

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)

Fresenius Medical Care Nephrologica
Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 11.12.2020

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 11 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 13 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 18 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 21 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 23 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 11 |
| Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 15 |
| Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 19 |
| Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 20 |
| Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 21 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 22 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ASK | Arzneistoffkatalog |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CKD | Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease) |
| EMA | European Medicines Agency |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HD | Hämodialyse |
| KI | Konfidenzintervall |
| KOF | Körperoberfläche |
| l | Liter |
| LS | Least squares |
| MBD | Mineral and bone disorder |
| mg | Milligramm |
| ml | Milliliter |
| OR | Odds Ratio |
| PB | Phosphatbinder |
| PD | Peritonealdialyse |
| RR | Relatives Risiko |
| sHPT | sekundärem Hyperparathyreoidismus |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| z. B. | Zum Beispiel |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH |
| Anschrift: | Else-Kröner-Straße 1 61352 Bad Homburg vor der Höhe |
| Ansprechpartner beim pharmazeutischen Unternehmen | Vifor Pharma Deutschland GmbH Dr. Thomas Hardt Head of Market Access Baierbrunner Str. 29 81379 München Thomas.hardt@viforpharma.com Mobil: 01522-8894911 Tel.: 089-324918600 Fax: 089-324918601 |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France |
| Anschrift: | 100–101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Défense 8 92042 Paris la Défense Cedex Frankreich |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|---|
| Wirkstoff: | Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch, auch als <i>Sucroferric Oxyhydroxide</i> bezeichnet |
| Handelsname: | Velphoro® |
| ATC-Code: | V03AE05 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 1457 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 10203017 10203000 |
| ICD-10-GM-Code | Gemäß Anwendungsgebiet zur Phosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD Stadium 4 - 5 oder dialysepflichtiger CKD: E83.3 Störungen des Phosphorstoffwechsels und der Phosphatase N18.4 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4 N18.5 Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5 |
| Alpha-ID | Gemäß Anwendungsgebiet zur Phosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit CKD Stadium 4 - 5 oder dialysepflichtiger CKD: I10335 - E83.38 Hyperphosphatämie I86871 - N18.4 Chronische Niereninsuffizienz, Stadium 4 I115954 - N18.4 - Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4 I12876 - N18.4 - Präterminale Niereninsuffizienz I111546 - N18.4 - Präterminales Nierenversagen I86866 - N18.5- Chronische Niereninsuffizienz, Stadium 5 I115950 - N18.5 - Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5 I87161 - N18.5 - Dialysepflichtige chronische |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|--|---|
| | <p>Niereninsuffizienz</p> <p>I19749 - N18.5 - Dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz</p> <p>I95918 - N18.5 - Nierenkrankheit im Endstadium</p> <p>I19748 - N18.5 - Terminale Niereninsuffizienz</p> <p>I95919 - N18.5 - Terminale Nierenkrankheit</p> <p>I75972 - N18.5 - Terminale renale Krankheit</p> <p>I20055 - N18.5 - Terminales chronisches Nierenversagen</p> <p>I111125 - N18.5 - Terminales Nierenversagen</p> |
|--|---|

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|--------------------------------------|--|
| Velphoro® wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt. | 16. November 2020 | A |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| <p>Velphoro® wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) eingesetzt, die sich einer Hämodialyse (HD) oder einer Peritonealdialyse (PD) unterziehen.</p> <p>Velphoro® sollte im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, dazu zählen die Zuführung von Kalzium-Präparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoge oder Kalziummimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.</p> | 26. August 2014 |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Zielpopulation: Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD | Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in einem Beratungsgespräch (26. November 2020, Vorgangsnummer 2020-B-298) durch den G-BA wie folgt festgelegt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sucroferric Oxyhydroxide:

- **eine Therapie nach Maßgabe des Arztes**

Im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes können folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden: Kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat. Eine angemessene Therapie der Grunderkrankung (chronische Nierenerkrankung) wird in beiden Studienarmen vorausgesetzt.

Der vom G-BA festgelegten zVT wird gefolgt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die festgelegte zVT wurde in der für die Nutzenbewertung vorgelegten Studie umgesetzt: Als Vergleichsintervention zu Sucroferric Oxyhydroxide wurde Kalziumacetat genutzt oder, wenn es der Studienarzt für notwendig hielt, andere vorher genutzte Phosphatbinder (z. B. Sevelamer oder andere kalziumhaltige Phosphatbinder). Es war dem Studienarzt freigestellt zu Beginn der Studie einen anderen Komparator (z. B. Sevelamercarbonat) als Kalziumacetat zu wählen, wenn dies nach seiner ärztlichen Maßgabe erforderlich war.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sucroferric Oxyhydroxide basiert auf einer multizentrischen, randomisierten, prospektiven, open-label, aktiv kontrollierten Phase III Studie (PA-CL-PED-01), die mit pädiatrischen CKD-Patienten mit Hyperphosphatämie durchgeführt wurde. Die Endpunkte der Studie werden den Nutzendimensionen Morbidität & Sicherheit zugeordnet.

Mortalität

Während der Studie trat bei keinem der eingeschlossenen Patienten ein Todesfall auf.

Morbidität

Die im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie PA-CL-PED-01 festgelegten Wirksamkeitsendpunkte zur Morbidität basieren auf klinisch bedeutsamen und etablierten Laborparametern (Serumphosphat Spiegel, Serumkalzium Spiegel), die mittels standardisierten Messmethoden erhoben wurden.

Ein zentrales Therapieziel von Sucroferric Oxyhydroxide ist die kontrollierte Reduktion und Normalisierung des Phosphat Spiegels. Im Behandlungsarm lag der Ausgangswert bei 2,08 mmol/l (Median=2,03; SD=0,548) und wurde durch Einnahme von Sucroferric Oxyhydroxide bis zum Ende der Erhaltungsphase auf 1,76 mmol/l (Median=1,65; SD=0,505) reduziert. Der Behandlungseffekt als Veränderung (LS mean) des Serumphosphat Spiegels war mit -0,284 mmol/l der mit Kalziumacetat-Gruppe numerisch überlegen (95% KI: -0,764; 0,195).

Das relative Risiko (RR), mindestens eine Episode einer anhaltenden Hyperkalzämie während der gesamten Zeitspanne der Studie zu erfahren, konnte durch Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat um 56,8% reduziert werden, allerdings nicht statistisch signifikant (RR 0,4318, 95% KI 0,1357; 1,3743 ; p = 0,2202). Das entsprechende Odds Ratio (OR) lag bei 0,3750 (95% KI: 0,0938; 1,4994 ; p = 0,1654).

Sicherheit

Die im Studienprotokoll der eingeschlossenen Studie PA-CL-PED-01 festgelegten Sicherheitsendpunkte basieren auf der Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE) und solchen UE, die zum Therapieabbruch führten.

Das RR eines mit der Behandlung einhergehenden UE während der Titrationsphase betrug für Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat 0,9301 (95% KI 0,6516; 1,3275; $p = 0,7901$). Für die gesamte Behandlungsdauer lag das entsprechende RR für Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat bei 1,0281 (95% KI 0,7606; 1,3898; $p = 1,0000$). Hier ergeben sich demnach keine Anzeichen für einen Behandlungsunterschied.

Das RR eines UE, das zum Abbruch der Studienmedikation während der Titrationsphase führte, betrug für Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat 0,5182 (95% KI 0,1971; 1,626 ; $p = 0,2893$). Für die gesamte Behandlungsdauer lag das entsprechende RR für Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat bei 0,5758 (95% KI 0,2949; 1,3292; $p = 0,2174$). Häufigste Gründe für einen Therapieabbruch waren Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Sucroferric Oxyhydroxide 4,5%; Kalziumacetat 21,1%). Hier ergibt sich demnach eine leichte numerische Überlegenheit für Sucroferric Oxyhydroxide.

Schwerwiegende mit der Behandlung einhergehenden UE wurden mit 27,3% der Patienten unter Sucroferric Oxyhydroxide insgesamt häufiger als unter der Vergleichstherapie mit 15,8% der Patienten beobachtet. Schwerwiegende Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wurden unter Sucroferric Oxyhydroxide weniger häufig als unter der Vergleichstherapie beobachtet: Bei 4,5% (Sucroferric Oxyhydroxide) bzw. bei 10,5% (Kalziumacetat) der behandelten Patienten trat dieses Ereignis während der Behandlung auf. Die geringen Fallzahlen lassen allerdings keinen eindeutigen Rückschluss zu.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Zielpopulation: Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 (definiert durch eine GFR <30 ml/min/1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD. | Ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zwar erreichte die randomisierte, kontrollierte Studie PA-CL-PED-01 aufgrund geänderter Studienanforderungen der Food and Drug Administration (FDA) und European Medicines Agency (EMA) nicht die für einen Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe vorgesehene Populationsgröße (statistische Power). Dennoch weist eine post-hoc durchgeführte Gegenüberstellung der beiden Therapiegruppen eine Nicht-Unterlegenheit von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat für patientenrelevante Endpunkte auf. Aufgrund dessen wird die quantitative Aussagesicherheit dieser Studie für die Beurteilung des Zusatznutzens zwar geschmälert, aber nicht grundsätzlich in Frage gestellt. Insofern ergibt sich bei den Unterschieden zwischen den Therapiearmen der Studie PA-CL-PED-01 für die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens eine mögliche Aussagesicherheit für einen „Anhaltspunkt“.

Bei den in der PA-CL-PED-01-Studie ausgewerteten Endpunkten zeigte sich in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den mit Sucroferric Oxyhydroxide und den mit Kalziumacetat behandelten Patienten. Dennoch lässt sich für einige bedeutsame

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und patientenrelevante Endpunkte eine numerische Überlegenheit von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Kalziumacetat feststellen, welche sich auch in diversen Subgruppen erkennen lässt. In folgenden Endpunkten lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableiten:

- Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Erhaltungsphase
- Patienten mit mindestens einer Episode von anhaltender Hyperkalzämie während der gesamten Zeitspanne der Studie
- Schwerwiegende Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (während der Titrationsphase und gesamter Studiendauer)

Ein Trend eines subgruppenbildenden Merkmals über einige Endpunkte hinweg lässt sich aus den Subgruppenanalysen ablesen.

- Betreffend des Alters zeigt sich eine Tendenz, dass das Ergebnis für eine Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Erhaltungsphase bei der Subpopulation der ≥ 12 bis < 18 -Jährigen zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide ausfällt.
- Für das Geschlecht zeigt sich eine Tendenz, dass das Ergebnis für eine Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Erhaltungsphase bei den weiblichen Patienten zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide ausfällt.
- Patienten unter Dialyse weisen eine Tendenz zu einem besseren Ergebnis betreffend Veränderung der Serumphosphatspiegel von den Ausgangswerten bis zum Ende der Erhaltungsphase für Sucroferric Oxyhydroxide auf.
- Betreffend des Alters zeigt sich eine Tendenz, dass unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, bei ≥ 6 bis < 18 -jährigen Patienten unter Sucroferric Oxyhydroxide über die gesamte Studiendauer weniger häufig auftreten.
- Demgegenüber tritt für diesen Endpunkt bei weiblichen Patienten unter Kalziumacetat der Abbruch der Studienmedikation während der Titrationsphase weniger häufig auf als unter Sucroferric Oxyhydroxide.
- Beim Endpunkt Patienten mit anhaltender Hyperkalzämie zeigt sich für die Altersgruppe der ≥ 12 bis < 18 -jährigen eine Tendenz zugunsten von Sucroferric Oxyhydroxide.

Zur Phosphatkontrolle ist für die pädiatrische Population ab 7 Jahren nur der Wirkstoff Sevelamercarbonat zugelassen. Für jüngere Kinder hingegen sind keine Phosphatbinder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zugelassen. Zur Phosphatkontrolle werden bei Kindern mit CKD daher aufgrund des ungedeckten therapeutischen Bedarfs häufig off-label kalziumhaltige Phosphatbinder und – für Kinder unter 7 Jahren ebenfalls nicht zugelassen – Sevelamer eingesetzt. Sucroferric Oxyhydroxide bietet diesen betroffenen Kindern mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD als erste zugelassene, wirksame und sichere Therapieoption bereits per se einen Zusatznutzen. Ein rein statistischer Vergleich zwischen den beiden Studienarmen ist jedoch aus den o. g. Gründen erschwert. Dennoch lässt sich für einige bedeutsame und patientenrelevante Endpunkte eine numerische Überlegenheit feststellen, welche sich auch in diversen Subgruppen erkennen lässt. Dazu zeigen zudem die Sensitivitätsanalysen, was die medizinische Rationale nahe legt: Sucroferric Oxyhydroxide verbessert die therapie- und patientenrelevanten Endpunkte Serumphosphat Spiegel, Hyperkalzämie und UE. Unter Berücksichtigung geringer Populationsgröße, verkürzter Studiendauer und Ungleichverteilung der Altersgruppen ergibt sich daher unter Einbeziehung von post-hoc-Analysen für Sucroferric Oxyhydroxide ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Sucroferric Oxyhydroxide deckt den therapeutischen Bedarf nach einem zugelassenen wirksamen und langfristig sicheren kalziumfreien Phosphatbinder für Kinder und Jugendliche mit CKD im Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD. In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Eine chronische Nierenerkrankung (CKD) ist progredient und resultiert endgültig in Nierenversagen. Im Verlauf des Krankheitskontinuums kommt es zu zunehmend schweren Beeinträchtigungen des durch die Niere kontrollierten Mineralstoff- und Hormonhaushalts. Aufgrund der komplexen Regulation und Wechselwirkung der verschiedenen Mineralstoffe und Hormone kann die unkontrollierte Erhöhung des Phosphatspiegels im Blut bis hin zur Hyperphosphatämie im späten Verlauf – direkt und indirekt – schwerwiegende und lebensbedrohliche Auswirkungen haben. Erhöhte Serumphosphatspiegel spielen eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der wichtigsten CKD-Komplikationen, wie z. B. der Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei CKD (CKD-Mineral and bone disorder, CKD-MBD) sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT), und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Komplikationen, die für die pädiatrische Bevölkerungsgruppe am relevantesten sind, betreffen Knochenerkrankungen, Wachstumsversagen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Maßnahmen zur Kontrolle und Einstellung des Phosphatspiegels bei Patienten mit CKD sind daher im Rahmen der Behandlung einer CKD erforderlich und in aktuellen Leitlinien empfohlen. Insbesondere bei Kindern wird dabei die medikamentöse Behandlung mit Phosphatbindern im Vergleich zu rein diätischen Maßnahmen noch früher im Verlauf der CKD empfohlen. Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) ist zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren im CKD-Stadium 4 - 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m²) oder mit dialysepflichtiger CKD indiziert.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kinder mit einer CKD leiden unter den weitreichenden und teilweise schwerwiegenden Folgen ihrer Erkrankung. Maßnahmen zur Kontrolle des Phosphatspiegels sind bei fast allen Kindern im CKD-Stadium 4 - 5 im Rahmen der Behandlung erforderlich und empfohlen. Es stehen allerdings kaum zugelassene und zweckmäßige Phosphatbinder (PB) zur Verfügung – für Kinder unter 6 Jahren ist kein PB spezifisch zugelassen.

Aluminiumhaltige PB sind für die Anwendung bei Kindern ab 3 Jahren zwar nicht spezifisch ausgeschlossen, für die notwendige Langzeittherapie aufgrund der Akkumulation von Aluminium jedoch nicht geeignet. Sevelamer ist als PB nur für Kinder über 6 Jahren zugelassen, allerdings liegen keine Langzeitdaten zur Einnahme über einen Zeitraum von über einem Jahr vor. Kalziumbasierte PB sind in Deutschland für die Behandlung von Kindern nicht zugelassen, werden jedoch häufig off-label eingesetzt. Sie führen allerdings durch teilweise Resorption des Kalziums zu einer Erhöhung des Kalziumspiegels und verstärken das Risiko anhaltender Hyperkalzämie und langfristiger kardiovaskulärer Komplikationen.

Mit der Indikationserweiterung von Sucroferric Oxyhydroxide steht für nahezu die gesamte pädiatrische CKD-Population erstmals ein zugelassener PB für die Langzeittherapie zur Verfügung. Sucroferric Oxyhydroxide enthält im Vergleich zu den bislang für Kinder verfügbaren Phosphatbindern weder Kalzium noch Aluminium. Bei Sucroferric Oxyhydroxide bestehen zudem keine Hinweise auf eine bedeutsame Eisenresorption.

In der Gesamtschau deckt Sucroferric Oxyhydroxide den therapeutischen Bedarf nach einem wirksamen und langfristig sicheren kalziumfreien PB für Kinder und Jugendliche im CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD | 391 - 466 ^b |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |
| b: Auf Basis der GKV-Patienten in der Gesamtpopulation von 88,09 %, Stand Juni 2020. | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|--|--|--------------------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD | Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD | nicht quantifizierbarer Zusatznutzen | 391 - 466 ^b |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |
| b: Auf Basis der GKV-Patienten in der Gesamtpopulation von 88,09 %, Stand Juni 2020. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Kinder mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD: ≥2 bis <6 Jahre | Für Packungsgröße mit 30 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 946,41 Niedrigster Verbrauch: 757,13 Höchster Verbrauch: 1.892,83 |
| | | Für Packungsgröße mit 90 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 855,27 Niedrigster Verbrauch: 684,21 Höchster Verbrauch: 1.710,53 |
| | Kinder mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD: ≥6 bis <9 Jahre | Für Packungsgröße mit 30 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 1892,83 Niedrigster Verbrauch: 1.135,70 Höchster Verbrauch: 3.785,66 |
| | | Für Packungsgröße mit 90 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 1710,53 Niedrigster Verbrauch: 1.026,31 Höchster Verbrauch: 3.421,06 |
| | Kinder mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD: ≥9 bis <12 Jahre | Für Packungsgröße mit 30 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 2.271,40 Niedrigster Verbrauch: 1.514,26 Höchster Verbrauch: 4.542,79 |
| | | Für Packungsgröße mit 90 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 2.052,64 Niedrigster Verbrauch: 1.368,43 Höchster Verbrauch: 4.105,28 |
| Kinder mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger | Für Packungsgröße mit 30 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 2.271,40 | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | | |
|---|---------------------------|--|
| | CKD: ≥12 bis <18 Jahre | Niedrigster Verbrauch: 2.271,40 Höchster Verbrauch: 4.542,79 |
| | | Für Packungsgröße mit 90 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 2.052,64 Niedrigster Verbrauch: 2.052,64 Höchster Verbrauch: 4.105,28 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|--|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 – 5 oder mit dialysepflichtiger CKD | Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes | Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD | Patientenindividuell unterschiedlich |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Im Folgenden ist eine Zusammenfassung der Voraussetzungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung von Sucroferric Oxyhydroxide dargestellt, Detailangaben finden sich in der Fachinformation (das im Folgenden dargestellte Pulver ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht verfügbar).

Art der Anwendung

Kautabletten

Sucroferric Oxyhydroxide ist eine Kautablette, die mit den Mahlzeiten eingenommen werden muss. Um die Phosphatabsorption aus der Nahrung zu erhöhen, sollte die Tagesdosis über die Mahlzeiten des Tages verteilt werden. Die Patienten müssen nicht mehr Flüssigkeit trinken als sonst üblich und sollten die verordnete Diät einhalten. Die Tabletten müssen zerkaut oder zerkleinert werden. Die Tabletten dürfen nicht als Ganzes geschluckt werden.

Pulver

Um die Phosphatabsorption aus der Nahrung zu erhöhen, sollte die Tagesdosis (Gesamtzahl der Beutel) über die Hauptmahlzeiten des Tages verteilt werden, d. h. die Mahlzeiten mit dem höchsten Phosphatgehalt. Wenn die Gesamtzahl der Beutel nicht gleichmäßig auf die Anzahl der Hauptmahlzeiten verteilt werden kann, sollte die restliche Dosis mit einer oder zwei Hauptmahlzeiten eingenommen werden. Die Entscheidung über die optimale Verabreichung der Tagesdosis Velphoro® an die jeweiligen Patienten sollte aufgrund ihrer Ernährungsgewohnheiten gefällt werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Hämochromatose oder sonstige Eisenüberladungskrankheiten.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Peritonitis, Erkrankungen des Magens und der Leber und gastrointestinale Operationen

Patienten, bei denen kürzlich (innerhalb der letzten 3 Monate) Peritonitis oder schwere gastrische oder hepatische Störungen festgestellt wurden und Patienten, die sich größeren gastrointestinalen Operationen unterzogen haben, wurden in der klinischen Studie zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sucroferric Oxyhydroxide nicht berücksichtigt. Die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide sollte bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt werden.

Verfärbter Stuhl

Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch kann verfärbten (schwarzen) Stuhl verursachen. Verfärbter (schwarzer) Stuhl kann optisch eine gastrointestinale Blutung verdecken. Dabei hat Sucroferric Oxyhydroxide keine Auswirkungen auf Okkultbluttests auf Guajak-Basis (Hämokult) oder auf immunologische Okkultbluttests (iColo Rectal und Hexagon Obti).

Informationen über Sucrose (Saccharose) und Stärke (Kohlenhydrate)

Sucroferric Oxyhydroxide enthält Sucrose (Saccharose). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Es kann den Zähnen schaden.

Risikomanagement-Plan

Entsprechend des Risk Management Plans bestehen keine Risiken. Daher bedarf es keiner expliziten Maßnahmen zur Risikominimierung.