

IQWiG-Berichte – Nr. 173

**Colestilan –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-15
Version: 1.0
Stand: 27.06.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Colestilan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.04.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-15

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Georg Schlieper, RWTH Universitätsklinikum Aachen, Aachen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Ulrike Seay
- Katharina Biester
- Wolfram Groß
- Kirsten H. Herrmann
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Stefan Lhachimi
- Anke Schulz
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Colestilan, Nierenversagen – chronisches, Nutzenbewertung

Keywords: Colestilan, Kidney Failure – Chronic, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	25
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	25
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	27
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	28
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	29
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	30
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	30
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	32
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	32
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	33
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	37
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	37
2.7.2.3.2 Studienpool	38
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	41
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	41
2.7.2.4.3 Ergebnisse	42

2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	45
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	46
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	46
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	46
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	46
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	46
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	47
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	47
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	47
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	48
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	48
3	Kosten der Therapie	50
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	50
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	50
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	50
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	50
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	51
3.2.1	Behandlungsdauer	51
3.2.2	Verbrauch	51
3.2.3	Kosten.....	52
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	52
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	52
3.2.6	Versorgungsanteile	52
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	52
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	54

4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	54
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	54
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	55
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	55
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	56
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	56
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
6	Literatur	59
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	64

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.....	9
Tabelle 3: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien - RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Calciumacetat (Teilanwendungsgebiet AI)	11
Tabelle 4: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)	13
Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)	14
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)	16
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)	17
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT; direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)	18
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII, Zielpopulation)	19
Tabelle 11: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)	20
Tabelle 12: Ergänzende Darstellung (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)	24
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)	26
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Colestilan im Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII, Zielpopulation).....	27
Tabelle 15: Colestilan: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	28
Tabelle 16: Übersicht zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier und gemäß Festlegung des G-BA	30
Tabelle 17: Colestilan: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	55
Tabelle 18: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	56
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Ca	Calcium
CKD	chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)
CKD 5D	CKD Stadium 5 mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse
DDD	defined daily dose
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KI	Konfidenzintervall
LOCF	last observation carried forward
OR	odds ratio
P	Phosphor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	preferred term
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	system organ class
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Colestilan gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.04.2013 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin/ eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur

frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Colestilan gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.04.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten (im Weiteren als CKD 5D benannt). Dabei werden gemäß Festlegung des G-BA 2 Teilanwendungsgebiete unterschieden und für diese folgende zweckmäßige Vergleichstherapien herangezogen:

- Patienten ohne Kontraindikationen für calcium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder: calcium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder einzeln oder in Kombination (Teilanwendungsgebiet AI)
- Patienten, bei denen calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hypercalcämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat (Teilanwendungsgebiet AII)

In seinem Dossier folgt der pU bezüglich der Wirkstoffe der Festlegung des G-BA (Calciumacetat für Teilanwendungsgebiet AI, Sevelamerhydrochlorid für Teilanwendungsgebiet AII). Bei der Abgrenzung der Teilanwendungsgebiete weicht der pU dahingehend ab, dass er aluminiumhaltige Phosphatbinder für die Dauertherapie als ungeeignet betrachtet und daher nicht für die Abgrenzung heranzieht.

Für die vorliegende Bewertung wird der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt, unter der Berücksichtigung der jeweils vom pU gewählten Option (Calciumacetat bzw. Sevelamerhydrochlorid).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingegangen.

Ergebnisse

Teilanwendungsgebiet AI

Für das Teilanwendungsgebiet AI lag keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pU schloss 2 Studien mit jeweils dazugehöriger Extensionsstudie in sein Dossier ein. Sein Ziel war hierbei allerdings nicht, den Zusatznutzen zu bewerten, sondern die Studien lediglich ergänzend darzustellen.

Unabhängig vom Vorgehen des pU waren die Studien nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Insbesondere wegen der nicht zulassungskonformen Überdosierung von Calciumacetat wurden die Studien aus der Bewertung ausgeschlossen.

Teilanwendungsgebiet AII

In die Nutzenbewertung wurde eine direkt vergleichende Studie eingeschlossen (MCI-196-E07). Auf diese Studie folgte eine Extensionsstudie, die der pU in seinem Dossier ebenfalls vorlegte. Die Extensionsstudie war für die Nutzenbewertung nicht relevant, maßgeblich weil aufgrund des Studiendesigns keine Strukturgleichheit zwischen den Gruppen bestand.

Die direkt vergleichende Studie schloss erwachsene Patienten mit CKD 5D mit Hyperphosphatämie ein. Verglichen wurde Colestilan mit Sevelamerhydrochlorid.

Da zum größten Teil Patienten ohne Kontraindikationen für calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder eingeschlossen wurden, war nur ein Teil der Population für die vorliegende Fragestellung relevant. Der pU präsentiert in seinem Dossier Analysen für eine Zielpopulation mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder, allerdings nicht für alle relevanten Endpunkte. Ob diese Zielpopulation auch eine Kontraindikation für aluminiumhaltige Phosphatbinder aufweist, ist unklar. Die vom pU vorgelegten Daten wurden jedoch als ausreichende Annäherung an die Zielpopulation für das Teilanwendungsgebiet AII akzeptiert.

Aufgrund des offenen Studiendesigns, bzw. der Unsicherheit in der Operationalisierung der Endpunkte wurden die Ergebnisse zu kardiovaskulären Ereignissen, symptomatischer Hypercalcämie und hypercalcämischer Krise sowie zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE) als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Für den Endpunkt schwerwiegende UE wurde ein niedriges Verzerrungspotenzial festgestellt.

Aufgrund der geringen Fallzahl in der Zielpopulation und der daraus resultierenden geringeren Präzision der Effektschätzung wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung für alle Endpunkte zusätzlich zu den Ergebnissen der Zielpopulation auch die Ergebnisse der Studienpopulation der Studie MCI-196-E07 dargestellt. Ergaben sich bei Betrachtung von Studienpopulation und Zielpopulation keine Anzeichen für deutliche Effektunterschiede, wurde überprüft, ob die Ergebnisse der Studienpopulation für die Ableitung von Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können. Diese Überprüfung erfolgte zum einen auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest zwischen Kontraindikation und Behandlung und zum anderen auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer. Zeigte der Interaktionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis und unterschieden sich die Ergebnisse der Zielpopulation nicht wesentlich von denen der Studienpopulation, war es möglich, die Ergebnisse der Studienpopulation auf die Zielpopulation zu übertragen. Eine

Quantifizierung der Effekte auf dieser Basis ist nicht möglich. Dies wäre nur auf Basis von statistisch signifikanten Ergebnissen in der Zielpopulation möglich.

Mortalität

- Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität lagen für den Vergleich von Colestilan mit Sevelamerhydrochlorid keine Ergebnisse für die Zielpopulation vor. In der Studienpopulation traten nur 2 Ereignisse unter Colestilan und 1 Ereignis unter Sevelamerhydrochlorid auf. Ein Zusatznutzen von Colestilan ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

- Kardiovaskuläre Ereignisse

Für die verschiedenen Einzelendpunkte zum Komplex kardiovaskuläre Ereignisse lagen Ergebnisse für die Zielpopulation und für die Studienpopulation vor. In keiner der beiden Populationen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid. Ein Zusatznutzen von Colestilan ist für diesen Komplex nicht belegt.

- Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen, symptomatische Hypercalcämie und hypercalcämische Krise

Für die Endpunkte symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen lagen für die Zielpopulation keine Ergebnisse vor. In der Studienpopulation trat jeweils nur 1 Ereignis unter Colestilan auf. Symptomatische Hypercalcämien oder hypercalcämische Krisen traten in der Studie nicht auf. Ein Zusatznutzen von Colestilan ist für diese Endpunkte jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben, daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Colestilan für diesen Endpunkt.

Nebenwirkungen

- Schwerwiegende UE (SUE)

Für SUEs lagen Ergebnisse für die Zielpopulation und für die Studienpopulation vor. In keiner der beiden Populationen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid. Ein geringerer oder größerer Schaden von Colestilan ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Therapieabbruch wegen UEs

Therapieabbrüche wegen UE traten unter Colestilan häufiger als unter Sevelamerhydrochlorid auf. Das Ergebnis war für die Studienpopulation statistisch signifikant, für die Zielpopulation gerade eben nicht.

Es ist allerdings zu erkennen, dass sich die Ergebnisse für die Zielpopulation nicht relevant von denjenigen der gesamten Studienpopulation unterscheiden. Der Effektschätzer für das relative Risiko für die Zielpopulation liegt zwar geringfügig näher am Nulleffekt als derjenige für die gesamte Studienpopulation, wird aber als hinreichend ähnlich angesehen. Aus dem Ergebnis eines Interaktionstests lässt sich ebenfalls nicht auf relevante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation und denjenigen der Zielpopulation schließen.

Insgesamt ergibt sich somit für die Zielpopulation ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Colestilan im Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE.

- Gastrointestinale Störungen (SUE) und Stoffwechselazidose (SUE)

Für den Endpunkt gastrointestinale Störungen lagen zu SUEs keine Ergebnisse für die Zielpopulation vor. In der Studienpopulation traten unter Colestilan 4 Ereignisse gegenüber einem Ereignis unter Sevelamerhydrochlorid auf. Das Ergebnis ist für die Studienpopulation nicht statistisch signifikant.

SUEs bezogen auf den Endpunkt Stoffwechselazidose traten weder in der Zielpopulation noch in der Studienpopulation auf.

Ein geringerer oder größerer Schaden von Colestilan ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Subgruppenanalysen

Für die Zielpopulation lagen keine Subgruppenanalysen vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Colestilan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für erwachsene **Patienten mit CKD 5D im Teilanwendungsgebiet AI** liegt keine Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Population nicht belegt.

Für erwachsene **Patienten mit CKD 5D mit Kontraindikation für calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) (Teilanwendungsgebiet AII)** liegt in der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen ein größerer Schaden von Colestilan mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ und dem Ausmaß „nicht quantifizierbar“ vor (Endpunkt: Therapieabbrüche wegen UEs). Positive Effekte liegen nicht

vor. Damit ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sevelamerhydrochlorid.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung. Gemäß der Fachinformation [3] ist Colestilan indiziert zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 5 die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse (im Weiteren CKD 5D genannt) unterziehen.

Tabelle 2 stellt die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA dar.

Tabelle 2: Anwendungsgebiet und zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten	Calcium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder einzeln oder in Kombination
Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten und bei denen calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hypercalcämie)	Sevelamer oder Lanthankarbonat
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt folgende zweckmäßige Vergleichstherapien:

- für Patienten ohne Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder: Calciumacetat (Teilanwendungsgebiet AI).
- für Patienten mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder: Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII).

Der pU weicht damit insofern von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, indem er sich ausschließlich auf eine Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder bezieht und das damit begründet, dass aluminiumhaltige Phosphatbinder in der Dauertherapie generell kontraindiziert seien.

Für die vorliegende Bewertung wird der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt, unter der Berücksichtigung der jeweils vom pU gewählten Option (Calciumacetat bzw. Sevelamerhydrochlorid).

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Colestilan (bis zum 27.03.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Colestilan (letzte Suche am 31.01.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Colestilan (letzte Suche am 31.01.2013)

Eigene Recherche:

- Recherche in Studienregistern zu Colestilan zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 12.04.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Teilanwendungsgebiet AI

Für das Teilanwendungsgebiet AI lag keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der pU schloss 2 Studien (MCI-196-A01 [4] bzw. MCI-196-A03 [5]) mit jeweils dazugehöriger Extensionsstudie (MCI-196-A02 [6] bzw. MCI-196-A04 [7]) in sein Dossier ein. Sein Ziel war hierbei allerdings nicht, den Zusatznutzen zu bewerten, sondern die Studien lediglich ergänzend darzustellen (siehe Abschnitt 2.7.2.8.2).

Unabhängig vom Vorgehen des pU sind die Studien nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Nachfolgend sind in Tabelle 3 die Charakteristika der Studien MCI-196-A01 und MCI-196-A03 dargestellt.

Tabelle 3: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien - RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Calciumacetat (Teilanwendungsgebiet AI)

Studie	Studiendesign	Population	Studiendauer	Intervention (Zahl der randomisierten Patienten)	Vergleich (Zahl der randomisierten Patienten)	Begleitmedikation
MCI-196-A01 ^a	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene (≥ 18 Jahre) in CKD Stadium 5 mit Hyperphosphatämie unter chronischer Hämodialyse ohne Diabetes (keine weiteren Angaben)	Run-In-Phase 2-8 Wochen Auswaschphase 2-4 Wochen Behandlung 2-8 Wochen	Colestilan 3 ^b , 6, 9 oder 12g/Tag: zweiwöchentliche Auftitration sofern keine unerwünschten Ereignisse oder ein zu niedriger Phosphatspiegel dagegen sprechen (N = 23)	Calciumacetat in bisheriger individuell optimierter Dosierung (N = 25) Mittlere Dosis ^c (SD): 5003 (1947) mg Spannweite ^c : 667-8004 mg.	Medikation zur Behandlung von geringfügigen therapiebedingten Erkrankungen ist gestattet. Phosphat-reduzierende Begleitmedikation ist verboten ^e
MCI-196-A03 ^a	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene (≥ 18 Jahre) in CKD Stadium 5 mit Hyperphosphatämie unter chronischer Hämodialyse mit Typ-II Diabetes	Run-In-Phase 2-8 Wochen Auswaschphase 2-4 Wochen Behandlung 2-8 Wochen	Colestilan 3 ^b , 6, 9 oder 12 g/Tag: zweiwöchentliche Auftitration sofern keine unerwünschten Ereignisse oder ein zu niedriger Phosphatspiegel dagegen sprechen (N = 22)	Calciumacetat in bisheriger individuell optimierter Dosierung (N = 21) Mittlere Dosis ^c (SD): 4488 (2130) mg Spannweite ^c : 1334-8862 mg ^d	Medikation zur Behandlung von geringfügigen therapiebedingten Erkrankungen ist gestattet. Phosphat-reduzierende Begleitmedikation ist verboten ^f

a: Die Studie enthält einen dritten Studienarm (Intervention + Calciumacetat in bisheriger Dosis des Patienten). Dieser Studienarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird nicht dargestellt.
b: Dosierung nicht gemäß Zulassung: 3 g/Tag entspricht der Hälfte der empfohlenen Anfangsdosis laut Fachinformation [3]
c: Die Angabe bezieht sich auf den Zeitpunkt der LOCF-Auswertung
d: Die Spannweite der verabreichten Tagesdosen über die gesamte Studiendauer betrug 1334 bis 13245 mg
e: In der Studie zusätzlich verabreichte Medikation mit Phosphatbindern: Aluminiumhaltige Phosphatbinder: 4 von 23 Patienten im Colestilanarm und 2 von 25 Patienten im Calciumacetatarm; Calciumacetat: 20 von 23 Patienten im Colestilanarm und 23 von 25 Patienten im Calciumacetatarm; Calciumcarbonat: 4 von 23 Patienten im Colestilanarm und 2 von 25 Patienten im Calciumacetatarm
f: In der Studie zusätzlich verabreichte Medikation mit Phosphatbindern: Aluminiumhaltige Phosphatbinder: 1 von 22 Patienten im Colestilanarm; Calciumacetat: 19 von 22 Patienten im Colestilanarm und 19 von 21 Patienten im Calciumacetatarm; Calciumcarbonat: 4 von 22 Patienten im Colestilanarm und 4 von 21 Patienten im Calciumacetatarm
CKD: chronische Niereninsuffizienz; LOCF: Last observation carried forward ; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Die vom pU vorgelegten RCTs MCI-196-A01 und MCI-196-A03 sind von identischem Design und unterschieden sich nur hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten. In die Studie MCI-196-A01 wurden Patienten mit CKD 5D ohne Diabetes eingeschlossen und in die Studie MCI-196-A03 wurden Patienten mit CKD 5D mit Typ 2 Diabetes mellitus eingeschlossen.

Die Ausschlussgründe für beide Studien betrafen jeweils die Dosierungen der Intervention und die des Komparators.

In beiden Studien betrug die Anfangsdosis von Colestilan in den ersten 2 Behandlungswochen 3 g täglich. Dies entspricht jedoch nur höchstens der Hälfte der empfohlenen Anfangsdosis von 6 bis 9 g täglich gemäß Fachinformation [3].

Angesichts der Spannbreite der verabreichten Dosierungen des Komparators Calciumacetat in beiden Studien ist zudem davon auszugehen, dass Calciumacetat zum Teil deutlich überdosiert wurde. In den Studien wurde das Medikament PhosLo eingesetzt, das in Deutschland nicht verfügbar ist. Aus dem im Dossier beigelegten Beipackzettel geht hervor, dass die Konzentration von elementarem Calcium in PhosLo mit dem im Deutschland zugelassen Calciumacetat [8] übereinstimmt. Gemäß der Fachinformation von Calciumacetat beträgt die tägliche Dosis zur Behandlung der Hyperphosphatämie zwischen 2850 mg und 6650 mg täglich [8,9]. Die für die Studien berichteten minimalen Dosierungen mit 667 mg bzw. 1334 mg und die maximalen Dosierungen mit 8004 mg bzw. 13245 mg lassen darauf schließen, dass Patienten außerhalb der für Deutschland empfohlenen Dosierungen behandelt wurden. Wie groß der Anteil der Patienten war, bleibt unklar. Darüber hinaus erhielten fast alle Patienten in beiden Studien, sowohl im Colestilan- als auch im Calciumacetatarm, zusätzlich Calciumacetat oder Calciumcarbonat (siehe Tabelle 3) obwohl dies in der Studie untersagt war. Dies verstärkt das oben beschriebene Problem der Überdosierung.

Zur Beantwortung der Fragestellung in Teilanwendungsgebiet AI liegt somit keine Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Teilanwendungsgebiet AII

In die Nutzenbewertung wurde eine direkt vergleichende Studie (MCI-196-E07) eingeschlossen.

Tabelle 4: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
MCI-196-E07	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Auf die Studie MCI-196-E07 folgte eine Extensionsstudie MCI-196-E10 [10], die der pU in seinem Dossier ebenfalls vorgelegt hat. Diese Studie ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, maßgeblich weil aufgrund des Studiendesigns keine Strukturgleichheit zwischen den Gruppen besteht (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 5 und Tabelle 6 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MCI-196-E07	RCT, offen, parallel, multizentrisch	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit CKD in Stadium 5 mit Hyperphosphatämie unter chronischer Dialyse	Colestilan: verschiedene Dosierungen, Startdosis 6 g/Tag, max. 15 g/Tag (N = 165) Sevelamerhydrochlorid: verschiedene Dosierungen, Startdosis 2,4 oder 4,8 g/Tag (abhängig vom Basisserumphosphatwert), max. 12 g/Tag (N = 171) Davon Zielpopulation: Colestilan (n = 39) Sevelamerhydrochlorid (n = 42)	Auswaschphase 1-4 Wochen Behandlung 12 Wochen Nach Woche 12: Rerandomisierung der Patienten des Colestilanarms (Absetzungsphase)	Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Polen, Spanien, Südafrika, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich 07/2007-11/2009	Primärer Endpunkt: Für Woche 0-12 nicht vorhanden ^b Sekundäre Endpunkte (Zielpopulation): Kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypercalcämie, hypercalcämische Krise, unerwünschte Ereignisse, Stoffwechselazidose
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: der primäre Endpunkt bezog sich auf eine spätere Phase der Studie CKD: chronische Niereninsuffizienz; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Zielpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
MCI-196-E07	Colestilan: verschiedene Dosierungen, Startdosis 6 g/Tag, max. 15 g/Tag, Auf- oder Abtitration in Abhängigkeit vom Serumphosphat Spiegel alle 3 Wochen möglich, um einen Serumphosphat Zielwert zwischen 1,13-1,78 mmol/l zu erreichen	Sevelamerhydrochlorid: verschiedene Dosierungen, max. 12 g/Tag; Startdosis war 2,4 g/Tag, bei Basisserumphosphatwert $\leq 2,42$ mmol/l; bei Basisserumphosphatwert $> 2,42$ mmol/l erhielten die Patienten 4,8 g Sevelamerhydrochlorid/Tag, anschließende Auf- oder Abtitration in Abhängigkeit vom Serumphosphat Spiegel alle 3 Wochen möglich, um einen Serumphosphat Zielwert zwischen 1,13-1,78 mmol/l zu erreichen	Alle außer den folgenden Medikamenten sind erlaubt: OTC-Medikamente, die Calcium, Magnesium und Aluminium enthalten, Colestyramin, Colestipol, Colesevelam, Phosphatbinder oder Medikamente, die den Phosphatmetabolismus beeinflussen (z. B. calcium- und aluminiumbasierte Phosphatbinder, Lanthankarbonat, Magnesiumsalze)

Die Studie MCI-196-E07 war eine offene, parallel durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie. Die Studie war multizentrisch angelegt und wurde in Europa, Südafrika und in Australien durchgeführt.

Die Studie schloss erwachsene Patienten mit CKD 5D ein. Verglichen wurde Colestilan mit Sevelamerhydrochlorid. Insgesamt wurden 165 Patienten zu Colestilan und 171 Patienten zu Sevelamerhydrochlorid randomisiert.

Da zum größten Teil Patienten ohne Kontraindikationen für calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder eingeschlossen wurden, war nur ein Teil der Population für die vorliegende Fragestellung relevant. Der pU präsentiert in seinem Dossier Analysen für eine Zielpopulation mit Kontraindikation ausschließlich für calciumhaltige Phosphatbinder. Diese umfasst 81 (24,5 %) Patienten der gesamten Studienpopulation. Ob diese Zielpopulation auch eine Kontraindikation für aluminiumhaltige Phosphatbinder aufweist, ist unklar. Die vom pU vorgelegten Daten wurden jedoch als ausreichende Annäherung an die Zielpopulation für das Teilanwendungsgebiet AII akzeptiert (weitere Details siehe Abschnitte 2.7.1 und 2.7.2.3.2).

Die Patienten wurden nach einer 1 bis 4-wöchigen Auswaschphase 12 Wochen entweder mit Colestilan oder Sevelamerhydrochlorid behandelt. Danach folgte für den Colestilanarm eine 4-wöchige Absetzungsphase, auf die sich auch der primäre Endpunkt der Studie bezieht. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der 12-wöchige Vergleich von Colestilan und Sevelamerhydrochlorid relevant.

Sowohl Colestilan als auch Sevelamerhydrochlorid wurden gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus verabreicht. Die Startdosis von Colestilan betrug 6 g/Tag.

Sevelamerhydrochlorid wurde in Abhängigkeit vom Basisserumphosphatwert dosiert. Die Dosis im Interventions- und im Kontrollarm konnte alle 3 Wochen auf- oder abtitriert werden um einen Serumphosphatspiegel zwischen 1,13 und 1,78 mmol/l zu erreichen. Die Einnahme weiterer Phosphatbinder war nicht erlaubt.

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)

Studie Population	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Dialysetyp HD / PD %	Therapie- abbrecher n (%)
MCI-196-E07					
Zielpopulation					
Colestilan	39	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Sevelamerhydrochlorid	42	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienpopulation					
Colestilan	162	56 (15)	33,3 / 66,7	94,4 / 5,6 ^a	60 (36,4)
Sevelamerhydrochlorid	169	60 (14)	42,6 / 57,4	95,2 / 4,8 ^a	32 (18,7)
a: Berechnungen des pU basieren auf N = 160 für Colestilan und N = 167 für Sevelamerhydrochlorid HD: Hämodialyse; k.A: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der Patienten in der Safety Population; n: Patientenzahl; PD: Peritonealdialyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich					

Für die Zielpopulation lagen keine Basisdaten vor. In der gesamten Studienpopulation lag das Alter in den Behandlungsgruppen im Mittel bei 56 und 60 Jahren. In die Studie waren mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Im Colestilanarm brachen mit 36,4 % deutlich mehr Patienten die Therapie ab als im Sevelamerhydrochloridarm (18,7 %). Fast alle Patienten unterzogen sich einer Hämodialyse, nur ein sehr kleiner Teil der Patienten erhielt eine Peritonealdialyse.

Tabelle 8 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MCI-196-E07	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	ja	niedrig

a: Die fehlende Verblindung führte nicht zu einer Herabstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, sondern wird bei der Betrachtung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie MCI-196-E07 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Die fehlende Verblindung in der Studie MCI-196-E07 führte nicht zu einer abweichenden Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, sondern wird bei der Betrachtung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Kardiovaskuläre Ereignisse
 - Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen
 - Symptomatische Hypercalcämie
 - Hypercalcämische Krise
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Therapieabbruch wegen UEs

- Gastrointestinale Störungen (SUE)
- Stoffwechselazidose (SUE)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat. Insbesondere die Endpunkte Veränderung des Serumphosphatspiegels und Veränderung des Serumcalciumspiegels werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die Validität einer Surrogat-eigenschaft für den Endpunkt Mortalität vom pU zwar reklamiert, jedoch nicht ausreichend begründet wurde. Die Ergebnisse dieser Endpunkte werden jedoch ergänzend dargestellt. Die Auswahl der Endpunkte wird in den Abschnitten 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4 begründet.

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten für die Zielpopulation zur Verfügung standen. Tabelle 10 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT; direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Ereignisse	Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen	Symptomatische Hypercalcämie	Hypercalcämische Krise	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Gastrointestinale Störungen (SUE)	Stoffwechselazidose (SUE)
MCI-196-E07	k. A.	ja	k. A.	ja	ja	nein	ja	ja	ja	k. A.	ja

k. A.: keine Angaben für die Zielpopulation; nein: der Endpunkt wurde nicht erhoben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII, Zielpopulation)

Studie	Studieebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre Ereignisse	Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen	Symptomatische Hypercalcämie	Hypercalcämische Krise	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Gastrointestinale Störungen (SUE)	Stoffwechselazidose (SUE)
MCI-196-E07	n	-	h	-	h	h	- ^a	n	h	-	h
a: Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nicht interpretierbar. Daher keine Bewertung des Verzerrungspotenzials. h: hoch; n: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs: versus											

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, symptomatische vertebrale und nonvertebrale Frakturen und gastrointestinale Störungen (SUE) lagen keine Daten für die Zielpopulation vor. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben. Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials dieser Endpunkte entfiel daher.

Folgende Endpunkte wurden als potenziell hoch verzerrt eingestuft: Die Endpunkte symptomatische Hypercalcämie, hypercalcämische Krise und Stoffwechselazidose wegen der Unsicherheit bei der Operationalisierung als preferred term (PT). Bei den Endpunkten kardiovaskuläre Ereignisse und Therapieabbruch wegen UEs ist die Einschätzung durch das offene Studiendesign begründet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs weicht dies von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt als potenziell niedrig verzerrt einstuft.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts SUE wurde, in Übereinstimmung mit dem pU, als niedrig angesehen.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3 sowie der vorliegenden Dossierbewertung.

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse zum Vergleich von Colestilan und Sevelamerhydrochlorid bei Patienten mit CKD 5D dargestellt. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 11: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Population	Colestilan		Sevelamer- hydrochlorid		Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
MCI-196-E07					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Zielpopulation	Keine Daten für die Zielpopulation vorhanden.				
Studienpopulation	162	2 ^b (1,2)	169	1 (0,6)	2,04 [0,21; 19,77] ^c ; 0,558
Morbidität					
Kardiovaskuläre Ereignisse					
Herzerkrankungen					
Zielpopulation	39	1 (2,6)	42	4 (9,5)	0,27 [0,03; 2,31]; 0,240
Studienpopulation	162	10 (6,2)	169	17 (10,1)	0,61 [0,29; 1,30]; 0,245
Gefäßerkrankungen					
Zielpopulation	39	5 (12,8)	42	7 (16,7)	0,77 [0,27; 2,22]; 0,716
Studienpopulation	162	17 (10,5)	169	21 (12,4)	0,84 [0,46; 1,54]; 0,603
Erkrankungen des Nervensystems					
Zielpopulation	39	2 (5,1)	42	2 (4,8)	1,08 [0,16; 7,28]; 0,998
Studienpopulation	162	13 (8,0)	169	12 (7,1)	1,13 [0,53; 2,40]; 0,807
Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen					
Vertebrale Frakturen					
Zielpopulation	Keine Daten für die Zielpopulation vorhanden				
Studienpopulation	162	1 (0,6)	169	0	Entfällt ^d
Non-vertebrale Frakturen					
Zielpopulation	Keine Daten für die Zielpopulation vorhanden				
Studienpopulation	162	1 (0,6)	169	0	Entfällt ^d
Symptomatische Hypercalcämie					
Zielpopulation	39	0	42	0	Entfällt ^d
Studienpopulation	162	0	169	0	Entfällt ^d
Hypercalcämische Krise					
Zielpopulation	39	0	42	0	Entfällt ^d
Studienpopulation	162	0	169	0	Entfällt ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Population	Colestilan		Sevelamer- hydrochlorid		Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt in der Studie nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse					
Zielpopulation	39	35 (89,7)	42	31 (73,8)	
Studienpopulation	162	136 (84,0)	169	131 (77,5)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Zielpopulation	39	5 (12,8)	42	6 (14,3)	0,90 [0,30; 2,71]; 0,884
Studienpopulation	162	26 (16,0)	169	25 (14,8)	1,08 [0,65; 1,80]; 0,807
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse					
Zielpopulation	39	10 (25,6)	42	4 (9,5)	Interaktionstest p = 0,973 ^e 2,69 [0,92; 7,88]; 0,058
Studienpopulation	162	34 (21,0)	169	13 (7,7)	2,73 [1,50; 4,99]; < 0,001
Gastrointestinale Störungen (SUE)					
Zielpopulation	Keine Daten für die Zielpopulation vorhanden				
Studienpopulation	162	4 (2,5)	169	1 (0,6)	3,52 [0,60; 20,54] ^c ; 0,167
Stoffwechselazidose ^f (SUE)					
Zielpopulation	39	0	42	0	Entfällt ^d
Studienpopulation	162	0	169	0	Entfällt ^d
a: Schätzer, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert (unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [11]) selbst berechnet					
b: 1 weiterer Todesfall unter Colestilan, der mehr als 30 Tage nach Studienabbruch des Probanden auftrat und in der Studie nicht als durch die Therapie bedingt betrachtet wurde					
c: Peto Odds Ratio, da die Raten in mindestens einer Zelle unter 1 % lagen					
d: Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis					
e: Eigene Berechnung, Test auf Interaktion zwischen Merkmal für Zielpopulation (Kontraindikation gegen calciumhaltige Phosphatbinder) und Behandlung					
f: Operationalisiert als die PTs „metabolic acidosis“ und „acidosis“.					
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: schweres unerwünschtes Ereignis					

Da nur eine Studie vorlag, konnten aus den Daten maximal Hinweise, zum Beispiel auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächten.

Aufgrund der geringen Fallzahl in der Zielpopulation und der daraus resultierenden geringeren Präzision der Effektschätzung wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Interpretation der Ergebnisse zur Zielpopulation auch die Ergebnisse zur Studienpopulation betrachtet (für Details siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität lagen für den Vergleich von Colestilan mit Sevelamerhydrochlorid keine Ergebnisse für die Zielpopulation vor. In der Studienpopulation traten nur 2 Ereignisse unter Colestilan und 1 Ereignis unter Sevelamerhydrochlorid auf.

Ein Zusatznutzen von Colestilan ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Kardiovaskuläre Ereignisse

Für den Komplex kardiovaskuläre Ereignisse, der die Endpunkte Herzerkrankungen, Gefäßerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems umfasst, lagen Ergebnisse sowohl für die Zielpopulation als auch für die Studienpopulation vor. Es zeigte sich in beiden Populationen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid.

Ein Zusatznutzen von Colestilan ist für diesen Komplex nicht belegt.

Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen, symptomatische Hypercalcämie und hypercalcämische Krise

Für die Endpunkte symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen lagen für die Zielpopulation keine Ergebnisse vor. In der Studienpopulation trat jeweils nur 1 Ereignis unter Colestilan auf. Symptomatische Hypercalcämien oder hypercalcämische Krisen traten in der Studie nicht auf.

Ein Zusatznutzen von Colestilan ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie nicht erhoben, daher ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Colestilan für diesen Endpunkt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für SUEs lagen Ergebnisse für die Zielpopulation und für die Studienpopulation vor. In keiner der beiden Populationen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Colestilan und Sevelamerhydrochlorid.

Ein geringerer oder größerer Schaden von Colestilan ist für den Endpunkt SUEs nicht belegt.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Therapieabbrüche wegen UE traten unter Colestilan häufiger als unter Sevelamerhydrochlorid auf. Das Ergebnis war für die Studienpopulation statistisch signifikant, für die Zielpopulation gerade eben nicht.

Es ist allerdings zu erkennen, dass sich die Ergebnisse für die Zielpopulation nicht deutlich von denjenigen der gesamten Studienpopulation unterscheiden (relatives Risiko für die Zielpopulation 2,69 und für die gesamte Studienpopulation 2,73). Aus dem Ergebnis eines Interaktionstests lässt sich ebenfalls nicht auf relevante Unterschiede zwischen den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation und denjenigen der Zielpopulation schließen. Der Effekt beruht auf einer Studie mit endpunktbezogenem hohem Verzerrungspotenzial.

Insgesamt ergibt sich somit für die Zielpopulation ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Colestilan im Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE.

Gastrointestinale Störungen (SUE) und Stoffwechselazidose (SUE)

Für den Endpunkt gastrointestinale Störungen lagen zu SUEs keine Ergebnisse für die Zielpopulation vor. In der Studienpopulation traten unter Colestilan 4 Ereignisse gegenüber einem Ereignis unter Sevelamerhydrochlorid auf. Das Ergebnis ist für die Studienpopulation nicht statistisch signifikant.

SUE bezogen auf den Endpunkt Stoffwechselazidose traten in der Studie weder in der Zielpopulation noch in der Studienpopulation auf.

Ein geringerer oder größerer Schaden von Colestilan ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Veränderungen der Serumphosphat- und Serumcalciumspiegel

In Tabelle 12 werden die Veränderungen der Serumphosphat- und Serumcalciumspiegel für die Zielpopulation und die Studienpopulation der Studie MCI-196-E07 ergänzend dargestellt und im Anschluss an die Tabelle kurz beschrieben.

Tabelle 12: Ergänzende Darstellung (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)

Studie Endpunkt Population	Colestilan			Sevelamerhydrochlorid			Colestilan vs. Sevelamer- hydrochlorid Differenz ^c [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn [mmol/l] MW (SD)	Änderung Studien- ende [mmol/l] MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn [mmol/l] MW (SD)	Änderung Studien- ende [mmol/l] MW ^b (SD)	
MCI-196-E07							
Serumphosphat Spiegel							
Zielpopulation	36	2,54 (0,43)	-0,47 (0,53)	41	2,61 (0,66)	-0,74 (0,60)	0,20 [-0,01; 0,40]; 0,057
Studien- population	153	2,33 (0,41)	-0,36 (0,53)	164	2,40 (0,49)	-0,70 (0,50)	0,29 [0,19; 0,39] ^d ; < 0,001
Serumcalcium Spiegel							
Zielpopulation	36	2,24 (0,15)	-0,05 (0,11)	41	2,29 (0,19)	-0,01 (0,12)	-0,04 [-0,10; 0,01]; 0,095
Studien- population	153	2,19 (0,18)	-0,03 ^e (0,14)	164	2,18 (0,22)	0,03 (0,15)	-0,06 [-0,09; -0,03]; < 0,001
<p>a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.</p> <p>c: Differenz der least square means aus einer ANCOVA (Kovarianzanalyse) unter Berücksichtigung von Behandlung, Studienzentrum und Basiswert der Studie als Kovariablen.</p> <p>d: Eigene Berechnung. Der pU gibt ein 90 %-Konfidenzintervall an (SE=0,05)</p> <p>e: Wert aus Studienbericht. Im Dossier wird abweichend -0,04 angegeben.</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

Der Serumphosphat Spiegel wurde unter Sevelamerhydrochlorid stärker gesenkt als unter Colestilan, während der Serumcalcium Spiegel unter Colestilan stärker abgesenkt wurde. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war für die Studienpopulation jeweils statistisch signifikant, für die Zielpopulation nicht. Es ist allerdings zu erkennen, dass sich die Ergebnisse für die Zielpopulation nicht deutlich von denjenigen der gesamten Studienpopulation unterscheiden.

Subgruppenanalysen

Für die relevante Zielpopulation wurden vom pU keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

In der Studienpopulation zeigten sich allerdings Interaktionen für den Effektmodifikator Geschlecht für die Endpunkte Gefäßerkrankungen, SUEs und Therapieabbrüche wegen UEs. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass solche Interaktionen auch in der Zielpopulation vorliegen. Daher wäre es sinnvoll gewesen entsprechende Subgruppenanalysen auch für die Zielpopulation durchzuführen.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [12]. Da nur für das Teilanwendungsgebiet AII eine relevante Studie vorlag, beziehen sich die Ausführungen in den entsprechenden Abschnitten 2.5.1 und 2.5.2 nur auf dieses Teilanwendungsgebiet. Die abschließende Zusammenfassung für beide Teilanwendungsgebiete findet sich in Abschnitt 2.5.3.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid für erwachsene Patienten mit CKD 5D und Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder (Teilanwendungsgebiet AII) einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden bezüglich Therapieabbrüche wegen UE.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt.

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII)

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	Keine Daten für Zielpopulation vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Kardiovaskuläre Ereignisse Herzerkrankungen	Zielpopulation RR ^c 0,27 [0,03; 2,31]; 2,6 % vs. 9,5 % p = 0,240	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gefäßerkrankungen	RR ^c 0,77 [0,27; 2,22]; 12,8% vs. 16,7 % p = 0,716	
Erkrankungen des Nervensystems	RR ^c 1,08 [0,16; 7,28]; 5,1 % vs. 4,8 % p = 0,998	
Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen	Keine Daten für Zielpopulation vorhanden	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatische Hypercalcämie	Zielpopulation 0 vs. 0	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hypercalcämische Krise	Zielpopulation 0 vs. 0	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Endpunkt in der Studie nicht erhoben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Zielpopulation RR ^c 0,90 [0,30; 2,71]; 12,8 % vs. 14,3 % p = 0,884	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Zielpopulation RR ^c 2,69 [0,92; 7,88]; 25,6 % vs. 9,5 % p = 0,058 Studienpopulation RR ^c 2,73 [1,50; 4,99]; RR ^c 0,37 [0,20; 0,67] 21,0 % vs. 7,7 % p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nichtschwerwiegende Nebenwirkungen ^d größerer Schaden Ausmaß: nicht quantifizierbar

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil Colestilan vs. Sevelamerhydrochlorid p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gastrointestinale Störungen (SUE)	Keine Daten für Zielpopulation vorhanden	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Stoffwechselazidose (SUE)	Zielpopulation 0 vs. 0	geringerer / größerer Schaden nicht belegt

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
c: eigene Berechnung
d: Es liegen keine Angaben dazu vor, ob und wie viele der Therapieabbrüche auf SUEs beruhen. Insgesamt traten jedoch mehr UEs auf als SUEs. Daher wurde der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet.
e: eigene Berechnung, Ereignisanteil Sevelamerhydrochlorid vs. Colestilan (umgedrehte Effektrichtung zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens)
KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall, MW: Mittelwertdifferenz, OR: Odds Ratio, RR: relatives Risiko, SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE ist das Ausmaß aufgrund der unpräzisen Schätzung in der Zielpopulation unklar.

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für erwachsene Patienten mit CKD 5D mit **Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder (Teilanwendungsgebiet AII)** einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Colestilan im Vergleich zu Sevelamerhydrochlorid (Teilanwendungsgebiet AII, Zielpopulation)

Positive Effekte	Negative Effekte
	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden - Ausmaß nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen UE)
UE: unerwünschtes Ereignis	

Auf der Seite der negativen Effekte liegt für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UEs der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen ein größerer Schaden von Colestilan mit der Wahrscheinlichkeit „Anhaltspunkt“ und dem Ausmaß „nicht quantifizierbar“ vor. Positive Effekte wurden nicht gezeigt.

Damit ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sevelamerhydrochlorid.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Teilanwendungsgebiete von Colestilan ergibt sich im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie folgender Überblick (Tabelle 15) über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Tabelle 15: Colestilan: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten (Teilanwendungsgebiet AI).	Calciumacetat	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten und bei denen calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hypercalcämie) (Teilanwendungsgebiet AII) ^a	Sevelamer hydrochlorid	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a: Die Ergebnisse der Zielpopulation des pU im Anwendungsgebiet AII beziehen sich auf Patienten mit einer Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder. Diese Population kann daher auch Patienten ohne Kontraindikation für aluminiumhaltige Phosphatbinder umfassen, die deshalb eine Indikation für einen aluminiumhaltigen Phosphatbinder aufweisen und nicht im Teilanwendungsgebiet AII zu betrachten wären.		

Die Gesamtbewertung weicht von der des pU ab. Der pU schätzte den Zusatznutzen wie folgt ein:

- Für das Teilanwendungsgebiet AI beansprucht er keinen Zusatznutzen, da er davon ausgeht, dass Colestilan nicht verordnungsfähig ist.
- Für das Teilanwendungsgebiet AII beansprucht er keinen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

MCI-196-E07

Mitsubishi Tanabe Pharma. 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): study MCI-196-E07; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Mitsubishi Tanabe Pharma. A phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled withdrawal study in patients with hyperphosphatemia: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 26.02.2013 [Zugriff: 27.05.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00416520>.

Mitsubishi Tanabe Pharma. 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) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 24.05.2013]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003323-37.

Mitsubishi Pharma. Frühe Nutzenbewertung Colestilan: zusätzliche statistische Auswertungen der zur Zulassung eingereichten Studien [unveröffentlicht]. 2013.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen (im Weiteren als CKD 5D bezeichnet), benennt der pU 2 Populationen. Er unterscheidet dabei zwischen Teilanwendungsgebieten AI „ohne Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder“ und AII „mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder“.

Tabelle 16 zeigt eine Übersicht, die die Teilanwendungsgebiete und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie des pU der des G-BA gegenüberstellt.

Tabelle 16: Übersicht zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier und gemäß Festlegung des G-BA

Teilanwendungsgebiet im Dossier	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU	Teilanwendungsgebiet G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
AI ^a : Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen	Calciumacetat	Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten	Calcium- oder aluminiumhaltige Phosphatbinder einzeln oder in Kombination
AII ^a : Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen. Bei Patienten, bei denen calciumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hypercalcämie), ist Sevelamerhydrochlorid (Renagel) die zweckmäßige Vergleichstherapie	Sevelamerhydrochlorid	Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten, bei Patienten bei denen calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hypercalcämie)	Sevelamer oder Lanthan-carbonat
a: Benennung im Dossier des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Die Übersicht zeigt, dass der pU bei beiden Teilanwendungsgebieten eine der vom G-BA vorgegebenen Möglichkeiten auswählt. Allerdings weicht er bei der Abgrenzung der beiden Teilanwendungsgebiete vom G-BA ab.

Der pU führt aus, dass aluminiumhaltige Phosphatbinder bei dialysepflichtigen Erwachsenen mit chronischem Nierenversagen kontraindiziert seien. Im weiteren Verlauf seiner Argumentation beschränkt er diese Aussage auf die Dauertherapie, beziehungsweise, dass aluminiumhaltige Phosphatbinder höchstens in der Kurzzeittherapie eingesetzt werden sollten. Eine konkrete Dauer nennt der pU dabei nicht. Er begründet sein Vorgehen mit der Langzeitakkumulation von Aluminium und damit verbundenen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Bei chronischem Nierenversagen müsse die Therapie mit Phosphatbindern dauerhaft durchgeführt werden, daher sei nach aktuellem Stand der Medizin davon auszugehen, dass aluminiumhaltige Phosphatbinder bei Patienten mit chronischem Nierenversagen für die Dauertherapie grundsätzlich kontraindiziert seien. Der pU bezieht sich in seiner Argumentation auf eine Reihe von Arbeiten die nachfolgend betrachtet werden.

In der Leitlinie *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* wird empfohlen, bei Patienten mit CKD 5D auf den langfristigen Einsatz aluminiumhaltiger Phosphatbinder zu verzichten. Es wird aber in der Leitlinie dargestellt, dass diese Empfehlung auf einer niedrigen Evidenz beruht [13]. Weitere Arbeiten beziehen ihre Empfehlung auf die der KDIGO, adressieren allgemein (zum Teil nur in einleitenden Sätzen) die Toxizität von Aluminium und / oder die Empfehlung des nicht längerfristigen Einsatzes aluminiumhaltiger Phosphatbinder [14-21]. In wenigen der vom pU zitierten Referenzen wurden überhaupt keine Aussagen bezüglich der Verwendung aluminiumhaltiger Phosphatbinder getroffen [22-24]. Aus keiner der Arbeiten geht hervor, was unter einer langfristigen Therapie zu verstehen ist.

Auch auf Basis von 2 vom pU zitierten systematischen Übersichtsarbeiten, einem Cochrane Review [25] und einem Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information [26], ist die Aussage einer generellen Kontraindikation aluminiumhaltiger Phosphatbinder in der Dauertherapie bei Patienten mit CKD 5D nicht ableitbar.

Aus der Überprüfung der Fachinformationen aluminiumhaltiger Phosphatbinder [27,28] ergaben sich keine Einschränkungen hinsichtlich der Dauer der Anwendung bei Patienten mit CKD 5D. Dort wird für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auch bei einem kurzfristigen Gebrauch auf regelmäßige Kontrollen der Aluminiumplasmakonzentrationen mit einem nicht zu überschreitenden Grenzwert hingewiesen [27]. Aus beiden Fachinformationen geht hervor, dass in regelmäßigen Abständen „(etwa alle halbe Jahre)“ neurologische Untersuchungen sowie Untersuchungen des Knochens sinnvoll sind. Eine der beiden Fachinformationen bezieht dies ausdrücklich auf Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [27].

Insgesamt ist zum einen aufgrund der fehlenden Evidenzgrundlage die Schlussfolgerung des pU nicht ausreichend begründet, aluminiumhaltige Phosphatbinder seien für die Dauertherapie von Patienten mit chronischem Nierenversagen generell kontraindiziert. Zum anderen geht eine Beschränkung der Therapiedauer aus den Fachinformationen nicht hervor. Viel mehr wird dort beschrieben, dass regelmäßig „(etwa alle halbe Jahre)“ bestimmte

Kontrolluntersuchungen sinnvoll sind. Hieraus ist auch eine mögliche längerfristige Therapiedauer ablesbar.

Dessen ungeachtet hat der pU für den eigenen Wirkstoff Colestilan gar keine relevante Studie für die Dauertherapie vorgelegt. So beträgt die Behandlungsdauer der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie MCI-196-E07 nur 12 Wochen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Zusammenfassend weicht der pU damit bei der Benennung der Zielpopulation von der Festlegung des G-BA dahingehend ab, als dass er sich lediglich auf die Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder bezieht.

Für die vorliegende Bewertung wird der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA gefolgt, unter der Berücksichtigung der jeweils vom pU gewählten Option (Calciumacetat bzw. Sevelamerhydrochlorid).

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellungen des pU sind es, bei Patienten mit CKD 5D

- den Zusatznutzen von Colestilan gegenüber Calciumacetat als Vergleichstherapie zu bestimmen, sofern dieser Wirkstoff nicht laut Fachinformation kontraindiziert ist (Teilanwendungsgebiet AI).
- den Zusatznutzen von Colestilan für den Anteil der Zielpopulation, für den Calciumacetat kontraindiziert ist, gegenüber Sevelamerhydrochlorid zu bestimmen (Teilanwendungsgebiet AII).

Die Bewertung soll auf Grundlage von RCTs und anhand patientenrelevanter Endpunkte erfolgen.

Den vom pU genannten Fragestellungen wird nur in Teilen gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Population

Der pU beschreibt für das Teilanwendungsgebiet AI als Einschlusskriterium eine Population, die keine Kontraindikation für calcium- und aluminiumhaltigen Phosphatbinder aufweist. Er weist auch hier darauf hin, dass aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) für die Dauertherapie als grundsätzlich ungeeignet angesehen werden.

Für das Teilanwendungsgebiet AII definiert er, dass Patienten mit Kontraindikation für calcium- und aluminiumhaltigen Phosphatbinder betrachtet werden sollen.

In seiner tabellarischen Übersicht nimmt er keine Differenzierung der Populationen der beiden Teilanwendungsgebiete vor.

Die Angaben des pU sind widersprüchlich: Einerseits übernimmt er die Formulierung des G-BA, dass Kontraindikationen calcium- und aluminiumhaltiger Phosphatbinder zu berücksichtigen sind. Nachfolgend schränkt er dies aber wieder ein auf die Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder (detaillierte Beschreibung siehe Abschnitt 2.7.1).

Vergleichstherapie

Der pU bezieht sich hier erneut auf die bereits oben beschriebene Definition der Populationen für die jeweiligen Anwendungsgebiete.

Die für Calciumacetat im Teilanwendungsgebiet AI genannte Dosierung von 2,75 bis 6,65 g/Tag (bezogen auf die Fachinformationen [8,9,29]) weicht geringfügig von der zulässigen Dosierung ab (2,85 - 6,65 g/täglich [9]). Dies hat jedoch keine Konsequenz für die Bewertung.

Endpunkte

Der pU benennt Endpunkte zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu UEs. Dabei sollen Serumphosphatspiegel und Serumcalciumspiegel aus Sicht des pU als validierte Surrogate für Mortalität ergänzend herangezogen werden.

Ausführungen zur Patientenrelevanz der Endpunkte innerhalb der Endpunktkategorien sowie zur Validierung von Serumphosphatspiegel und Serumcalciumspiegel als Surrogate für die Mortalität werden in den Abschnitten 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4 dargestellt.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer nimmt der pU keine Einschränkung vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ebenfalls keine Einschränkungen vorgenommen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign

Die Angaben des pU zu Studiendesign, Patientencharakteristika und Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Der Methodik zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Bei der Beschreibung der Patientencharakteristika für Teilanwendungsgebiet AI und AII geht der pU davon aus, dass aluminiumhaltige Phosphatbinder für die Dauertherapie als grundsätzlich kontraindiziert angesehen werden (siehe Abschnitt 2.7.1).

In der Beschreibung der Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder bezieht der pU sich auf verschiedene Leitlinien und Fachinformationen (diese stellt er in Modul 3 zusammen):

- Hypercalcämie (ein Serumcalciumspiegel $\geq 2,54$ mmol/l)
- eine Überschreitung des Calcium x Phosphor (Ca x P)-Ionenproduktes über den Wert von 4,5 mmol/l
- eine nicht den aktuellen Behandlungsrichtlinien entsprechende Behandlung mit Phosphatbindern in Bezug auf Dosierung und Wahl des Phosphatbinders, d.h. kein Einsatz calciumhaltiger Phosphatbinder bei Patienten mit:
 - einem Parathormonspiegel < 150 pg/ml
 - Weichteilkalzifizierungen
 - adynamer Knochenkrankheit

Für Studien im Teilanwendungsgebiet AII sollen laut pU Subgruppenanalysen für Patienten mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder durchgeführt werden.

Vor dem Hintergrund der vom G-BA definierten Population für die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet AII fehlt eine entsprechende Darstellung der Kontraindikationen für aluminiumhaltige Phosphatbinder.

Von den vom pU dargestellten Kontraindikationen für calciumhaltige Phosphatbinder sind Hypercalcämie und die Überschreitung des Ca x P-Ionenproduktes nachvollziehbar. Die darüber hinaus genannten Kontraindikationen (Parathormonspiegel < 150 pg/ml, Weichteilkalzifizierungen und adynamer Knochenkrankheit) ergeben sich nicht unmittelbar

aus den Fachinformationen für Calciumacetat [8,9]. Demgegenüber nennt der pU nicht die Kontraindikationen Hypophosphatämie, Obstipation und Dickdarmstenosen [9]. Allerdings ergeben sich daraus keine Konsequenzen, da Hypophosphatämie, Obstipation und Dickdarmstenosen zu den Ausschlusskriterien der für die Nutzenbewertung relevanten Studie zählten.

Endpunkte

Der pU beschreibt alle Endpunkte die er als patientenrelevant einschätzt und auch schon in Modul 4 (Abschnitt 4.2.1) benennt.

Zur Erfassung der Morbidität beschreibt der pU die Endpunkte kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen, symptomatische Hypercalcämie und hypercalcämische Krise. In den eingeschlossenen Studien wurden diese Endpunkte nicht a priori definiert, sondern post hoc für das vorliegende Dossier vom pU festgelegt und über MedDRA kodierte PT und system organ classes (SOC) operationalisiert (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Aus Sicht des pU handelt es sich bei Serumphosphat Spiegel und Serumcalcium Spiegel um validierte Surrogate für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität. Diese Einschätzung erschließt sich nicht unmittelbar. Abschnitt 2.7.2.9.4 des vorliegenden Dokuments beschreibt die Prüfung der Angaben des pU zu diesen Endpunkten.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird vom pU zwar aufgeführt, er liefert aber die Information, dass in den eingeschlossenen Studien keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Da für die Nutzenbewertung keine relevanten Studien für das Teilanwendungsgebiet AI vorliegen (siehe Abschnitt 2.3.1), wird im Folgenden die zugehörige Methodik ausschließlich für das Teilanwendungsgebiet AII kommentiert.

Der pU verwendete gemäß Vorgabe für binäre Endpunkte als Effektmaß das Odds Ratio. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf dem Effektmaß relatives Risiko, daher wurden sämtliche statistischen Analysen für binäre Endpunkte (Effektschätzer, Konfidenzintervalle, p-Werte) unter Verwendung des relativen Risikos neu berechnet. Bei sehr geringen Ereignisraten (bei Ereigniszahlen von ≤ 1 % in mindestens einer Zelle) wurde das Peto-OR statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und zur Bewertung verwendet.

Meta-Analysen

Der pU gibt an, dass keine Meta-Analysen durchgeführt wurden. Da für das Teilanwendungsgebiet AII nur eine relevante Studie identifiziert wurde, ist das nachvollziehbar. Es entfällt eine Kommentierung.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass keine Notwendigkeit für Sensitivitätsanalysen vorliege, da im Dossier keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

Diese Begründung ist unpassend, da auch bei einer einzelnen Studie Sensitivitätsanalysen angezeigt sein können und die Notwendigkeit für solche Analysen unabhängig von der Anzahl der vorliegenden Studien einzuschätzen ist.

Weiter gibt der pU an, dass die in den Studienberichten durchgeführten Sensitivitätsanalysen in der Ergebnisdarstellung der jeweiligen Endpunkte beschrieben werden. Eine genaue Beschreibung der untersuchten Faktoren und der eingesetzten Methodik findet sich nicht.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Dieser Methodik und dieser Auswahl der potenziellen Effektmodifikatoren wird weitestgehend gefolgt. Die Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Die Darstellung des pU zu Subgruppenanalysen zur Studie MCI-196-E10 werden nicht kommentiert, da diese Studie nicht relevant ist (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

Der pU geht ausführlich auf die von ihm im Rahmen von Subgruppenanalysen durchgeführten Auswertungen für Patienten mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder ein.

Die von ihm genannten Subgruppenanalysen zu Alter und Geschlecht beziehen sich ausschließlich auf die Studienpopulation der Studie MCI-196-E07. Für die Zielpopulation (Patienten mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder) liefert der pU allerdings keine Subgruppenanalysen (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3), so dass eine mögliche Effektmodifikation z. B durch Alter oder Geschlecht für die Zielpopulation nicht bewertet werden konnte.

Der pU argumentiert für die Nichtdarstellung von Subgruppenanalysen in Studien, in denen zumindest ein Studienarm weniger als 50 Patienten enthält. Er verweist darauf, dass in der Dossierbewertung von Fingolimod [30] das Institut dem betreffenden pU dahingehend zugestimmt habe, dass wegen niedriger Patientenzahlen die Ergebnisse als nicht interpretierbar angesehen werden.

In der Dossierbewertung zu Fingolimod lagen die Subgruppenergebnisse allerdings vor und die Interpretierbarkeit konnte beurteilt werden. Grundsätzlich gibt es keine Mindestzahl an Patienten zur Analyse von Subgruppen. Große Subgruppeneffekte lassen sich auch bei kleinen Patientenzahlen aufdecken. Erst durch Betrachtung der Subgruppenergebnisse kann für jeden Einzelfall beurteilt werden, ob verlässliche Aussagen getroffen werden können. Daher sollten Subgruppenergebnisse grundsätzlich unabhängig von der Fallzahl berichtet werden.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

Die Liste der eingeschlossenen Studien ist nachvollziehbar und vollständig.

Bibliografische Literaturrecherche

Um relevante Studien zu Colestilan zu identifizieren, war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Trotzdem hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche zu Colestilan durchgeführt. Die dargestellte bibliografische Literaturrecherche wurde nicht überprüft, da sie nicht gefordert war.

Studienregister

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ClinicalTrials.gov in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden (Modul 4, Anhang 4-B). Der pU hat zum einen die Suchbegriffe für die Indikation mit mehreren AND-Verknüpfung (z. B. Modul 4, Anhang 4-A, S. 258) stark

eingeschränkt. Zusätzlich werden in den Strategien die Vergleichsinterventionen mit einer weiteren AND-Verknüpfung (für das Teilanwendungsgebiet AI mit dem Begriff: „calcium acetate“; für das Teilanwendungsgebiet AII mit dem Begriff: „sevelamer“) verbunden. Der pU führt in Abschnitt 4.3.1.1.3 aus, dass 2 relevante Einträge für das Teilanwendungsgebiet AII aus ClinicalTrials.gov mit der Suche nach dem Begriff „sevelamer“ nicht identifiziert werden konnten (nur über ICTRP Search Portal). Dies ist ein zusätzlicher Hinweis darauf, dass die Suche nicht sensitiv genug ist.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in Studienregistern haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich unvollständig ist.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClincialTrials.gov sowie auf dem ICTRP Search Portal durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Colestilan identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Teilanwendungsgebiet AI:

Der pU schließt in seine Bewertung 2 Studien ein, die jeweils aus einer Ursprungs- und einer Extensionsstudie bestehen und die er als jeweils kombinierte Studien betrachtet:

- Ursprungsstudie MCI-196-A01 mit der Extensionsstudie MCI-196-A02
- Ursprungsstudie MCI-196-A03 mit der Extensionsstudie MCI-196-A04

Wegen der nicht zulassungskonformen Dosierung von Colestilan zu Beginn der Studienbehandlung und der Überdosierung von Calciumacetat werden die Studien ausgeschlossen (detaillierte Beschreibung siehe Abschnitt 2.3.1).

Teilanwendungsgebiet AII

Der pU schließt in seine Bewertung die RCT MCI-196-E07 mit der Extensionsstudie MCI-196-E10 ein.

Im Anschluss an die 12-wöchige Ursprungsstudie MCI-196-E07 konnten die Patienten an der Extensionsstudie MCI-196-E10 teilnehmen. Die Patienten des Sevelamerarms wurden dann direkt im Sevelamerarm der Extensionsstudie MCI-196-E10 weiterbehandelt. Die Patienten des Colestilanarms wurden erneut randomisiert und zwar zu Colestilan oder Placebo. Diese Absetzungsphase dauerte 4 Wochen. Anschließend wurden diese Patienten im Colestilanarm der Extensionsstudie MCI-196-E10 weiterbehandelt. Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Serumphosphatspiegels in der placebokontrollierten Phase.

In die 40-wöchige Extensionsstudie MCI-196-E10 konnten außerdem Patienten aus den Studien MCI-196-E08 und MCI-196-E09 eingeschlossen werden. Bei der Studie MCI-196-E08 handelt es sich um eine placebokontrollierte Colestilan-Studie. Patienten beider Studienarme konnten die Behandlung im Colestilanarm der Studie MCI-196-E10 fortsetzen. Die ebenfalls placebokontrollierte Studie MCI-196-E09 wurde allerdings nach Aufnahme von 2 Patienten abgebrochen. In der Extensionsstudie MCI-196-E10 wurden somit die Patienten aus den Studien MCI-196-E08 und MCI-196-E09 sowie aus dem Colestilanarm der Studie MCI-196-E07 in einem Colestilanarm zusammengefasst.

Der pU liefert auch Auswertungen der Extensionsstudie MCI-196-E10 nur für die Gruppe der Patienten aus der Studie MCI-196-E07 und hierzu wiederum Auswertungen zu Patienten mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder. Die Ergebnisse dieser Auswertungen können jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Auswertungen von Baseline der Extensionsstudie zu deren Studienende stellen keine adäquate Auswertung dar. So kann aufgrund der fehlenden Randomisierung zu Studienbeginn der Extensionsstudie nicht von einer Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ausgegangen werden. Darüber hinaus führt der alleinige Einschluss solcher Patienten in die Extensionsstudie, die die Ursprungsstudie MCI-196-E07 abgeschlossen hatten, möglicherweise dazu, dass die Ergebnisse für eine andere Population vorliegen als für die zunächst in die Ursprungsstudie randomisiert wurde. Die adäquate Population für Auswertungen von Baseline der Studie MCI-196-E07 bis Studienende der Extensionsstudie MCI-196-E10 wäre zudem die randomisierte Population zu Studienbeginn von MCI-196-E07. Diese Patienten sollten am Ende der Extensionsstudie im Sinne einer adäquaten intention to treat (ITT) Strategie in die Auswertung eingehen. In der Extensionsstudie MCI-196-E10 wurden aber nur 200 (59,5 %) der 336 in der Studie MCI-196-E07 randomisierten Patienten der gesamten Studienpopulation berücksichtigt. Bezogen auf die Zielpopulation wurden in der Studie MCI-196-E10 nur 45 (55,6 %) Patienten der 81 Patienten der Studie MCI-196-E07 analysiert.

Ergebnisse mit derart großen Anteilen von Patienten, die nicht in der Analyse berücksichtigt werden, können ohnehin als nicht mehr aussagekräftig betrachtet werden.

Der pU präsentiert im Rahmen der Subgruppenanalysen in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.2) Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie MCI-196-E07 mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder. Diese stellt für ihn die relevante Zielpopulation dar (siehe Abschnitt 2.7.1). Charakterisiert waren die Patienten mit Hypercalcämie (Serumcalciumspiegel $\geq 2,54$ mmol/l) und einer Überschreitung des Ca x P Ionenproduktes von 4,5 mmol/l.

Die Charakterisierung der Patienten mit Hypercalcämie ist nachvollziehbar. Allerdings wären gemäß der Festlegung des G-BA aber im Teilanwendungsgebiet AII Patienten mit einer Kontraindikation für calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination)

zu betrachten (siehe Abschnitt 2.7.1). Inwiefern die Patienten der Zielpopulation des pU auch eine Kontraindikation für aluminiumhaltige Phosphatbinder aufwiesen ist jedoch unklar, insbesondere auch weil eine derartige Kontraindikation nicht explizit ein Einschlusskriterium der Studie MCI-196-E07 war. Für calciumhaltige und aluminiumhaltige Phosphatbinder liegen unterschiedliche Kontraindikationen vor. Übereinstimmende Kontraindikationen (Hypophosphatämie, Obstipation, Dickdarmenterosen [9,27,28]) waren Ausschlussgründe in der vom pU eingeschlossenen Studie. Darüber hinaus besteht neben Überempfindlichkeiten gegenüber dem jeweiligen Wirkstoff und den für calciumhaltige Phosphatbinder vom pU dargestellten Kontraindikationen, für aluminiumhaltige Phosphatbinder die Kontraindikation Aluminiumintoxikation [27,28]. Die vom pU angeführte Kontraindikation der Dauertherapie bildet sich in den Fachinformationen für aluminiumhaltige Phosphatbinder nicht ab (siehe Abschnitt 2.7.1).

Es besteht die Möglichkeit, dass die Zielpopulation des pU auch Patienten ohne Kontraindikation für aluminiumhaltige Phosphatbinder umfasst, die daher eine Indikation für einen solchen Phosphatbinder aufweisen und nicht im Teilanwendungsgebiet AII zu betrachten wären. Möglicherweise wäre die vom G-BA definierte Teilpopulation kleiner als die vom pU definierte Population. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die vom pU definierte Subgruppe der Studie MCI-196-E07 jedoch als ausreichende Annäherung an die eigentliche Zielpopulation akzeptiert und für die Bewertung herangezogen.

Aufgrund der geringen Fallzahl in der Zielpopulation und der daraus resultierenden geringeren Präzision der Effektschätzung wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung für alle Endpunkte zusätzlich zu den Ergebnissen der Zielpopulation auch die Ergebnisse der Studienpopulation der Studie MCI-196-E07 dargestellt. Ergaben sich bei Betrachtung von Studienpopulation und Zielpopulation keine Anzeichen für deutliche Effektunterschiede, wurde überprüft, ob die Ergebnisse der Studienpopulation für die Ableitung von Aussagen zum Vorliegen eines Zusatznutzens berücksichtigt werden können. Diese Überprüfung erfolgte zum einen auf Basis des p-Werts für den Interaktionstest zwischen Kontraindikation und Behandlung und zum anderen auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer. Zeigte der Interaktionstest kein statistisch signifikantes Ergebnis und unterschieden sich die Ergebnisse der Zielpopulation nicht wesentlich von denen der Studienpopulation, war es möglich, die Ergebnisse der Studienpopulation auf die Zielpopulation zu übertragen. Eine Quantifizierung der Effekte auf dieser Basis ist nicht möglich. Dies wäre nur auf Basis von statistisch signifikanten Ergebnissen in der Zielpopulation möglich.

Zusammenfassend ergibt sich für den Studienpool folgendes Vorgehen:

- Für das Teilanwendungsgebiet AI werden die vom pU eingeschlossenen Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen und nachfolgend nicht weiter kommentiert.
- Für das Teilanwendungsgebiet AII wird für die Nutzenbewertung die Studie MCI-196-E07 herangezogen (ohne Extensionsstudie MCI-196-E10).

- Die vom pU betrachtete Zielpopulation für das Teilanwendungsgebiet AII wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei wird in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen adressiert, dass die Zielpopulation des pU möglicherweise nicht der vom G-BA definierten Population entspricht, sondern Patienten umfassen könnte, die eine Indikation für das Teilanwendungsgebiet AI aufweisen.
- Studienergebnisse für die Zielpopulation des pU im Teilanwendungsgebiet AII werden ggf. unter Betrachtung der Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation interpretiert.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Design der Studie MCI-196-E07 sind nachvollziehbar. Eine ausführliche Beschreibung der möglichen Begleitbehandlungen fehlt allerdings in Modul 4.

Bei der Beschreibung der Studienpopulation werden ausschließlich die Basisdaten der Studienpopulation beschrieben, Angaben zur Zielpopulation werden nicht gemacht. So fehlen Informationen über Alter und Geschlecht der Zielpopulation. Diese Informationen wären aber für die Interpretation der Ergebnisse wichtig gewesen, um zu wissen, ob sich die Zielpopulation von der Studienpopulation unterscheidet und für welche Patienten die Ergebnisse gelten.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Da die vom pU betrachteten Endpunkte Serumphosphatspiegel und Serumcalciumspiegel für die Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt werden (siehe Abschnitt 2.4), erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben und für die Endpunkte Gesamtmortalität, symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen und gastrointestinale Störungen liegen keine Daten für die Zielpopulation vor, weshalb auch für diese Endpunkte eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfällt. Gleiches gilt für die Gesamtrate der UEs, da diese als nicht interpretierbar angesehen wird und lediglich deskriptiv dargestellt wird.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für UEs, Therapieabbruch wegen UEs und SUEs als niedrig. Er räumt allerdings an anderer Stelle (Abschnitt 4.4.2, Modul 4, Dossier) selbst

eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse für Therapieabbruch wegen UE ein. Er begründet dies mit einer möglicherweise niedrigeren Abbruchrate wegen UE unter Sevelamerhydrochlorid aufgrund der bereits stattgefundenen Vorbehandlung mit diesem Wirkstoff.

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse wird der Einschätzung des Verzerrungspotenzials durch den pU als niedrig nicht gefolgt. In offenen Studien werden Ergebnisse zu subjektiven Endpunkten grundsätzlich als potentiell hoch verzerrt angesehen.

Für die Endpunkte kardiovaskuläre Ereignisse und symptomatische Hypercalcämie bewertet der pU das Verzerrungspotenzial aufgrund einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung als hoch, da es sich bei diesen Endpunkten nicht um in der Studie a priori geplante, sondern durch den G-BA nachträglich geforderte Endpunkte handelt. Dieser Bewertung kann gefolgt werden, nicht jedoch der Begründung. Die Ergebnisse für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse werden als hoch verzerrt eingestuft, da die Einschätzung des pU, die Endpunkte seien „unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren“, nicht geteilt wird. Die Ergebnisse für den Endpunkt symptomatische Hypercalcämie werden aufgrund der Unsicherheit in der Operationalisierung als preferred term (PT) als hoch verzerrt eingestuft.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurden zusätzlich die Endpunkte hypercalcämische Krise und Stoffwechselazidose für die Bewertung herangezogen. Für diese Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial nachträglich bewertet und aufgrund der Unsicherheit in der Operationalisierung als PT als hoch eingestuft.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Endpunkte für die Nutzenbewertung

Nutzenendpunkte

Nachfolgend wird beschrieben welche Endpunkte bzw. welche Operationalisierungen in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

- Mortalität
 - Gesamtmortalität: eingeschlossen
 - Veränderung des Serumphosphat- und Serumcalciumspiegels als Surrogate für Mortalität: nicht eingeschlossen, die Ergebnisse werden jedoch ergänzend dargestellt
 - Responder - Anteil der Probanden, die einen Serumphosphatwert $\leq 1,78$ mmol/l erreichen: nicht eingeschlossen

Dem pU wird in der Einschätzung, Serumphosphat- und Serumcalciumspiegel seien validierte Surrogate für den patientenrelevanten Endpunkt Mortalität, nicht gefolgt (siehe Abschnitt

2.7.2.9.4). Diese Endpunkte werden ausschließlich ergänzend und nicht als Surrogat für Mortalität dargestellt.

▪ Morbidität

▫ Kardiovaskuläre Ereignisse: eingeschlossen

Die Erhebung des Komplexes kardiovaskuläre Ereignisse wird über die SOCs Herzerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und Gefäßerkrankungen abgebildet. Dies ist nachvollziehbar.

▫ Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen: eingeschlossen

Die vom pU gewählte Operationalisierung über MedDRA PT lässt offen, ob es sich bei den präsentierten Ergebnissen um symptomatische oder asymptomatische vertebrale bzw. non-vertebrale Frakturen handelte.

▫ Symptomatische Hypercalcämie: eingeschlossen

Der Endpunkt ist in Modul 4 als jedes Ereignis, das durch den MedDRA PT Hypercalcämie erfasst wird, operationalisiert. Der pU definiert in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 den Endpunkt als ein Überschreiten des Serumcalciumwerts von 2,54 mmol/l mit charakteristischer Symptomatik, ohne auf letztere weiter einzugehen. In der Studie sei die Hypercalcämie mit dem PT Hypercalcämie erfasst worden. Der pU selbst merkt an, dass durch den PT alleine keine Aussage über die mit Hypercalcämie einhergehende Symptomatik möglich ist. Da jedoch nur wenige Ereignisse mit dem PT Hypercalcämie auftraten, misst der pU diesem Problem keine Bedeutung zu. Er gibt an, die Ergebnisse zwar darzustellen, aber nicht für die Aussage zum Zusatznutzen heranzuziehen.

Der Aussage des pU, über den PT alleine keine Aussage zur symptomatischen Hypercalcämie treffen zu können, wird sich angeschlossen.

▫ Hypercalcämische Krise: eingeschlossen

Der pU gibt in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.4 keine Operationalisierung für den Endpunkt hypercalcämische Krise. In Abschnitt 4.2.5.2 definiert er die hypercalcämische Krise als ein Überschreiten des Serumcalciumwerts von 2,54 mmol/l verbunden mit charakteristischer Symptomatik. Er geht davon aus, dass die Operationalisierung des Endpunkts „symptomatische Hypercalcämie“ über den PT Hypercalcämie den Endpunkt „hypercalcämische Krise“ mit umfasst. Im Weiteren führt er dieselbe Argumentation an, wie oben für den Endpunkt symptomatische Hypercalcämie beschrieben.

Die Aussage des pU, dass die hypercalcämische Krise bereits durch den PT Hypercalcämie erfasst wird, ist nachvollziehbar. Diese Operationalisierung erscheint daher nicht adäquat, weil die hypercalcämische Krise nicht gesondert dargestellt wird.

Für die Nutzenbewertung werden für die „hypercalcämische Krise“ die SUE einer Hypercalcämie herangezogen.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: eingeschlossen

Den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nennt der pU lediglich in Abschnitt 4.2.5.2 in Modul 4 des Dossiers. Mit der Begründung, dass dieser Endpunkt in den von ihm eingeschlossenen Studien nicht präsentiert wird, führt er ihn nachfolgend nicht weiter auf.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein patientenrelevanter Endpunkt ist, sollte aus der Ergebnisdarstellung transparent hervorgehen, dass hierzu keine Ergebnisse vorliegen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: eingeschlossen
- SUEs: eingeschlossen
- Therapieabbrüche wegen UEs: eingeschlossen

Zusätzliche in die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte

Zusätzlich zu den in Modul 4 im Dossier dargestellten Endpunkten wurden die nachfolgend dargestellten patientenrelevanten Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Nebenwirkungen

Folgende relevante Endpunkte wurden den Fachinformationen von Colestilan, Calciumacetat und Sevelamerhydrochlorid entnommen (Warnhinweise bzw. besonders hervorgehobene Risiken der genannten Substanzen):

- Gastrointestinale Störungen (SUE): eingeschlossen (Fachinformation Colestilan [3], Calciumactat [9], Sevelamerhydrochlorid [31])
- Stoffwechsellazidose (SUE): eingeschlossen (Fachinformation Sevelamerhydrochlorid [31])

Kommentare zu Ergebnissen

Die für diese Dossierbewertung relevanten Analysen der Zielpopulation präsentiert der pU in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen unter dem Merkmal „Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder“.

Zu den Endpunkten Gesamtmortalität, symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen und symptomatische Hypercalcämie liefert der pU lediglich Analysen für die gesamte Studienpopulation, aber nicht für die Zielpopulation. Für die hypercalcämische Krise werden auch für die gesamte Studienpopulation keine Ergebnisse präsentiert. Eine Begründung hierfür fehlt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU präsentiert Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter und Geschlecht für die Studienpopulation, aber nicht für die Zielpopulation. Aus der Analyse der Studienpopulation für den Effektmodifikator Geschlecht zeigen sich Interaktionen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass solche Interaktionen auch in der Zielpopulation vorliegen. Es ist daher nicht nachvollziehbar, dass der pU diese nicht in seinem Dossier darstellt.

Da der pU eine andere Zielpopulation als der G-BA definiert, liegen auch für die vom G-BA definierte Zielpopulation keine Subgruppenanalysen vor.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Zusammenfassend ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Folgende Endpunkte werden in der Dossierbewertung herangezogen:
 - Gesamtmortalität
 - Kardiovaskuläre Ereignisse
 - Symptomatische vertebrale und non-vertebrale Frakturen
 - Symptomatische Hypercalcämie
 - Hypercalcämische Krise
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - SUEs
 - Therapieabbruch wegen UEs
 - Gastrointestinale Störungen (SUE)
 - Stoffwechselazidose (SUE)
- Die Endpunkte Veränderung im Serumphosphat Spiegel und Veränderung im Serumcalcium Spiegel werden ergänzend dargestellt.
- Aufgrund der fehlenden Subgruppenanalysen für die Zielpopulation sind keine Aussagen zu Subgruppen möglich.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Colestilan herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Colestilan herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Colestilan herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [32].

Für die Studie MCI-196-E07 im Teilanwendungsgebiet AII schätzt der pU das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und Endpunktebene als niedrig ein und geht von einer guten Studienqualität aus mit dem höchsten möglichen Evidenzgrad. Die Endpunkte der Studien schätzt der pU als patientenrelevant ein. Er nennt hier lediglich die Endpunkte, für die er Daten zur gesamten Studienpopulation liefert.

Er definiert keine möglichen Kategorien für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Da nur eine RCT in die Dossierbewertung einging, kann gemäß den Methoden des Instituts [32] maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Unsicherheiten auf Endpunktebene werden jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt und können zu Einschränkungen der Aussagekraft der Nachweise führen.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Bezüglich Teilanwendungsgebiet AI führt der pU an verschiedenen Stellen in Modul 4 (Abschnitt 3.1.2, 4.2.1, 4.4.2 und 4.4.3) aus, dass durch den Beschluss des G-BA die nicht verschreibungspflichtigen Phosphatbinder in die Anlage I der Arzneimittelrichtlinie [33] zu übernehmen, diese als Therapiestandard zur Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung gelten. In solchen Fällen kann die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Medikaments unwirtschaftlich sein. Der pU zieht daraus den Schluss, dass Colestilan in Teilanwendungsgebiet AI als nicht ordnungsfähig zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) anzusehen sei. Daher könne im Rahmen des Dossiers kein Zusatznutzen von Colestilan im Vergleich zu Calciumacetat im Teilanwendungsgebiet AI beansprucht werden. Als Konsequenz stellt er die Ergebnisse zwar da, leitet aber keine Aussage zum Zusatznutzen ab.

Dem ist entgegenzuhalten, dass Colestilan zur Behandlung der CKD 5D zugelassen ist, daher ist es auch ordnungsfähig. Die Bewertung des Zusatznutzens von Colestilan im Vergleich zu calcium- oder aluminiumhaltigen Phosphatbindern im Teilanwendungsgebiet AI wäre möglich gewesen, wenn der pU geeignete Studien vorgelegt hätte. Da solche Studien fehlen gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Colestilan für dieses Teilanwendungsgebiet.

Im Teilanwendungsgebiet AII kommt der pU aufgrund seiner Analysen zu dem Schluss, für die Population mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder sei ein Zusatznutzen von Colestilan gegenüber Sevelamerhydrochlorid nicht belegbar. Er führt weiter aus, dass Colestilan und Sevelamerhydrochlorid vergleichbar seien. Er beschreibt zwar, dass unter Colestilan aufgrund von UEs mehr Patienten die Therapie abgebrochen haben, als unter Sevelamer. Dies führt er aber auf Verzerrungen zurück und darauf, dass Patienten zuvor schon Sevelamer erhalten hatten und daher bereits vor Studienbeginn Unverträglichkeiten gezeigt hätten.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen im Teilanwendungsgebiet AII wird nicht geteilt. Die detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Colestilan ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Colestilan eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Colestilan herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Der pU zieht in seinem Dossier die Veränderungen der Serumphosphat- und Serumcalciumspiegel als Surrogate für den Endpunkt Mortalität zum Nachweis des Zusatznutzens von Colestilan heran.

Er erklärt selbst, dass keine formalen Validierungsstudien zu den Endpunkten Serumphosphat- und Serumcalciumspiegel als Surrogatendpunkte für Mortalität existieren. Die vom pU vorgelegten Studien [34-42] und eine systematische Übersichtsarbeit [43] berichten dagegen lediglich Korrelationen zwischen dem potenziellen Surrogat und dem patientenrelevanten Endpunkt.

Außerdem beruft sich der pU darauf, dass die Zulassungsbehörden die Veränderung des Serumphosphatspiegels als klinisch relevanten Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit von Phosphatbindern anerkennen [44]. Dies ist nicht mit der Einschätzung von Patientenrelevanz oder validen Surrogateigenschaften des Serumphosphatspiegels bei der Bewertung des Zusatznutzens gleichzusetzen.

Auch liefert die vom pU zitierte Richtlinie des G-BA [45] zur Qualitätssicherung in der Dialyse keine Evidenz zur Validierung der Surrogatendpunkte.

Damit ein Endpunkt als Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine adäquate Validierung erforderlich. Für die Validierung ist eine Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das potenzielle Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, in der Zielpopulation zu zeigen [46]. Derartige Validierungsstudien wurden vom pU nicht vorgelegt.

Demnach liegt keine Evidenz vor, die die Validität von Serumphosphat- und Serumcalciumspiegel als Surrogatendpunkte für Mortalität belegen würde.

Der Einschätzung des pU, die Endpunkte Serumphosphat- und Serumcalciumspiegel als Surrogatparameter für Mortalität in der Zielpopulation betrachten zu können, wird daher nicht gefolgt.

Die Endpunkte Veränderung des Serumphosphat- und Serumcalciumspiegel werden nicht als Surrogatendpunkte für Mortalität in der Nutzenbewertung herangezogen. Sie werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Colestilan wird angewendet zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen [3].

Aufgrund des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt der pU die Zielpopulation in 2 Teilanwendungsgebiete: (AI) Patienten ohne Kontraindikationen und (AII) Patienten mit einer Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder. Bei der Unterteilung liegt jedoch eine Ungenauigkeit vor, da der G-BA bei (AII) Patienten mit einer Kontraindikation für calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) vorsieht (siehe Abschnitt 2.2 und 2.7.1).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass Colestilan deutlich weniger Einschränkungen in der Anwendung aufweist als zurzeit erhältliche Phosphatbinder.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Der pU stellt die Anzahl der Patienten durchweg in Spannen dar. Ausgangspunkt ist die Prävalenz der chronischen Dialysepatienten. Hierfür stammten die Angaben zur Berechnung der Obergrenze aus dem Morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich [47] und zur Berechnung der Untergrenze aus Berichten des Projekts zur Förderung der Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie, QuaSi Niere gGmbH. [48].

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz wie auch Prävalenz zukünftig in Deutschland steigen werden. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU bereinigt die von ihm ermittelte Spanne der chronischen Dialysepatienten um den Anteil der nicht GKV-Versicherten. Im nächsten Schritt wird der Anteil der an Hyperphosphatämie leidenden Patienten ermittelt. Hierbei wird auf Grundlage der DOPPS Studie davon ausgegangen, dass 79,4 % der Patienten in Deutschland eine Phosphatbindetherapie erhalten und somit zur Zielpopulation gehören [49]. Laut pU ergibt sich somit eine Obergrenze von 56 927 Patienten in der Zielpopulation.

Zur Bestimmung der Größe der Teilanwendungsgebiete geht der pU davon aus, dass für mindesten 40 % und höchstens 100 % der Patienten eine Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder vorliegt. Daraus ergibt sich für Teilanwendungsgebiet AI (ohne Kontraindikation) eine Spanne von 0 bis 37 355 Patienten und für Teilanwendungsgebiet AII (mit Kontraindikation) eine Spanne von 17 786 bis 56 927 Patienten.

Bewertung des Instituts

Die Spanne der Patienten mit chronischer Dialyse sowie der Anteil der Patienten mit Hyperphosphatämie sind in ihrer Herleitung und Größenordnung plausibel. Bei der Unterteilung des Anwendungsgebiets geht der pU allerdings nur von einer Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder aus. Für diese Annahme ist die vom pU angegebene Untergrenze für Teilanwendungsgebiet AII plausibel. Jedoch entspricht diese Definition des Teilanwendungsgebietes AII nicht den Vorgaben des G-BA, welches von einer Kontraindikation für calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) ausgeht. Für eine so definierte Patientengruppe ist von einer niedrigeren Untergrenze auszugehen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU beansprucht lediglich Zusatznutzen für das Teilanwendungsgebiet AII.

Diese Dossierbewertung ergibt für erwachsene Patienten mit CKD 5D, mit Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder (Teilanwendungsgebiet AII) einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Colestilan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sevelamerhydrochlorid (siehe Abschnitt 2.5).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Im Teilanwendungsgebiet AI vergleicht der pU Colestilan mit Calciumacetat und im Teilanwendungsgebiet AII mit Sevelamerhydrochlorid. Für Calciumacetat, für das es mehrere Anbieter gibt, wählt der pU Calcet als wirtschaftlichsten Vertreter aus. Auf Grundlage der Fach- und Gebrauchsinformation für Colestilan [3], Calciumacetat [9] und Sevelamerhydrochlorid geht [31] geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

Das Vorgehen des pU ist plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Für Colestilan wurde noch keine amtliche Defined Daily Dose (DDD) festgelegt. Als Verbrauch wurde gemäß der Fach- und Gebrauchsinformation eine tägliche Dosis von 7,5 g

angenommen. Bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien gibt der pU die jeweiligen, festgelegten DDDs an. Jedoch versäumt der pU die durch die Fach- und Gebrauchsinformationen vorgesehenen Verbräuche in DDDs auszudrücken.

Somit ergibt sich ein Unterschied in eigenen Berechnungen daher, dass in den Fach- und Gebrauchsinformationen der jeweiligen Arzneimittel ein minimaler und maximaler Verbrauch angegeben wird. So ergibt sich beispielsweise für Colestilan eine empfohlene Anfangsdosis von 6 bis 9 g pro Tag, diese kann bei Bedarf auf bis zu 15 g erhöht werden. Ähnliches gilt für die zweckmäßigen Vergleichstherapien: Calciumacetat (Calcet® als Vertreter) 2,375 bis 6,5 g Tagesdosis und Sevelamerhydrochlorid 2,4 bis 4,8 g pro Tag mit maximaler Tagesdosis von 12 g.

3.2.3 Kosten

Die Kosten für Colestilan werden korrekt angegeben, obwohl Colestilan zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht in der Lauer-Taxe verzeichnet war. Des Weiteren werden die Kosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechend der Lauer-Taxe am 01.03.2013 korrekt angegeben.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt keine zusätzlichen Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Colestilan werden vom pU mit 3020,38 € beziffert. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilanwendungsgebiet AI (Calciumacetat) wird mit 276,63 € angegeben und Teilanwendungsgebiet AII (Sevelamerhydrochlorid) mit 4117,20 €. Des Weiteren berechnet der pU die Jahrestherapiekosten mit den DDDs, während eine Berechnung auf Basis der durch die Fach- und Gebrauchsinformationen vorgesehenen Verbräuche angezeigt ist.

Aufgrund der Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosierungen der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich aus Sicht des Instituts jedoch deutlich größere Spannen bei den Jahrestherapiekosten. Für Colestilan ca. 2400 bis 6050 € für Calciumacetat ca. 110 bis 320 € und für Sevelamerhydrochlorid ca. 1200 bis 6200 €.

3.2.6 Versorgungsanteile

Die Versorgungsanteile werden ausführlich dargestellt. Diese Angaben können jedoch aufgrund von fehlenden Vergleichsdaten nicht beurteilt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Bei den Angaben zum Teilanwendungsgebiet AII geht der pU lediglich von einer Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder aus und nicht, wie vom G-BA vorgesehen, calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbindern (auch in Kombination). Bei den

Jahrestherapiekosten berücksichtigt der pU lediglich Durchschnittsverbräuche und stellt keine Spannen dar, welche den minimalen und maximalen Verbrauch entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation berücksichtigen. Daher kommt das Institut zu abweichenden Ergebnissen bei den Jahrestherapiekosten.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2, und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers werden Angaben zum Wirkmechanismus von Colestilan und zu anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, gemacht. Die Beschreibung ist an dieser Stelle ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus international erscheinen umfassend.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

Allerdings erwähnt der pU in Modul 3, Abschnitt 3.4.2 den Anhang IV des EPAR von Colestilan. Dieser Anhang existiert nicht.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Colestilan 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 [3].

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Colestilan werden getrennt nach den Teilanwendungsgebieten, die sich aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben, dargestellt.

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Colestilan: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten (Teilanwendungsgebiet AI).	Calciumacetat	Zusatznutzen nicht belegt
Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten und bei denen calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hypercalcämie) (Teilanwendungsgebiet AII) ^a	Sevelamer hydrochlorid	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a: Die Ergebnisse der Zielpopulation des pU im Anwendungsgebiet AII beziehen sich auf Patienten mit einer Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder. Diese Population kann daher auch Patienten ohne Kontraindikation für aluminiumhaltige Phosphatbinder umfassen, die deshalb eine Indikation für einen aluminiumhaltigen Phosphatbinder aufweisen und nicht im Teilanwendungsgebiet AII zu betrachten wären.		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Spanne der Patienten mit chronischer Dialyse sowie der Anteil der Patienten mit Hyperphosphatämie sind in ihrer Herleitung und Größenordnung plausibel. Bei der Unterteilung des Teilanwendungsgebiets AII berücksichtigt der pU allerdings nur die Kontraindikation für calciumhaltige Phosphatbinder. Hierfür ist die von ihm angegebene Untergrenze zwar plausibel, jedoch entspricht diese Definition des Teilanwendungsgebietes AII nicht den Vorgaben des G-BA, welcher von einer Kontraindikation für calcium- und aluminiumhaltigen Phosphatbinder ausgeht. Für die so definierte Patientengruppe ist von einer niedrigeren Untergrenze auszugehen.

Tabelle 18: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Colestilan	Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten	44 464-56 927	Die Spanne ist in ihrer Größenordnung plausibel.
	davon ohne Kontraindikation (Teilanwendungsgebiet AI)	0-37 355	Der pU geht bei der Unterteilung von lediglich eine Kontraindikation aus; hierfür sind die Spannen plausibel. Geht man allerdings, wie vom G-BA vorgesehen, von 2 gleichzeitig vorliegenden Kontraindikationen aus, dann ist AI eine Unterschätzung und AII eine Überschätzung.
	kontraindiziert für calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder (auch in Kombination) (Teilanwendungsgebiet AII)	17 786-56 927	
a: Angaben des pU			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Aufgrund der Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosierungen der Fach- und Gebrauchsinformationen ergeben sich aus Sicht des Instituts jedoch deutlich größere Spannen bei den Jahrestherapiekosten. Der pU hat sich in seinen Berechnungen lediglich auf Durchschnittswerte bezogen.

Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Colestilan	Behandlung der Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder Peritonealdialyse erhalten	3020,38 ^a	Die eigenen Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten von ca. 2400 bis 6050 €
Calciumacetat (Calcet® als Vertreter)	s. o. (jedoch ohne Kontraindikation)	276,63 ^a	Die eigenen Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten von ca. 110 bis 320 €
Sevelamerhydrochlorid	s. o. (jedoch mit Kontraindikation für calcium- und aluminiumhaltige Phosphatbinder)	4117,20 ^a	Die eigenen Berechnungen ergeben Jahrestherapiekosten von ca. 1200 bis 6200 €
a: Angaben des pU			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

„Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung von Colestilan (BindRen) ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und Wechselwirkungen gemäß Fachinformation.“

Aus der Fachinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personal. Weiterhin ergeben sich keine besonderen Anforderungen im Hinblick auf Notfallmaßnahmen.“

In Anhang IV des European Public Assessment Report (EPAR) werden keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Colestilan, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, beschrieben.“

Aus der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans und der im EPAR veröffentlichten Angaben ergeben sich Maßnahmen zur Risikominimierung für die folgenden Risiken:

- Wichtige identifizierte Risiken: Obstipation, Darmobstruktion und Ileus, Arzneimittelwechselwirkungen, gastrointestinale Blutung*
- Wichtige mögliche Risiken: Darmperforation, hämorrhagische Diathesen, Leberfunktionsstörungen, Off-Label-Verwendung, Schwierigkeiten beim Schlucken der Tabletten, Divertikulitis, Veränderungen des Serumchlorid- und Serumbikarbonat-spiegels*
- Wichtige fehlende Angaben: Verwendung bei schwangeren und stillenden Frauen, Wirkung auf die Fertilität, Verwendung bei Kindern, Verwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Die hier genannten Risiken werden durch die üblichen Pharmakovigilanzmaßnahmen sowie durch Beschreibung der Risiken in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5 und 4.6 der Fachinformation adressiert. Als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahme zur Bestimmung der Wechselwirkung von Colestilan mit anderen Medikamenten ist nach Zulassung eine Wechselwirkungsstudie geplant. Ebenso ist eine pädiatrische Interventionsstudie zur Erhebung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bei Kindern und Jugendlichen geplant.

Von der Fachinformation oder dem EPAR abweichende weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Colestilan (BindRen) sind zurzeit nicht bekannt.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den oben genannten abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
3. Mitsubishi Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma Group. BindRen 1g Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2013 [Zugriff: 18.04.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Mitsubishi Pharma. 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: study MCI-196-A01; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
5. Mitsubishi Pharma. 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: study MCI-196-A03; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
6. Mitsubishi Pharma. 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: study MCI-196-A02; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
7. Mitsubishi Pharma. 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: study MCI-196-A04; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.
8. Medice. Calciumacetat-Nefro 500/700 mg: Fachinformation [online]. 09.2009 [Zugriff: 25.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Teva. Calcet 475 mg/950 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2013 [Zugriff: 25.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Mitsubishi Tanabe Pharma. 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): study MCI-196-E10; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

11. Martin Andres A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
13. National Kidney Foundation. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76(Suppl 113): S1-S130.
14. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Arzneiverordnungen: Empfehlungen zur rationalen Pharmakotherapie. Neu-Isenburg: Medizinische Medien Informations GmbH; 2009.
15. A.V.I. Arzneimittel-Verlags-GmbH. Arzneimittelkursbuch 2010/11; 17000 Arzneimittel: Nutzen und Kosten systematisch verglichen. Berlin: ATI Arzneimittelinformation; 2010.
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Sevelamer (Renagel) [online]. 24.06.2005 [Zugriff: 29.05.2013]. (Wirkstoff Aktuell; Band 2/2005). URL: <http://daris.kbv.de/daris/link.asp?ID=1003751584>.
17. Fricke U, Klaus W. Fakten und Bewertungen von 2005 bis 2007 zugelassenen Arzneimitteln. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2010. (Neue Arzneimittel; Band 18).
18. Breitenborn K. Neuer Wirkstoff für Dialysepatienten. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(49): A3359.
19. Ittel H. Phosphatbinder bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. *Arzneimitteltherapie* 2007; 25(8): 292-297.
20. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, Lee H, Klarenbach S, Shrive F et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(10): 2856-2866.
21. Tran K, Banks R. Sevelamer hydrochloride for the treatment of patients with chronic kidney disease: a review of the clinical effectiveness [online]. 08.09.2009 [Zugriff: 28.05.2013]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/L0120_Sevelamer_for_Chronic_Kidney_Sisease_final.pdf.
22. Schwabe U, Ziegler R. Osteoporosemittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Ed). *Arzneiverordnungs-Report 2012: aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer; 2012. S. 803-818.

23. Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, Mendelssohn DC, Tsuyuki RT. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(10): 3168-3174.
24. Zhang Q, Li M, Lu Y, Li H, Gu Y, Hao C et al. Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2010; 115(4): c259-c267.
25. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GFM. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD006023.
26. Brunner-Ziegler S, Fröschl B, Hiebinger C, Wimmer A, Zsifkovits J. Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse [online]. 2009 [Zugriff: 27.05.2013]. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 87). URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta236_bericht_de.pdf.
27. Teva. Antiphosphat 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 09.2010 [Zugriff: 16.10.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Medice. Phosphonorm 300 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 12.2011 [Zugriff: 04.04.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. KyraMed Biomol Naturprodukte. Calciumacetat 475 mg: Fachinformation [online]. 02.2009 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.kyramed.de/Nieren/Fachinformationen/475>.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fingolimod: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-23 [online]. 11.01.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 113). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-23_Fingolimod_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
31. Genzyme. Renagel 800 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2011 [Zugriff: 22.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) [online]. 21.03.2013 [Zugriff: 28.05.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-707/AM-RL_2013-03-21_B3.pdf.
34. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52(3): 519-530.

35. Kimata N, Albert JM, Akiba T, Yamazaki S, Kawaguchi T, Fukuhara S et al. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial Int* 2007; 11(3): 340-348.
36. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 70(4): 771-780.
37. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 16(2): 520-528.
38. Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(1): 68-77.
39. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(8): 2208-2218.
40. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(10): 2131-2138.
41. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4): 607-617.
42. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15(5): 458-482.
43. Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 24(5): 1506-1523.
44. Mitsubishi Pharma. Annex 5.14: scientific advice given by CHMP and/or by member state(s) [unveröffentlicht]. 2012.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Sicherung der Qualität von Dialyse-Behandlungen nach den §§ 136 und 136a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): (Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse). *Bundesanzeiger* 2006; 58(115a): 1990.

46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05 [online]. 31.01.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL:

https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf.

47. Bundesversicherungsamt. Grundlagenbescheid-Risikogruppenanteile vom Dezember 2011 [online]. 22.03.2012 [Zugriff: 27.05.2013]. URL:

http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_339/nn_1936018/DE/Risikostrukturausgleich/Info-Dateien_und_Auswertungen/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_IV_2011,templateId=raw,property=publicationFile.xls/Risikogruppenanteile_Grundlagenbescheid_IV_2011.xls.

48. Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland: Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland; 2006/2007. Berlin: QuaSi-Niere; 2008. URL: http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf.

49. Arbor Research Collaborative for Health. DOPPS 4 (2010): phosphate binder use, by country [online]. In: 2010 Annual Report of the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. 2010 [Zugriff: 27.05.2013]. URL:

http://www.dopps.org/annualreport/html/pb_any_c_mostrec2010.htm.

Anhang A– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schlieper, Georg	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen beinhalten zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?