 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der von Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH festgelegte Herstellerabgabepreis für BindRen® zur Markteinführung ist in Tabelle 3-35 angegeben. Die resultierenden Apothekenverkaufspreise für die Einzelpackungen sind auf der Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) von BindRen® in der Packungsgröße mit 198 Filmtabletten à 1 g Colestilan beträgt 253,61 € (inkl. 19 % MwSt.). Für die Packung mit 90 Granulatsachets à 2 g Colestilan ergab sich aus dem Herstellerabgabepreis ein AVP in Höhe von 231,54 € (inkl. 19 % MwSt.), für die Packung mit 90 Granulatsachets à 3 g Colestilan ein AVP in Höhe von 341,92 € (inkl. 19 % MwSt.). Bezogen auf die Kosten pro Wirkstoffeinheit sind die vermarkteten Packungen als identisch anzusehen. Auf Basis des AVP ist die Packung mit der Wirkstärke 3 g die günstigste pro DDD, so dass diese im weiteren Verlauf zur Berechnung der Jahrestherapiekosten (JTK) herangezogen wird.

Kalziumazetat im Teilanwendungsgebiet AI (ohne Kontraindikation für für kalziumhaltige Phosphatbinder) ist in die Festbetragsgruppe „Calcium zur Substitution und Therapie“ eingruppiert [6]. Für Arzneimittel innerhalb dieser Festbetragsgruppe, die für die Behandlung der Hyperphosphatämie zugelassen sind, besitzen Arzneimittel mit einer Wirkstärke von 950 mg und der Normgröße N3 (200 Filmtabletten) den günstigsten Preis pro Wirkstoffeinheit (Quelle: DIMDI-Festbetragsliste, Stand: 15.02.2013 [6]; eigene Berechnungen). Der Festbetrag für diese Packungsgröße beträgt 27,70 € [6].

Sevelamerhydrochlorid im Teilanwendungsgebiet AII („mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder“) wird lediglich in einer Packungsgröße vertrieben. Hierbei

handelt es sich um Renagel<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten in der Packung mit 180 Tabletten. Der AVP für diese Packungsgröße beträgt 290,71 € (inkl. 19 % MwSt.) [7].

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte wurden zur Ermittlung der GKV-Kosten auf den AVP angerechnet:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (aktuell 16 % des tatsächlichen Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers) bzw. nach § 130a, Abs. 3b SGBV (aktuell 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preiserhöhung)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,75 €<sup>12</sup> für verschreibungspflichtige Präparate, 5 % des AVPs für sonstige Arzneimittel)

Die unterschiedlichen Packungsgrößen von Colestilan sind bezogen auf Kosten pro Wirkstoffeinheit als identisch anzusehen. Der von Mitsubishi Pharma Deutschland gesetzte Listenpreis (ApU) beträgt 192,06 € für die Packung mit 198 Filmtabletten à 1 g, 174,60 € für die Packung mit 90 Granulatsachets à 2 g und 261,90 € für die Packung mit 90 Granulatsachets à 3 g. Nach Berücksichtigung des Großhandels- und des Apothekenzuschlags und der MwSt. sowie nach Abzug sämtlicher gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich als tatsächliche Kosten für die GKV 221,13 € (198 Filmtabletten à 1 g), 201,85 € (90 Granulatsachets à 2 g) bzw. 298,27 € (90 Granulatsachets à 3 g) pro Packung (vergleiche Tabelle 3-35).

Wie bereits weiter oben beschrieben, stellt im Teilanwendungsgebiet AI bei Kalziumazetat die Normgröße N3 der Wirkstärke 950 mg die günstigste Packung bezogen auf die Kosten pro Wirkstoffeinheit dar. Entsprechend wird diese Packungsgröße im Weiteren für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. Nach Abzug aller Rabatte ergeben sich hierfür Kosten für die GKV in Höhe von 24,89 € pro Packung für Kalziumazetat.

Da Sevelamerhydrochlorid im Teilanwendungsgebiet AII einzig in der Packungsgröße mit 180 Filmtabletten vertrieben wird, entfällt hier die Bestimmung der günstigsten Packungsgröße. Nach Abzug sämtlicher Rabatte ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 253,54 € pro Packung für Sevelamerhydrochlorid.

---

<sup>12</sup> Zum Zeitpunkt des Verfassens dieses Dossiers befinden sich die Apotheken und der GKV-Spitzenverband in einem Schiedsverfahren, in dem der neue Apothekenabschlag ab 2013 festgelegt werden soll. Da im Moment aber mit einem Abschlag in Höhe von 1,75 Euro abgerechnet wird, wird diese Höhe auch in der hier vorliegenden Arbeit angenommen (siehe Lauer-Taxe).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-36 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<i>Anwendungsgebiet AI (ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>				
Colestilan (BindRen®)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Keine	0	0
Kalziumazetat (z. B. Calcet® 950 mg Filmtabletten)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Keine	0	0
<i>Anwendungsgebiet AII (mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>				
Colestilan (BindRen®)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Keine	0	0
Sevelamerhydrochlorid (Renagel®)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Keine	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-36 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung des betrachteten Arzneimittels sowie der Präparate der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich aus den Fachinformationen zu BindRen<sup>®</sup> [1], Renagel<sup>®</sup> [3] und Calcet<sup>®</sup> [2] (beispielhaft für Kalziumazetat). Die Fachinformationen beschreiben hierbei übereinstimmend, dass in der Behandlung mit den genannten Phosphatbindern eine regelmäßige Überprüfung des Serumphosphatspiegels erfolgen sollte. Da diese Maßnahme jedoch in gleicher Weise für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweils entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie in den einzelnen Teilanwendungsgebieten AI und AII gilt, fließen die dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten nach den Vorgaben von § 4 Abs. 8 Satz 4 der AM-NutzenV nicht in die Berechnung der JTK ein.

Laut Fachinformation zu Calcet<sup>®</sup> [2] sollte aufgrund der Gefahr von Hyperkalzämien zusätzlich zum Serumphosphatspiegel der Serumkalziumspiegel regelmäßig kontrolliert werden. Die Kontrolle des Serumkalziumspiegels ist jedoch auch beim Einsatz von BindRen<sup>®</sup> [1] und Renagel<sup>®</sup> [3] empfohlen, so dass auch hier die dadurch zusätzlich entstehenden GKV-Kosten nach den Vorgaben von § 4 Abs. 8 Satz 4 der AM-NutzenV nicht in die Berechnung der JTK einfließen.

In der Fachinformation von BindRen<sup>®</sup> sind darüber hinaus folgende Hinweise aufgeführt, die eine zusätzliche Behandlung der Patienten nötig machen könnten:

#### „Darmobstruktion und Ileus/Subileus

In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten unter der Behandlung mit BindRen<sup>®</sup> Darmobstruktion und Ileus/Subileus beobachtet. Obstipation kann ein vorausgehendes Symptom sein. Obstipierte Patienten sollten während der Behandlung mit BindRen<sup>®</sup> sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten, die eine schwere Obstipation oder andere schwere gastrointestinale Symptome entwickeln, muss eventuell eine alternative Behandlung erwogen werden. [...]

#### Folsäuremangel

BindRen<sup>®</sup> hat in klinischen Studien von bis zu einem Jahr zu keiner klinisch relevanten Reduktion der Resorption von Folsäure geführt. Die Resorption von Folsäure im Darm kann jedoch durch die Langzeitbehandlung mit BindRen<sup>®</sup> beeinträchtigt werden. Bei diesen Patienten sollte die Überwachung des Folsäurestatus im Serum und die Ergänzung mit Folsäure erwogen werden.“

Obstipation als vorausgehendes Symptom einer möglichen Darmobstruktion oder eines Ileus/Subileus tritt laut Fachinformation „häufig“, d. h. voraussichtlich bei 1 bis 10 % der Patienten auf. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Überwachung der Obstipation im Rahmen der Dialysebehandlung standardmäßig stattfindet, so dass sie für die Bestimmung möglicher Zusatzkosten durch BindRen<sup>®</sup> nicht relevant ist. Ebenso ist davon auszugehen, dass auch der Folsäurestatus bei Dialysepatienten standardmäßig überwacht wird und somit auch nicht relevant für die Bestimmung möglicher Zusatzkosten ist.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-37 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-36 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-37: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro</b>
Keine	0

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-37 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Siehe vorherige Begründung.

*Geben Sie in Tabelle 3-38 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-36 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-37 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-23 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-24 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-38: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Anwendungsgebiet AI (ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>				
Colestilan (BindRen®)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	keine	0	0
Kalziumazetat (z. B. Calcet® 950 mg Filmtabletten)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	keine	0	0
<i>Anwendungsgebiet AII (mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>				
Colestilan (BindRen®)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	keine	0	0
Sevelamerhydrochlorid (Renagel®)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	keine	0	0

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-39 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-23, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-24) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-39: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<i>Anwendungsgebiet AI (ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>			
Colestilan (BindRen <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	3.020,38 €	0 €
Kalziumazetat (Calcet <sup>®</sup> 950 mg Filmtabletten)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	276,63 €	0 - 10.333.573 €
<i>Anwendungsgebiet AII (mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>			
Colestilan (BindRen <sup>®</sup> )	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	3.020,38 €	53.720.390 € - 171.940.888 €

Sevelamerhydrochlorid (Renagel® 800 mg Filmtabletten)	Erwachsene Patienten mit Hyperphosphatämie als Folge eines chronischen Nierenversagens, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten – mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	4.117,20 €	73.228.519 € - 234.379.844 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-23, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-24 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Rechenschritte zur Bestimmung der Jahrestherapiekosten pro Patient und auf Populationsebene finden sich in Tabelle 3-40 und Tabelle 3-41. Zur Bestimmung der Jahrestherapiekosten pro Patient wurde zunächst der in Tabelle 3-34 angegebene Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient durch die Wirkstoffmenge der günstigsten Packung geteilt. Dies ergab die Anzahl der über ein Jahr benötigten Packungen. Multipliziert man diese Zahl mit den tatsächlichen GKV-Kosten pro Jahr, erhält man die Jahrestherapiekosten pro Patient. Durch erneute Multiplikation mit der ermittelten Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Tabelle 3-24, ergeben sich Unter- und Obergrenzen für die gesamten Jahrestherapiekosten.

Laut Beschluss des G-BA zur Aufnahme der nicht verschreibungspflichtigen Phosphatbinder in die sogenannte OTC-Ausnahmeliste werden die kalziumbasierten Phosphatbinder als Therapiestandard zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung, in diesem Fall der Hyperphosphatämie, in Teilanwendungsgebiet AI bestimmt [8]. Nach AM-RL [9] ist Colestilan daher lediglich in Teilanwendungsgebiet AII, d. h. wenn kalziumbasierte Phosphatbinder kontraindiziert sind, als verordnungsfähig anzusehen. Aufgrund dessen musste die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen (Tabelle 3-24) in Anwendungsgebiet AI als 0 angenommen werden. Daraus resultiert folglich ein Betrag der durch Colestilan verursachten gesamten Jahrestherapiekosten in Teilanwendungsgebiet AI von 0 €. Die durch die zVT Kalziumazetat verursachten Jahrestherapiekosten wiederum betragen 0 - 10.333.573 €.

Tabelle 3-40: Darstellung der Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Jahresdurchschnittsverbrauch/Patient [g]	Wirkstoffmenge/Packung [g]	Packungspreis	Jahrestherapiekosten/Patient
Colestilan (BindRen® 3 g Granulatsachets)	2.737,5	270	298,27 €	3.020,38 €
Kalziumazetat (Calcet® 950 mg Filmtabletten)	2.190,0	190	24,89 €	276,63 €
Sevelamerhydrochlorid (Renagel® 800 mg Filmtabletten)	2.336,0	144	253,54 €	4.117,20 €

Tabelle 3-41: Darstellung der Berechnung der Jahrestherapiekosten insgesamt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient	Anzahl Patienten		Jahrestherapiekosten gesamt	
		Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
<i>Anwendungsgebiet AI (ohne Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>					
Colestilan (BindRen®)	3.020,38 €	0 <sup>13</sup>	0 <sup>13</sup>	0 € <sup>13</sup>	0 € <sup>13</sup>
Kalziumazetat (Calcet® 950 mg Filmtabletten)	286,89 €	0	37.355	0 €	10.333.573 €
<i>Anwendungsgebiet AII (mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder)</i>					
Colestilan (BindRen®)	3.020,38 €	17.786	56.927	53.720.390 €	171.940.888 €
Sevelamerhydrochlorid (Renagel® 800 mg Filmtabletten)	4.117,20 €	17.786	56.927	73.228.519 €	234.379.844 €

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

<sup>13</sup> Colestilan ist als nicht verordnungsfähig für diese Patientenpopulation anzusehen, daher betragen die Zielpopulation in Teilanwendungsgebiet AI und die damit verbundenen Jahrestherapiekosten jeweils 0. Unter der Annahme, dass Colestilan in diesem Teilanwendungsgebiet verordnungsfähig wäre, würde die Zielpopulation 0 - 37.355 Patienten betragen und es ergäben sich Jahrestherapiekosten von 0 € - 112.826.108 €.

## Aktuelle Versorgungslage

Als Grundlage zur Beschreibung der Versorgungsanteile in der Therapie der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten, werden die Verordnungen im Bereich der Phosphatbinder, so wie sie im aktuellen Arzneiverordnungs-Report 2012<sup>14</sup> [10] berichtet werden, herangezogen (Tabelle 3-42).

Tabelle 3-42: Verordnungen von Phosphatbindern 2011

Wirkstoff	DDD in Mio.
Kalziumazetat (z. B. Calcet <sup>®</sup> , Calciumacetat-Nefro <sup>®</sup> )	2,8
Kalziumazetat + Magnesiumkarbonat (OsvaRen <sup>®</sup> )	0,5
Aluminiumhydroxid (Anti-Phosphat <sup>®</sup> )	0,4
Lanthankarbonat (Fosrenol <sup>®</sup> )	2,0
Sevelamer (Renagel <sup>®</sup> und Renvela <sup>®</sup> )	2,4

Quelle: Arzneiverordnungs-Report 2012 [10].

Hiernach stellt die Gruppe der kalziumbasierten Phosphatbinder mit 3,3 Mio. DDD die größte Einzelgruppe der 2011 verordneten Phosphatbinder dar. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass der Arzneiverordnungs-Report die Anzahl der Verordnungen nicht nach dem Stadium der chronischen Niereninsuffizienz bei den betroffenen Patienten aufschlüsselt. Da kalziumhaltige Phosphatbinder, wie bereits beschrieben, bevorzugt als Initialtherapie zur Behandlung der Hyperphosphatämie eingesetzt werden, ist davon auszugehen, dass ein gewisser Teil dieser Verordnungen bei Prädialysepatienten und damit außerhalb der Indikation des zu bewertenden Arzneimittels zustandekamen. Neben den kalziumbasierten Phosphatbindern spielen die kalziumfreien Phosphatbinder mit insgesamt 4,8 Mio. DDD eine sehr große Rolle in der Therapie der Hyperphosphatämie. Innerhalb dieser Gruppe wird Sevelamer (in den Formulierungen als Sevelamerhydrochlorid und als Sevelamerkarbonat) mit 2,4 Mio. DDD am häufigsten verordnet. In ähnlichem Ausmaß (jedoch im Gegensatz zu Sevelamer mit sinkender Tendenz [10]) wird auch Lanthankarbonat verordnet (2,0 Mio. DDD). Aluminiumhydroxid spielt mit 0,4 Mio. DDD eine nur sehr untergeordnete Rolle, was möglicherweise auf die Bedenken gegenüber diesem Wirkstoff zurückzuführen ist (vgl. Abschnitt 3.2.1).

## Prognose der Versorgungsanteile

Es ist davon auszugehen, dass Colestilan (BindRen<sup>®</sup>) nach seiner Markteinführung aufgrund der vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie des niedrigeren Preises gegenüber

<sup>14</sup> Die Verordnungen von Kalziumcarbonat werden im Arzneiverordnungs-Report ebenfalls berichtet, jedoch nicht differenziert nach Anwendungsgebieten. Eine Aussage über die Anzahl der Verordnungen dieses Wirkstoffes im Bereich der Hyperphosphatämie anhand des Arzneiverordnungs-Reports ist entsprechend nicht möglich.

Sevelamer (Renagel<sup>®</sup>, Renvela<sup>®</sup>) dessen Versorgungsanteile zu etwa 80 % übernehmen könnte. Zudem ist nach § 130a Absatz 2 SGB V vorgesehen, dass im Rahmen der Vereinbarung des Erstattungspreises geregelt werden soll, die Verordnungen von Colestilan als Praxisbesonderheit im Sinne von § 106 Absatz 5a SGB V anzuerkennen, wenn der Arzt bei der Verordnung im Einzelfall die dafür vereinbarten Anforderungen an die Verordnung eingehalten hat.

Eine Übernahme von Versorgungsanteilen der kalziumbasierten Phosphatbinder durch Colestilan ist aufgrund des höheren Preises als unwahrscheinlich anzusehen. Zudem hat der G-BA durch die Aufnahme der kalziumbasierten Phosphatbinder in die OTC-Ausnahmeliste diese als Therapiestandard in Teilanwendungsgebiet AI bestimmt [8], wodurch nach AM-RL eine Verordnungsfähigkeit für verschreibungspflichtige Arzneimittel im gleichen Teilanwendungsgebiet nicht bestehen kann [9].

Laut den oben genannten Verordnungszahlen (Tabelle 3-42) beträgt der Anteil der Sevelamer-Verordnungen (bei Dialysepatienten) nicht mehr als etwa 30 %. Eine Bestätigung für den Versorgungsanteil von Sevelamer in der Behandlung der Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine HD oder eine PD erhalten, findet sich auch in der Dialysis Outcomes and Practice Patterns Studie (DOPPS). Im DOPPS-Jahresbericht 2010 [11] wird der Anteil an Patienten, die mit Sevelamer behandelt werden, gegenüber der Gesamtzahl der Patienten, über die berichtet wird, mit 25 % angegeben. Wird die Gesamtzahl der Dialysepatienten um den Anteil derer reduziert, die nicht mit Phosphatbindern behandelt werden [12], so erhöht sich der Anteil sevelamerbehandelter Patienten auf 31 % und entspricht damit weitestgehend dem oben genannten Anteil von Sevelamer an den Gesamtverordnungen im Phosphatbinderbereich.

Bezugnehmend auf die in Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Schätzungen zur Prävalenz der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine HD oder eine PD erhalten, in der gesetzlichen Krankenversicherung, ergibt sich anhand dieses Prozentsatzes von 30 % eine Anzahl von etwa 17.078 Patienten pro Jahr, die mit Sevelamer behandelt werden. Bei einer anvisierten Versorgung von 80 % der bisher mit Sevelamer behandelten Patienten wird eine Gesamtzahl von etwa 13.662 Patienten prognostiziert, denen Colestilan (BindRen<sup>®</sup>) verordnet werden würde.

### **Einflussfaktoren auf die Versorgungsanteile**

In der Fachinformation von BindRen<sup>®</sup> [1] sind keine Kontraindikationen beschrieben, die eine Anwendung in der Zielpopulation ausschließen würden. Bei bestimmten Erkrankungen (Dysphagie/Schluckstörungen, schwerwiegende gastrointestinale Störungen, Gallengangverschluss, schwerwiegende Leberstörungen, Anfallsleiden, bekannte Peritonitis-Vorgeschichte bei PD-Patienten, Serumalbumin < 30 g/l) wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von BindRen<sup>®</sup> nicht untersucht, der Einsatz von BindRen<sup>®</sup> ist daher bei diesen Erkrankungen nicht empfohlen; Auswirkungen auf die ermittelten Versorgungsanteile sind hierdurch jedoch nicht zu erwarten.

Therapieabbrüche fanden in den in Modul 4 vorgestellten randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) bei Colestilan in ca. 12 % bzw. 13 %<sup>15</sup> der Fälle statt (vgl. auch Tabelle 3-43). Dieser Wert ist etwas höher als der relative Anteil der Therapieabbrüche in den Sevelamer-Armen der Zulassungsstudien MCI-196-E07 und -E10 (6 bzw. 11 %).

Aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern der einzelnen hier dargestellten Studien könnte die genannte Zahl eine Unterschätzung der tatsächlichen Therapieabbruchrate von Colestilan bedeuten, jedoch zeigt die Behandlung mit Colestilan in Studie MCI-196-E10 über 40 Wochen eine Abbruchrate von nur etwa 8 %. In der Dauertherapie ist nicht von einer höheren Therapieabbruchrate beim Einsatz von Colestilan auszugehen als sie in Studie MCI-196-E10 berichtet wurde.

Tabelle 3-43: Therapieabbruchrate in den in Modul 4 herangezogenen RCTs

Studie	Studien-dauer	Therapiearme								
		T	N	%	T	N	%	T	N	%
		Placebo			Colestilan					
MCI-196-A05 [13] <sup>1</sup>	16w	0	83	<b>0</b>	38	245	<b>16</b>			
MCI-196-E06 [14] <sup>2</sup>	3w	0	29	<b>0</b>	4	90	<b>4</b>			
MCI-196-E08 [15] <sup>2</sup>	12w	6	132	<b>5</b>	54	403	<b>13</b>			
MCI-196-J18 [16]	2w	0	17	<b>0</b>	4	29	<b>14</b>			
		Kalziumazetat			Kalziumazetat + Colestilan			Colestilan		
MCI-196-A01 [17]	8w	2	25	<b>8</b>	5	27	<b>19</b>	4	23	<b>17</b>
MCI-196-A02 [18]	24w	0	16	<b>0</b>	3	14	<b>21</b>	4	11	<b>36</b>
MCI-196-A03 [19]	8w	2	21	<b>10</b>	2	16	<b>13</b>	5	22	<b>23</b>
MCI-196-A04 [20]	24w	3	14	<b>21</b>	3	10	<b>30</b>	2	14	<b>14</b>
		Placebo			Sevelamer			Colestilan		
MCI-196-E07 [21] <sup>1</sup>	16w	1	53	<b>2</b>	10	169	<b>6</b>	28	162	<b>17</b>
MCI-196-E10 [22]	40w	-	-	-	13	124	<b>11</b>	35	432	<b>8</b>

<sup>1</sup>) Aus Vereinfachungsgründen wurden für Colestilan die Sicherheitspopulationen SAF1 und 2 gepoolt.  
<sup>2</sup>) Aus Vereinfachungsgründen wurden sämtliche Colestilan-Arme (mit Ausnahme des nicht in der Zulassung enthaltenen 3-g-Arms) gepoolt.  
T = Therapieabbrüche (aufgrund unerwünschter Ereignisse), N = Sicherheitspopulation, w = Wochen

<sup>15</sup> Unter Einbeziehung der Abbrecher im Kombinationsarm der Studien MCI-196-A01, -A02, -A03 und -A04.

Die Behandlung mit Phosphatbindern stellt einen signifikanten Anteil der ohnehin bereits sehr hohen täglichen Arzneimittelbelastung von Dialysepatienten dar und führt dazu, dass der Behandlungsplan von den Patienten oft nicht eingehalten wird. Dies hat zur Folge, dass der Serumphosphatspiegel nicht ausreichend kontrolliert werden kann [23]. Darreichungsformen, die die Patienten einfacher zu sich nehmen können, z. B. Granulat wie es bei BindRen<sup>®</sup> der Fall ist, tragen dazu bei, diese Belastung zu minimieren und damit die Adhärenz an den Behandlungsplan zu verbessern. In Japan, wo Colestilan bereits seit 1999 als Cholebine<sup>®</sup> in der Indikation Hypercholesterinämie und familiäre Hypercholesterinämie vertrieben wird, stellt das Granulat (Cholebine<sup>®</sup> Mini 83 %) mit einem Anteil von 70 % an den Gesamtverkäufen die bevorzugte Darreichungsform von Colestilan dar. Dies zeigt, dass leichter aufzunehmende Formulierungen von den Patienten bevorzugt werden, was hilft, die Adhärenz an den Therapieplan zu verbessern.

Dies bedeutet jedoch auch, dass die in Tabelle 3-43 dargestellten Abbruchraten für Colestilan in den Zulassungsstudien eine Unterschätzung der tatsächlich zu erwartenden Situation darstellen könnten, da in diesen Studien Colestilan lediglich in Tablettenform und nicht in der leichter aufzunehmenden Formulierung als Granulat verabreicht wurde.

Die chronische Dialysebehandlung wird nur in einem sehr geringen Umfang stationär durchgeführt (laut Jahresbericht QuaSi-Niere 2007 nur in 3,2 % der Fälle [24]), entsprechend ist von einer nahezu ausschließlichen Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels im ambulanten Bereich auszugehen. Eine Differenzierung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich zur Bestimmung der Versorgungsanteile ist folglich hier nicht relevant.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ausgehend von der weiter oben angegebenen Anzahl verordneter DDDs für Sevelamer im Jahr 2011 und einer angenommenen 80-%igen Übernahme dieses Anteils durch Colestilan kann davon ausgegangen werden, dass der Einsatz von Colestilan zu einer Verringerung der Jahrestherapiekosten von bisher ca. 27,1 Mio. €<sup>16</sup> auf ca. 21,38 Mio. € in diesem Bereich führen könnte.<sup>17</sup> Dies entspricht einer Einsparung von ca. 5,72 Mio. € innerhalb der

---

<sup>16</sup> Zur Berechnung der Kosten im Versorgungsanteil von Sevelamer wurde die Anzahl verordneter DDDs (laut AVR, vgl. Tabelle 3-42) in eine Gramm-Angabe umgerechnet (2,4 Mio. \* 6,4 g = 15,4 Mio. g) und anschließend mit dem Preis für Sevelamer pro Gramm (253,54 € : 144 g = 1,76 €/g; Packungspreis nach Abzug gesetzlicher vorgeschriebener Rabatte, vgl. Tabelle 3-39) multipliziert. Damit entstehen Populationskosten in Höhe von 27,1 Mio. €.

<sup>17</sup> Colestilan führt zu einer Einsparung von ca. 26,4 % in den JTK pro Patient im Vergleich zu Sevelamer (3.020,38 € : 4.117,20 € = 0,734). In der Berechnung reduzieren sich durch den Einsatz von Colestilan folglich 80 % der Gesamtkosten pro Jahr im Versorgungsanteil von Sevelamer um 26,4% (27,1 Mio. € \* 0,8 \* 0,264). Dies bedeutet eine Einsparung über die gesamte Population in Höhe von 5,72 Mio. €.

Jahrestherapiekosten für die Gesamtpopulation bzw. von ca. 1.097 €<sup>18</sup> pro umgestelltem Patienten.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diente dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie(n) zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

#### **Angaben zur Behandlungsdauer**

Die Angaben zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer von Colestilan (BindRen<sup>®</sup>), Kalziumazetat (z. B. Calcet<sup>®</sup> 475/950 mg Filmtabletten) und Sevelamerhydrochlorid (Renagel<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten) wurden den jeweiligen aktuell gültigen Fachinformationen entnommen [1-3].

#### **Angaben zum Verbrauch der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Defined Daily Dose (DDD) als angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis wurde für Kalziumazetat und Sevelamer der aktuell gültigen amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2012 entnommen [5]. Da für Colestilan noch keine DDD festgelegt ist, wurde anhand der dem ATC-Index mit DDD-Angaben zugrundeliegenden Methodik von Fricke und Kollegen und aufgrund der Angaben der Fachinformation zu Colestilan eigenständig eine DDD berechnet [1, 4].

#### **Angaben zu den Kosten der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Herstellerabgabepreise zu BindRen<sup>®</sup> sind auf der Basis von Informationen von Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH angegeben. Der daraus resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf der Basis der Arzneimittelpreisverordnung und des Gesetzes zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung sowie das Gesetz zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler (PharmAbschlG 2011) wurden im Internet ([www.gesetze-im-internet.de](http://www.gesetze-im-internet.de)) recherchiert.

---

<sup>18</sup> 4.117,20 € - 3.020,38 €

Die Bestimmung der günstigsten Wirkstärke von Kalziumazetat erfolgte anhand der aktuellen Festbetragsliste des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [6].

Die Apothekenverkaufspreise von Renagel<sup>®</sup>, Calcet<sup>®</sup>, Calciumacetat-Nefro<sup>®</sup> und Phosphorsorb<sup>®</sup> wurden der Lauer-Taxe durch Online-Abfrage am 29.10.2012 entnommen [7].

### **Angaben zu den Kosten zusätzlich notwendiger Leistungen**

Zur Bestimmung möglicher zusätzlich notwendiger Leistungen im Rahmen der Behandlung mit der zu bewertenden Therapie oder der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden die Fachinformationen von BindRen<sup>®</sup>, Calcet<sup>®</sup> und Renagel<sup>®</sup> [1-3] herangezogen.

### **Angaben zu den Jahrestherapiekosten**

Die Angaben in diesem Abschnitt ergeben sich durch die Zusammenführung verschiedener Angaben in den vorherigen Abschnitten und eigene Berechnungen daraus.

### **Angaben zu Versorgungsanteilen**

Zur Beschreibung der aktuellen Versorgungsverteilung wurden die Angaben des Arzneiverordnungs-Reports von 2012 herangezogen [10]. Anhand dieses Reports sowie anhand des Jahresberichts der Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study 2010 [11, 12] wurde weiterhin eine Prognose zur Veränderung der Versorgungsanteile erstellt.

Mögliche Einflussfaktoren auf die Versorgungsanteile von Colestilan (BindRen<sup>®</sup>) wurden anhand der Fachinformation von BindRen<sup>®</sup> und anhand der in Modul 4 präsentierten Studien identifiziert [1, 15, 17-22].

Um Aussagen über die Patientenpräferenz treffen zu können, wurde eine wissenschaftliche Publikation [23] herangezogen sowie auf Erfahrungen von Mitsubishi Tanabe Pharma im japanischen Markt zurückgegriffen.

Der Jahresbericht der QuaSi-Niere gGmbH von 2007 diene als Grundlage für die Differenzierung der Versorgungslage zwischen stationärem und ambulanten Bereich [24].

### **Verordnungsfähigkeit von Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI**

Die fehlende Verordnungsfähigkeit von Colestilan gegenüber dem vom G-BA als Therapiestandard festgelegten Kalziumazetat in Teilanwendungsgebiet AI wurde aus der Niederschrift des Beratungsgesprächs zu Colestilan [8] und der AM-RL [9] abgeleitet.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH (2013): Fachinformation BindRen<sup>®</sup> 1 g Filmtablette/2 g Granulat/3 g Granulat.
2. Teva GmbH (2001): Calcet<sup>®</sup> 475 mg/950 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2011 [Zugriff: 14.09.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Genzyme (2000): Renagel<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2011 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Fricke U., Zawinell A., Zeidan R. (2012): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt gemäß § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V. Beschlussfassung der Arbeitsgruppe ATC/DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen. [Zugriff: 19.02.2013]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/ag-atcddd/atc-beschluss-20121130.pdf>.
5. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) des AOK-Bundesverbandes GbR (2013): Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013. [Zugriff: 11.01.2013]. URL: [http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf\\_arzneimittel/atc/wido\\_arz\\_amtl\\_a\\_tc-index\\_0113.zip](http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_amtl_a_tc-index_0113.zip).
6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2013): Arzneimittel-Festbeträge - Liste gültig ab 15. Februar 2013. [Zugriff: 07.03.2013]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/amg/fbag/index.htm>.
7. Lauer-Fischer GmbH (2013): WEBAPO<sup>®</sup> Lauer-Taxe. [Zugriff: 07.03.2013]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimittel-daten-online/webapor-lauer-taxe/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-047.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (2009): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). [Zugriff: 11.01.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-657/AM-RL\\_2012-07-19\\_2012-08-29.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-657/AM-RL_2012-07-19_2012-08-29.pdf).
10. Schwabe U, Paffrath D (2012): Arzneiverordnungs-Report 2012 : Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin: Springer Berlin.
11. Arbor Research Collaborative for Health (2010): 2010 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Hemodialysis Data 1999-2008 - Phosphatbindergebrauch (Sevelamer), DOPPS 4. [Zugriff: 31.10.2012]. URL: <http://www.dopps.org/annualreport/index.htm>.
12. Arbor Research Collaborative for Health (2010): 2010 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study: Hemodialysis Data 1999-2008 - Phosphatbindergebrauch (Gesamt), DOPPS 4. [Zugriff: 31.10.2012]. URL: <http://www.dopps.org/annualreport/index.htm>.
13. Senatore F (2011): MCI-196-A05 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Withdrawal Study Comparing MCI-196 Versus Placebo Following a 12-Week Dose Titration Period with MCI-196 on Chronic Kidney Disease (Stage V) Subjects on Dialysis (Hemodialysis or Peritoneal Dialysis) with Hyperphosphatemia - Clinical Study Report MCI-196-A05. CONFIDENTIAL.

14. Locatelli F (2005): A Phase II, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Study of MCI-196 in End Stage Renal Disease Patients on Haemodialysis with Hyperphosphataemia - Clinical Study Report MCI-196-E06. CONFIDENTIAL.
15. Locatelli F (2011): A Phase III, Multi-centre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Multiple Fixed-dose Study of MCI-196 versus Placebo in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia and Dyslipidaemia (Incorporating Two Parallel High Dose Groups) - Clinical Study Report MCI-196-E08. CONFIDENTIAL.
16. Shimasaki S (2004): MCI-196 Clinical Pharmacology Study (Phase I) - Investigation on effect for hyperphosphatemia in patients under chronic hemodialysis - Clinical Study Report MCI-196-J18. CONFIDENTIAL.
17. Watanbe J (2007): A Phase II, Open-Label, Randomized, Parallel, Titration Study to Determine the Safety and Efficacy of MCI-196 in Non-Diabetic End Stage Renal Disease (ESRD) Patients with Hyperphosphatemia on Chronic Hemodialysis - Clinical Study Report MCI-196-A01. CONFIDENTIAL.
18. Watanbe J (2007): A Phase II, Open-Label, Parallel Extension Study to Determine the Long Term Safety and Efficacy of MCI-196 in Non-Diabetic End-Stage Renal Disease (ESRD) Patients with Hyperphosphatemia on Chronic Hemodialysis and to Evaluate the Effect of MCI-196 on Cholesterol, Triglycerides, and Changes in Aortic and Coronary Calcifications - Clinical Study Report MCI-196-A02. CONFIDENTIAL.
19. Watanbe J (2007): A Phase II, Open-Label, Randomized, Parallel, Titration Study to Determine the Safety and Efficacy Of MCI-196 in End Stage Renal Disease (ESRD) Patients with Hyperphosphatemia on Chronic Hemodialysis That Have Type II Diabetes - Clinical Study Report MCI-196-A03. CONFIDENTIAL.
20. Watanbe J (2007): A Phase II, Open-Label, Parallel Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Efficacy of MCI-196 in End-stage Renal Disease (ESRD) Patients with Hyperphosphatemia on Chronic Hemodialysis that Have Type II Diabetes and to Evaluate the Effect of MCI-196 on Glucose, Cholesterol, Triglycerides, and Changes in Aortic and Coronary Calcifications - Clinical Study Report MCI-196-A04. CONFIDENTIAL.
21. Locatelli F (2011): A Phase III, Randomised, Double-blind, Multi-centre, Withdrawal Study Comparing MCI-196 versus Placebo in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia (Incorporating a Randomised 12-week Open-label Dose Titration Period with MCI-196 or Sevelamer) - Clinical Study Report MCI-196-E07. CONFIDENTIAL.
22. Locatelli F (2011): A Phase III, Multi-centre, Open-label, Flexible-dose, Long-term Safety Study of MCI-196 in Chronic Kidney Disease Stage V Subjects on Dialysis with Hyperphosphataemia (Incorporating a Comparison with Sevelamer) - Clinical Study Report MCI-196-E10. CONFIDENTIAL.
23. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R (2009): Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*; 4(6):1089-96.
24. Frei U, Schober-Halstenberg H (2007): Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland - 2006|2007.



### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Fachinformation [1].

#### Anwendungsgebiet

BindRen<sup>®</sup> 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.

#### Gegenanzeigen

Colestilan (BindRen<sup>®</sup>) sollte nicht angewendet werden bei Darmobstruktion oder Überempfindlichkeit gegenüber einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgeführten Inhaltsstoffe des Arzneimittels.

#### Warnhinweise

Sicherheit und Wirksamkeit von BindRen<sup>®</sup> wurden nicht untersucht bei Patienten mit:

- Dysphagie oder Schluckstörungen
- Schweren gastrointestinalen Erkrankungen wie z. B. chronischer oder schwerer Obstipation, Darmstenose, Darmdivertikel, Sigmoiditis, gastrointestinalen Ulzera oder größerem gastrointestinalem Eingriff vor kurzer Zeit
- Gallenobstruktion

- Schwerer Leberfunktionsstörung (siehe auch Abschnitt 4.2)
- Krampfleiden
- Vor kurzem abgelaufener Peritonitis bei Patienten unter Peritonealdialyse
- Serumalbumin <30 g/l

Deshalb wird die Anwendung von BindRen<sup>®</sup> bei Patienten mit diesen Erkrankungen nicht empfohlen.

#### Hyperparathyroidismus

BindRen<sup>®</sup> allein ist nicht zur Kontrolle von Hyperparathyroidismus angezeigt.

#### Darmobstruktion und Ileus/Subileus

In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten unter der Behandlung mit BindRen<sup>®</sup> Darmobstruktion und Ileus/Subileus beobachtet. Obstipation kann ein vorausgehendes Symptom sein. Obstipierte Patienten sollten während der Behandlung mit BindRen<sup>®</sup> sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten, die eine schwere Obstipation oder andere schwere gastrointestinale Symptome entwickeln, muss eventuell eine alternative Behandlung erwogen werden.

#### Gastrointestinale Blutung

Bei der Behandlung von Patienten mit Erkrankungen, die für eine gastrointestinale Blutung prädisponieren, wie z. B. vor kurzem abgelaufene gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Ulzera, Gastritis, Divertikulose, Kolitis und Hämorrhoiden, ist Vorsicht geboten.

#### Hypokalzämie/Hyperkalzämie

Patienten mit Niereninsuffizienz können eine Hypokalzämie oder Hyperkalzämie entwickeln. BindRen<sup>®</sup> enthält kein Kalzium und hat unter der Behandlung von bis zu einem Jahr keine Auswirkungen auf die Kalziumkonzentrationen im Serum. Die Kalziumkonzentrationen im Serum sollten als normale Nachsorge von Dialysepatienten überwacht werden. Im Fall einer Hypokalzämie sollte elementares Kalzium als Ergänzung gegeben werden.

#### Fettlösliche Vitamine

BindRen<sup>®</sup> hat in klinischen Studien von bis zu einem Jahr nicht zu einer klinisch relevanten Reduktion der Resorption von Vitamin A, D, E oder K geführt. Bei der Behandlung von Patienten mit Anfälligkeit für einen Mangel an Vitamin K oder an fettlöslichen Vitaminen, wie z. B. Patienten mit Malabsorptionssyndromen und mit Cumarin-Antikoagulanzen (z. B. Warfarin) behandelten Patienten, ist jedoch Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Konzentrationen von Vitamin A, D und E oder eine Bewertung des

Vitamin-K-Status durch Messung der Gerinnungsparameter empfohlen, die Vitamine sollten falls erforderlich ergänzt werden.

### Folsäuremangel

BindRen<sup>®</sup> hat in klinischen Studien von bis zu einem Jahr nicht zu einer klinisch relevanten Reduktion der Resorption von Folsäure geführt. Die Resorption von Folsäure im Darm kann jedoch durch die Langzeitbehandlung mit BindRen<sup>®</sup> beeinträchtigt werden. Bei diesen Patienten sollte die Überwachung des Folsäurestatus im Serum und die Ergänzung mit Folsäure erwogen werden.

### Hypothyreose

Bei Patienten mit Hypothyreose wird bei der gleichzeitigen Gabe von Levothyroxin mit BindRen<sup>®</sup> eine enge Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### Systemisches Ionengleichgewicht

BindRen<sup>®</sup> bindet Phosphat und Gallensäure unter Freisetzung von Chlorid, das zur systemischen Resorption zur Verfügung steht. Deshalb sind Veränderungen des systemischen Ionengleichgewichts mit einer Chloridzunahme und einer Bikarbonatreduktion möglich. BindRen<sup>®</sup> hat jedoch bei der Behandlung von bis zu einem Jahr nicht zu einer klinisch relevanten Chlorid- und Bikarbonatveränderung geführt.

## **Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung.

## **Notfallmaßnahmen**

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung.

Colestilan (BindRen<sup>®</sup>) wurde Dialysepatienten in Dosen bis zu 15 g/Tag kontinuierlich bis zu einem Jahr ohne Auftreten einer Überdosierung verabreicht. Das potenzielle Risiko einer Überdosierung kann mit Auftreten oder Verstärkung von Nebenwirkungen assoziiert sein.

Antidote für Colestilan (BindRen<sup>®</sup>) sind nicht bekannt.

## Interaktionen

BindRen<sup>®</sup> wird nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, kann jedoch die Bioverfügbarkeit oder Resorptionsrate anderer Arzneimittel beeinflussen. Außerdem wurde für Arzneimittel mit einem mit BindRen<sup>®</sup> vergleichbaren Wirkmechanismus eine reduzierte Bioverfügbarkeit anderer Arzneimittel durch Veränderungen des enterohepatischen Kreislaufs berichtet, wie z. B. Steroidhormone mit potenzieller Beeinträchtigung der Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva. Bei Gabe eines Arzneimittels, bei dem eine Reduktion der Bioverfügbarkeit eine klinisch relevante Auswirkung auf die Sicherheit oder Wirksamkeit haben könnte, sollte dieses Arzneimittel mindestens eine Stunde vor oder drei Stunden nach der Einnahme von BindRen<sup>®</sup> gegeben werden. Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Fenster erfordert bei Beginn oder Anpassung der Dosierung von BindRen<sup>®</sup> oder dem gleichzeitig gegebenen Arzneimittel eine enge Überwachung der Wirkstoffkonzentrationen oder Nebenwirkungen.

Interaktionsstudien wurden mit gesunden Freiwilligen durchgeführt. Wechselwirkungen wurden nicht für Dosierungen von > 9 g täglich untersucht und größere Auswirkungen durch Wechselwirkung bei höheren BindRen<sup>®</sup>-Dosen können nicht ausgeschlossen werden.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei einer Einzeldosis haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin, Warfarin und Enalapril bei gleichzeitiger Anwendung mit BindRen<sup>®</sup> (6 bis 9 g/Tag) nicht beeinträchtigt wurde. BindRen<sup>®</sup> reduzierte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um 16 % und die C max um 17 % sowie die C max von Enalapril um 27 %.

Aufgrund des hohen in-vitro-Bindungspotenzials zwischen BindRen<sup>®</sup> und Levothyroxin wird eine engere Überwachung der Thyreotropinspiegel (TSH) bei Patienten unter BindRen<sup>®</sup> und Levothyroxin empfohlen.

Bezüglich der möglichen Wechselwirkung von BindRen<sup>®</sup> mit der Resorption der immunsuppressiven Arzneimittel Mycophenolatmofetil, Cyclosporin oder Tacrolimus liegen keine In-vivo-Daten vor. Es wurden jedoch verminderte Blutkonzentrationen für Arzneimittel mit einem mit BindRen<sup>®</sup> ähnlichen Wirkmechanismus angegeben. Bei der Verschreibung von BindRen<sup>®</sup> bei Patienten unter Immunsuppressiva ist Vorsicht geboten.

Patienten mit Anfallsleiden wurden aus klinischen Studien mit BindRen<sup>®</sup> ausgeschlossen. Bei der Verschreibung von BindRen<sup>®</sup> bei Patienten unter Arzneimitteln zur Bekämpfung von Krampfanfällen ist Vorsicht geboten.

## Überwachungsmaßnahmen

Bei Patienten mit Hypothyreose wird bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Levothyroxin und BindRen<sup>®</sup> eine enge Überwachung empfohlen.

Bei manchen Patienten könnte zusätzlich eine Überwachung des Vitamin-A, -D-, -E- und -K-Status sowieso des Folsäurespiegels angezeigt sein.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

### **3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In Anhang IV des EPAR [2] werden keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Colestilan, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, beschrieben.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

### **3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschriebenen und im EPAR [2] veröffentlichten vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) und Angaben über die Umsetzung dieser Maßnahmen finden sich in Tabelle 3-44.

Tabelle 3-44: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und Umsetzung der Maßnahmen

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Maßnahmen (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahme zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahmen
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>			
Obstipation	Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.	<p>Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung wurde das genannte Risiko in der Fachinformation thematisiert, um ein Bewusstsein für die Problematik zu fördern:</p> <p>Abschnitt 4.4</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von BindRen<sup>®</sup> wurden nicht untersucht bei Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schweren gastrointestinalen Erkrankungen wie <b>z. B. chronische oder schwere Obstipation</b>, Darmstenose, Darmdivertikel, Sigmacolitis, gastrointestinalen Ulzera oder größerem gastrointestinalem Eingriff vor kurzer Zeit.</li> </ul> <p>Deshalb wird die Anwendung von BindRen<sup>®</sup> bei Patienten mit diesen Erkrankungen nicht empfohlen.</p> <p><u>Darmobstruktion und Ileus/Subileus</u></p> <p>In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten unter der Behandlung mit BindRen<sup>®</sup> Darmobstruktion und Ileus/Subileus beobachtet. <b>Obstipation kann ein vorausgehendes Symptom sein. Obstipierte Patienten sollten während der Behandlung mit BindRen<sup>®</sup> sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten, die eine schwere Obstipation oder andere schwere gastrointestinale Symptome entwickeln, muss eventuell eine alternative Behandlung erwogen werden.</b></p>	Umgesetzt
Darmobstruktion und Ileus	Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.	<p>Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung wurde das genannte Risiko in der Fachinformation thematisiert, um ein Bewusstsein für die Problematik zu fördern:</p> <p>Abschnitt 4.4</p> <p><u>Darmobstruktion und Ileus/Subileus</u></p> <p>In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten unter der Behandlung mit BindRen<sup>®</sup> <b>Darmobstruktion und</b></p>	Umgesetzt

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Maßnahmen (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahme zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahmen
		<p><b>Ileus/Subileus</b> beobachtet. Obstipation kann ein vorausgehendes Symptom sein. Obstipierte Patienten sollten während der Behandlung mit BindRen<sup>®</sup> sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten, die eine schwere Obstipation oder andere schwere gastrointestinale Symptome entwickeln, muss eventuell eine alternative Behandlung erwogen werden.</p>	
Arzneimittelwechselwirkungen	<p>Es werden sowohl übliche als auch zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen durchgeführt werden. Die zusätzlichen Maßnahmen bestehen aus einer Wechselwirkungsstudie, die nach der Zulassung durchgeführt wird. Diese Studie hat das Ziel, den Effekt der Behandlung mit Colestilan auf das pharmakokinetische Profil eines geeigneten Opfer-Arzneimittels und aktiver Metabolite zu prüfen, wenn dieses mit oder ohne Colestilan bei gesunden Probanden verabreicht wird, wobei Colestilan in einer Dosierung von 5 g zu einem von drei Zeitpunkten (eine Stunde vor, gleichzeitig oder drei Stunden nach Verabreichung des anderen Arzneimittels) verabreicht wird.</p>	<p>Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung wurde das genannte Risiko in der Fachinformation thematisiert, um ein Bewusstsein für die Problematik zu fördern: Abschnitt 4.5</p> <p><b>Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</b></p> <p>BindRen<sup>®</sup> wird nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert, kann jedoch die Bioverfügbarkeit oder Resorptionsrate anderer Arzneimittel beeinflussen. Außerdem wurde für Arzneimittel mit einem mit BindRen<sup>®</sup> vergleichbaren Wirkmechanismus eine reduzierte Bioverfügbarkeit anderer Arzneimittel durch Veränderungen des enterohepatischen Kreislaufs berichtet, wie z. B. Steroidhormone mit potenzieller Beeinträchtigung der Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva. Bei Gabe eines Arzneimittels, bei dem eine Reduktion der Bioverfügbarkeit eine klinisch relevante Auswirkung auf die Sicherheit oder Wirksamkeit haben könnte, sollte dieses Arzneimittel mindestens eine Stunde vor oder drei Stunden nach der Einnahme von BindRen<sup>®</sup> gegeben werden. Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Fenster erfordert bei Beginn oder Anpassung der Dosierung von BindRen<sup>®</sup> oder dem gleichzeitig gegebenen Arzneimittel eine enge Überwachung der Wirkstoffkonzentrationen oder Nebenwirkungen. Interaktionsstudien wurden mit gesunden Freiwilligen durchgeführt. Wechselwirkungen wurden nicht für</p>	Umgesetzt (Studie geplant)

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Maßnahmen (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahme zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahmen
		<p>Dosierungen von &gt; 9 g täglich untersucht, und größere Auswirkungen durch Wechselwirkung bei höheren BindRen<sup>®</sup>-Dosen können nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei einer Einzeldosis haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin, Warfarin und Enalapril bei gleichzeitiger Anwendung mit BindRen<sup>®</sup> (6 – 9 g/Tag) nicht beeinträchtigt wurde. BindRen<sup>®</sup> reduzierte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um 16 % und die C max um 17 % sowie die C max von Enalapril um 27 %.</p> <p>Aufgrund des hohen in-vitro-Bindungspotenzials zwischen BindRen<sup>®</sup> und Levothyroxin wird eine engere Überwachung der Thyreotropin-Spiegel (TSH) bei Patienten unter BindRen<sup>®</sup> und Levothyroxin empfohlen.</p> <p>Bezüglich der möglichen Wechselwirkung von BindRen<sup>®</sup> mit der Resorption der immunsuppressiven Arzneimittel Mycophenolatmofetil, Cyclosporin oder Tacrolimus liegen keine in-vivo-Daten vor. Es wurden jedoch verminderte Blutkonzentrationen für Arzneimittel mit einem mit BindRen<sup>®</sup> ähnlichen Wirkmechanismus angegeben. Bei der Verschreibung von BindRen<sup>®</sup> bei Patienten unter Immunsuppressiva ist Vorsicht geboten.</p> <p>Patienten mit Anfallsleiden wurden aus klinischen Studien mit BindRen<sup>®</sup> ausgeschlossen. Bei der Verschreibung von BindRen<sup>®</sup> bei Patienten unter Arzneimitteln zur Bekämpfung von Krampfanfällen ist Vorsicht geboten.</p>	
Gastrointestinale Blutung	Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.	<p>Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung wurde das genannte Risiko in der Fachinformation thematisiert, um ein Bewusstsein für die Problematik zu fördern:</p> <p>Abschnitt 4.4</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von BindRen<sup>®</sup> wurden nicht untersucht bei</p>	Umgesetzt

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Maßnahmen (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahme zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahmen
		<p>Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schweren gastrointestinalen Erkrankungen wie z. B. chronische oder schwere Obstipation, Darmstenose, Darmdivertikel, Sigmacolitis, gastrointestinalen Ulzera oder größerem gastrointestinalem Eingriff vor kurzer Zeit.</li> </ul> <p>Deshalb wird die Anwendung von BindRen® bei Patienten mit diesen Erkrankungen nicht empfohlen.</p> <p><b><u>Gastrointestinale Blutung</u></b></p> <p>Bei der Behandlung von Patienten mit Erkrankungen, die für eine gastrointestinale Blutung prädisponieren, wie z. B. vor kurzem abgelaufene gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Ulzera, Gastritis, Divertikulose, Kolitis und Hämorrhoiden, ist Vorsicht geboten.</p>	
<b>Wichtige mögliche Risiken</b>			
Darmperforation	Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.	Zurzeit sind keine zusätzlichen Risikominimierungsaktivitäten geplant.	Umgesetzt
Hämorrhagische Diathesen	Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.	<p>Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung wurde das genannte Risiko in der Fachinformation thematisiert, um ein Bewusstsein für die Problematik zu fördern:</p> <p>Abschnitt 4.4</p> <p><b><u>Fettlösliche Vitamine</u></b></p> <p>BindRen® hat in klinischen Studien von bis zu einem Jahr zu keiner klinisch relevante Reduktion der Resorption von Vitamin A, D, E oder K geführt. <b>Bei der Behandlung von Patienten mit Anfälligkeit für einen Mangel an Vitamin K oder an fettlöslichen Vitaminen, wie z. B. Patienten mit Malabsorptionssyndromen und mit Coumarin-Antikoagulanzen behandelte Patienten (z. B. Warfarin), ist jedoch Vorsicht geboten.</b> Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Konzentrationen von Vitamin A, D und E oder eine</p>	Umgesetzt

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahme zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahmen
		Bewertung des Vitamin K-Status durch Messung der Gerinnungsparameter empfohlen, und die Vitamine sollten falls erforderlich ergänzt werden.	
Leberfunktionsstörungen	Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.	Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung führt die Fachinformation aus: Abschnitt 4.2 <u>Spezielle Populationen</u> <b>Schwere Leberfunktionsstörung</b> Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Deshalb wird die Anwendung von BindRen® bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4). Es liegen keine Daten vor. Abschnitt 4.4 Die Sicherheit und Wirksamkeit von BindRen® wurden nicht untersucht bei Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schwerer Leberfunktionsstörung</b> (siehe auch Abschnitt 4.2)</li> </ul> Deshalb wird die Anwendung von BindRen® bei Patienten mit diesen Erkrankungen nicht empfohlen.	Umgesetzt
Off-Label-Verwendung (Verwendung bei prädialytischen CKD-Patienten)	Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.	Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung führt die Fachinformation aus: <u>Spezielle Population:</u> <i>Nierenfunktionsstörung</i> BindRen® wird angewendet bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung ( <i>Chronic Kidney Disease, CKD</i> ) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen. Es liegen keine Daten zur Anwendung von BindRen® bei <b>Prädialysepatienten</b> vor.	Umgesetzt
Schwierigkeiten beim Schlucken der Tabletten	Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.	Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung wurde das genannte Risiko in der Fachinformation thematisiert, um ein Bewusstsein für die Problematik zu fördern: Abschnitt 4.2	Umgesetzt

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Maßnahmen (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahme zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahmen
		<p><u>Art der Anwendung</u></p> <p>BindRen<sup>®</sup> ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollten ganz eingenommen werden.</p> <p>Die tägliche Dosis der BindRen-Tabletten sollte in 3 gleichmäßig aufgeteilten Dosen mit oder unmittelbar nach den Mahlzeiten mit einer ausreichenden Menge Wasser <b>zur Unterstützung des Schluckens</b> eingenommen werden.</p> <p>Abschnitt 4.4:</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von BindRen<sup>®</sup> wurden nicht untersucht bei Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dysphagie oder Schluckstörungen</b></li> </ul> <p>Deshalb wird die Anwendung von BindRen<sup>®</sup> bei Patienten mit diesen Erkrankungen nicht empfohlen.</p>	
Divertikulitis	<p>Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.</p>	<p>Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung führt die Fachinformation aus:</p> <p>Abschnitt 4.4:</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von BindRen<sup>®</sup> wurden nicht untersucht bei Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere gastrointestinales Erkrankungen wie z. B. chronische oder schwere Obstipation, Darmstenose, <b>Darmdivertikel</b>, Sigmoiditis, gastrointestinales Ulzera oder größerem gastrointestinales Eingriff vor kurzer Zeit</li> </ul> <p>Deshalb wird die Anwendung von BindRen<sup>®</sup> bei Patienten mit diesen Erkrankungen nicht empfohlen.</p> <p><u>Gastrointestinale Blutung</u></p> <p>Bei der Behandlung von Patienten mit Erkrankungen, die für eine gastrointestinale Blutung prädisponieren, wie z. B. vor kurzem abgelaufene gastrointestinale Blutung, gastrointestinale Ulzera, Gastritis, <b>Divertikulose</b>, Kolitis und Hämorrhoiden, ist Vorsicht geboten.</p> <p><u>Darmobstruktion und Ileus/Subileus</u></p> <p>In sehr seltenen Fällen wurden bei</p>	Umgesetzt

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahme zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahmen
		Patienten unter der Behandlung mit BindRen® Darmobstruktion und Ileus/Subileus beobachtet. Obstipation kann ein vorausgehendes Symptom sein. Obstipierte Patienten sollten während der Behandlung mit BindRen® sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten, die eine schwere Obstipation oder andere schwere gastrointestinale Symptome entwickeln, muss eventuell eine alternative Behandlung erwogen werden.	
Veränderungen des Serumchlorid- und Serumbicarbonatspiegels	Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.	Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung führt die Fachinformation aus: Abschnitt 4.4: BindRen® bindet Phosphat und Gallensäure unter Freisetzung von Chlorid, das zur systemischen Resorption zur Verfügung steht. Deshalb sind Veränderungen des systemischen Ionengleichgewichts mit einer Chloridzunahme und einer Bicarbonatreduktion möglich. BindRen® hat jedoch bei der Behandlung von bis zu einem Jahr nicht zu einer klinisch relevanten Chlorid- und Bicarbonatveränderung geführt.	Umgesetzt
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>			
Verwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.	Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung wurde das genannte Risiko in der Fachinformation thematisiert, um ein Bewusstsein für die Problematik zu fördern: Abschnitt 4.6: BindRen® wird nicht resorbiert und ist nicht systemisch verfügbar. Somit werden keine direkten Wirkungen von BindRen® erwartet. Andere Wirkungen von BindRen® können jedoch <b>schwängere und stillende Frauen betreffen</b> oder die Fertilität beeinflussen, siehe Abschnitt 4.4 und 4.5. <b><u>Schwangerschaft</u></b> Zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor.	Umgesetzt

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzmaßnahmen (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahme zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahmen
		<p>Bei Patienten, die schwanger werden und bei denen eine Nutzen/Risiko-Bewertung die Fortsetzung der Behandlung mit BindRen<sup>®</sup> bestätigt, kann eine Ergänzung mit Vitaminen erforderlich sein, siehe Abschnitt 4.4.</p> <p><b>Stillzeit</b></p> <p>Zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit bei stillenden Frauen liegen keine Daten vor.</p> <p>Bei Patienten, die stillen und bei denen eine Nutzen/Risiko-Bewertung die Fortsetzung der Behandlung mit BindRen<sup>®</sup> bestätigt, kann eine Ergänzung mit Vitaminen erforderlich sein, siehe Abschnitt 4.4.</p>	
Wirkung auf die Fertilität	<p>Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.</p>	<p>Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung wurde das genannte Risiko in der Fachinformation thematisiert, um ein Bewusstsein für die Problematik zu fördern:</p> <p>Abschnitt 4.6:</p> <p>BindRen<sup>®</sup> wird nicht resorbiert und ist nicht systemisch verfügbar. Somit werden keine direkten Wirkungen von BindRen<sup>®</sup> erwartet. Andere Wirkungen von BindRen<sup>®</sup> können jedoch schwangere und stillende Frauen betreffen oder <b>die Fertilität beeinflussen</b>, siehe Abschnitt 4.4 und 4.5.</p> <p><u>Fertilität</u></p> <p>Zur Bewertung des potenziellen Einflusses von BindRen<sup>®</sup> auf die <b>Fertilität</b> liegen keine Daten vor.</p>	Umgesetzt
Verwendung bei Kindern	<p>Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.</p>	<p>Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung wurde das genannte Risiko in der Fachinformation thematisiert, um ein Bewusstsein für die Problematik zu fördern:</p> <p>Abschnitt 4.2</p> <p><u>Spezielle Populationen</u></p> <p><b>Kinder und Jugendliche</b></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von BindRen<sup>®</sup> bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p>	Umgesetzt

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Maßnahmen (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Maßnahme zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahmen
Verwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Übliche Pharmakovigilanzmaßnahmen werden durchgeführt. Zurzeit sind keine zusätzlichen Maßnahmen geplant.	<p>Als übliche Maßnahme zur Risikominimierung wurde das genannte Risiko in der Fachinformation thematisiert, um ein Bewusstsein für die Problematik zu fördern:</p> <p>Abschnitt 4.2: <u>Spezielle Populationen</u> <b>Schwere Leberfunktionsstörung</b></p> <p>Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Deshalb wird die Anwendung von BindRen® bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4). Es liegen keine Daten vor.</p> <p>Abschnitt 4.4: Die Sicherheit und Wirksamkeit von BindRen® wurden nicht untersucht bei Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Schwerer Leberfunktionsstörung</b> (siehe auch Abschnitt 4.2)</li> </ul> <p>Deshalb wird die Anwendung von BindRen® bei Patienten mit diesen Erkrankungen nicht empfohlen.</p>	Umgesetzt

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

#### 3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem EPAR abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Colestilan (BindRen®) bekannt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.

### **3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen zur Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung entstammen der Fachinformation [1] bzw. dem EPAR [2] zu Colestilan (BindRen®).

### **3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH (2013): Fachinformation BindRen® 1 g Filmtablette/2 g Granulat/3 g Granulat.
2. European Medicines Agency (2013): European Public Assessment Report (EPAR) - Colestilan (BindRen®). [Zugriff: 21.02.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002377/WC500139167.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002377/WC500139167.pdf).