

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)*

Fresenius Medical Care Nephrologica  
Deutschland GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.12.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	11

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

No table of figures entries found.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CKD	Chronic Kidney Disease
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggü.	Gegenüber
HD	Hämodialyse
HP	Hyperphosphatämie
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes (Fachgesellschaft)
LDL	Low Density Lipoprotein
m/m	Massenverhältnis (engl. Weight-weight ratio (w/w))
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mn-FeOOH	mononukleares Eisen(III)-hydroxid-oxid
PD	Peritonealdialyse
pn-FeOOH	polynukleares Eisen(III)-hydroxid-oxid
PTH	Parathormon
PZN	Pharmazentralnummer
S.	Seite
sh.	Siehe
z. B.	Zum Beispiel

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch, auch als <i>Sucroferric Oxyhydroxide</i> bezeichnet
<b>Handelsname:</b>	Velphoro®
<b>ATC-Code:</b>	V03AE05

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10203017	EU/1/14/943/001	Jede Kautablette enthält 500 mg Eisen in Form von Sucroferric Oxyhydroxide, auch als Mischung aus polynuklearem Eisen(III)-hydroxid-oxid, Saccharose und Stärke bekannt.	30 Kautabletten <sup>a</sup>
10203000	EU/1/14/943/002		90 Kautabletten <sup>a</sup>
zur Zeit noch nicht verfügbar	EU/1/14/943/003		30 Kautabletten <sup>b</sup>
zur Zeit noch nicht verfügbar	EU/1/14/943/004		90 Kautabletten <sup>b</sup>
zur Zeit noch nicht verfügbar	EU/1/14/943/005	Ein Beutel enthält 125 mg Eisen in Form von Sucroferric Oxyhydroxide, auch als Mischung aus polynuklearem Eisen(III)-hydroxid-oxid, Saccharose und Stärke bekannt.	90 Beutel
a: in Polyethylenflaschen			
b: in kindergesicherter Blisterpackung			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### Allgemeine Grundlagen der Hyperphosphatämie

Bei gesunden Menschen erhalten die Nieren durch kontinuierliche Filtration des Blutes den physiologischen Elektrolyt- sowie Säure-Basen-Haushalt und vermitteln die effektive Exkretion überschüssiger und giftiger Blutbestandteile. Darüber hinaus sind sie über die Bildung bzw. Aktivierung von Hormonen wie Calcitriol in einer Vielzahl physiologischer Prozesse beteiligt. Erkrankungen der Nieren können daher zu weitreichenden und teilweise schwerwiegenden pathologischen Veränderungen führen.

Eine chronische Nierenerkrankung (CKD) besteht per Definition bei einer gesundheitsbeeinträchtigenden Veränderung der Niere oder einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate (von unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) über eine Dauer von mindestens drei Monaten [1]. Eine CKD ist dabei progredient – es handelt sich um ein fortlaufendes Krankheitskontinuum mit abnehmender Leistungsfähigkeit der Nieren und damit zunehmender körperlicher und auch seelischer Belastung für betroffene Patienten.

Eine direkte Konsequenz aus dem zunehmenden Verlust der Nierenaktivität ist bei vielen Betroffenen ein substanziiell erhöhter Phosphatspiegel – definiert als Hyperphosphatämie (HP). Diese schwerwiegende Komplikation und der dahinterliegende pathophysiologische Mechanismus tritt in allen Altersgruppen auf und betrifft daher Kinder wie Erwachsene mit eingeschränkter Nierenfunktion [2-5]. Wegen des höheren Bedarfs an Phosphat während der Wachstumsphase sind obere Grenzwerte zur Diagnose einer HP anhand des Alters definiert [6].

Jedoch unterscheiden sich die klinischen Folgen einer bereits im Kindesalter auftretenden HP aufgrund des Altersunterschieds teilweise zu erwachsenen CKD-Patienten [7].

In der pädiatrischen Patientengruppe beziehen sich die ersten Symptome der HP auf den gestörten Mineralstoffwechsel – die Kinder leiden an Knochenerkrankungen und Wachstumsstörungen [8-10]. Diese sind unter anderem die Folge eines sekundär auftretenden Hyperparathyreoidismus und einer darauffolgenden Mobilisierung von Kalzium aus den Knochen. Weiterhin kommt es zu einer medialen Arteriosklerose [11], die sich im späteren Verlauf manifestiert und zu kardiovaskulären Komplikationen führt – der häufigsten Todesursache pädiatrischer CKD-Patienten [12, 13]. Die Manifestationen der fortschreitenden Arteriosklerose sind hier kaum reversibel und erfordern daher eine frühe und umfassende Behandlung. Die effektive Senkung des Phosphatspiegels bei Patienten mit CKD im Kindesalter ist daher von erheblicher Bedeutung.

Der im Folgenden erläuterte Wirkmechanismus von Sucroferric Oxyhydroxide ist grundsätzlich in jeder Altersgruppe gleich.

### **Der Wirkmechanismus von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)**

Velphoro® (Wirkstoffname Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch, im Folgenden als Sucroferric Oxyhydroxide bezeichnet) ist bereits als Phosphatbinder zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), die sich einer Hämodialyse (HD) oder einer Peritonealdialyse (PD) unterziehen, zugelassen. Mit der nun erfolgten Zulassungserweiterung kann Sucroferric Oxyhydroxide auch zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD im Stadium 4 - 5 (definiert durch eine glomeruläre Filtrationsrate unter 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt werden.

Sucroferric Oxyhydroxide, in der vorgelegten Studie auch als PA21 bezeichnet, ist ein oraler Phosphatbinder mit hoher Phosphatbindungskapazität. Der Wirkstoff enthält eine Mischung aus stabilisiertem polynuklearem Eisen(III)-hydroxid-oxid (pn-FeOOH), Sucrose (Saccharose) und Stärke (ca. 33% m/m von FeOOH, 30% m/m Sucrose, 28% m/m Stärke und ≤10% m/m Wasser; der Eisengehalt beträgt ca. 21% m/m). Sucrose stabilisiert den FeOOH-Kern, um das hohe Phosphatbindungsvermögen zu gewährleisten [14].

Sucroferric Oxyhydroxide wird als Kautablette oder Pulver zu den Mahlzeiten eingenommen. Im Gastrointestinaltrakt erfolgt innerhalb des physiologischen pH-Bereichs ein Ligandenaustausch zwischen Hydroxygruppen und / oder Wasser und den Phosphationen – es bildet sich eine starke Phosphatbindung aus. Die optimale Bindungsaffinität liegt hier in einem breiten pH-Bereich zwischen pH 3 und 8. Das durch die Nahrung aufgenommene Phosphat wird somit gebunden, im Darm zurückgehalten und kann folglich nicht in den Blutkreislauf aufgenommen werden. Dadurch wird der Serumphosphat Spiegel indirekt gesenkt. Das an Sucroferric Oxyhydroxide gebundene Phosphat wird anschließend über den regulären Stuhlgang wieder ausgeschieden. Um diesen phosphatsenkenden Effekt zu maximieren, soll Sucroferric Oxyhydroxide immer zusammen mit den phosphatreichen Mahlzeiten verabreicht werden.



**Vorteile von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)**

Neben Sucroferric Oxyhydroxide als eisenhaltigem Phosphatbinder (PB) sind weitere verschiedene PB für die Behandlung von Erwachsenen mit Hyperphosphatämie in Deutschland verfügbar: Kalzium- (Magnesium / Kalzium) und Aluminiumsalze stellen die traditionellen Behandlungsmittel dar, darüber hinaus sind das Lanthancarboxylat und das Polymer Sevelamer verfügbar [15]. Von diesen verschiedenen PB ist bisher Sevelamercarboxylat für Patienten über 6 Jahren spezifisch zugelassen [16]. Im Folgenden wird eine kurze Abgrenzung ggü. den am Markt verfügbaren Phosphatbindern vorgenommen.

Bei Sevelamer handelt es sich um ein kationisches Polymer, welches vom Organismus nicht absorbiert werden kann. Sevelamer ist in der Lage, Phosphat und andere Anionen reversibel zu binden. Die Amin-Bindungsstellen von Sevelamer werden zunächst im sauren pH des Magens protoniert und ermöglichen so die Bindung an Phosphationen. Der entstandene Komplex wird über die Fäzes ausgeschieden. Sevelamer bietet den Vorteil der Kalzium- und Metallfreiheit. Jedoch gibt es Hinweise, dass Sevelamer zusätzlich Vitamin K, welches bei Dialyse-Patienten ohnehin erniedrigt ist, im Darm bindet und so die Aufnahme erschwert [17]. Weiterhin kann Sevelamer im Darm kristallisieren und zu Läsionen der gastrointestinalen Mukosa führen [18].

Wie auch die anderen dargestellten PB senken Aluminiumsalze indirekt den Phosphatspiegel über Bindung von Phosphat aus der Nahrung und Ausscheidung nach Darmpassage. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und langfristiger Einnahme hoher Dosierungen kann es durch die Teilresorption des Aluminiums zur Aluminiumeinlagerung vor allem in Knochen- und Nervengewebe kommen. Dies kann zur Dialyse-Osteomalazie und Dialyse-Enzephalopathie führen. Entsprechend wurden Kontraindikationen und Warnhinweise in der Fachinformation formuliert [19]. Aluminiumbasierte Phosphatbinder werden von aktuellen Leitlinien ausschließlich zur kurzzeitigen Anwendung insbesondere bei Jugendlichen mit Serumphosphatwerten über 7,0 mg/dl (2,26 mmol/l) [20] empfohlen und stehen für eine Langzeittherapie daher nicht zur Verfügung [1, 20-22]. Auch der G-BA befand, dass für aluminiumhaltige Phosphatbinder nach dem „allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ die Gefahr von Akkumulation besteht [23].

Kalziumbasierte Phosphatbinder sind in Deutschland für die Behandlung von Kindern zwar nicht spezifisch zugelassen, werden jedoch in internationalen Leitlinien ergänzend zur diätetischen Phosphatrestriktion für die Anwendung bei Kindern empfohlen [1, 22, 24, 25]. Das Wirkprinzip ist grundsätzlich ähnlich: Auch sie führen indirekt zu einer Senkung der Serumphosphatspiegels nach Bildung schwerlöslicher Komplexe mit Phosphationen im Darm, die mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Dabei verbleibt auch ein Teil des Kalziums im Organismus und wird resorbiert, was zu mehr hyperkalzämischen Episoden führt, als bei kalziumfreien PB [26]. Maßgebliche resultierende Limitation der kalziumhaltigen PB ist daher das Risiko einer Hyperkalzämie, die bei ca. 50% der Patienten mit CKD unter Hämodialyse auftritt [23]. Die kumulative Kalziumzufuhr kann erhebliche kardiovaskuläre Komplikationen und Gefäßverkalkungen hervorrufen. Die Weichteil- und Gefäßverkalkungen von Kindern mit CKD wurden unter anderem mit der Einnahme von kalziumhaltigen PB in Verbindung gebracht [10, 26]. Trotz des höheren Bedarfs an Kalzium bei Kindern in den aktiven Wachstumsphasen

im Vergleich zu Erwachsenen ist eine Hyperkalzämie aus diesen Gründen unbedingt zu vermeiden [6]. Es ist entscheidend, die Wahl des PB anhand des Serumkalziumspiegels zu treffen und ggf. kalziumfreie PB wie Sucroferric Oxyhydroxide anzuwenden [10].

Sucroferric Oxyhydroxide unterscheidet sich von anderen Phosphatbindern wirkungsbezogen vor allem dadurch, dass es weder Kalzium, Aluminium, Magnesium oder Lanthan enthält. Der aluminiumhaltige Phosphatbinder Phosphonorm (Aluminium-chlorid-hydroxid) ist zwar für pädiatrische Patienten ab 3 Jahren nicht kontraindiziert, jedoch werden aluminiumhaltige Phosphatbinder für die Langzeittherapie nicht empfohlen, denn das toxische Aluminium reichert sich nachweislich im Organismus an [6, 19]. Lanthan ist für Patienten unter 18 Jahren nicht zugelassen [27]. Auch die Langzeitakkumulation des Metalls Lanthan im Körper ist bislang nicht hinreichend geklärt, weshalb es in den internationalen oder europäischen Leitlinien für die Behandlung von HP bei Kindern nicht empfohlen wird [1, 22]. Im Gegensatz dazu ist der aktive Bestandteil von Sucroferric Oxyhydroxide, der polynukleare Eisen(III)-hydroxid-oxid (pn-FeOOH)-Kern, praktisch unlöslich und wird folglich nicht absorbiert. Lediglich die Abbauprodukte, mononukleare Eisen-Spezies (mn-FeOOH), können minimal im Gastrointestinaltrakt absorbiert und somit in Spuren in den Blutkreislauf aufgenommen werden [28, 29].

Mit der Indikationserweiterung von Sucroferric Oxyhydroxide steht nun für nahezu die gesamte pädiatrische CKD-Population ein zugelassener kalziumfreier Phosphatbinder für die Langzeittherapie der Hyperphosphatämie zur Verfügung.

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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 <sup>2</sup> ) oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt.	nein	16. November 2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) [14].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

*Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®).

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Quellen, die für die administrativen Angaben zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der Fresenius Medical Care Deutschland GmbH.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Sucroferric Oxyhydroxide und der Wirkmechanismen anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurde auf die Fachinformationen des jeweiligen Arzneimittels, Studienberichte der klinischen Studien zu PA21 [30], sowie Sekundärliteratur zurückgegriffen. Die verwendeten Quellen sind jeweils im Text angegeben.

### **2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease (stage 4 or 5): management of hyperphosphataemia (CG157). 2013. [www.nice.org.uk/guidance/cg157](http://www.nice.org.uk/guidance/cg157).
2. Shroff RC, Shanahan CM. The vascular biology of calcification. *Semin Dial*. 2007 Mar-Apr;20(2):103-9. 10.1111/j.1525-139X.2007.00255.x
3. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Sep;14(9 Suppl 4):S300-4. 10.1097/01.asn.0000081663.52165.66 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12939385>.
4. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, Ishani A, Kalra PA. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;20(2):397-404. 10.1681/ASN.2008020141 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987306>.
5. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Sr., Gaziano JM, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*. 2007 May 14;167(9):879-85. 10.1001/archinte.167.9.879 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17502528>.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: Update 2008. American Journal of Kidney Diseases. 2009;VOL 53:e1.
7. Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. Clin Kidney J. 2016 Aug;9(4):583-91. 10.1093/ckj/sfw047. Epub 2016 Jun 5 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27478602>.
8. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. Circulation. 2002 Jul 2;106(1):100-5. 10.1161/01.cir.0000020222.63035.c0.
9. Rashid R, Neill E, Maxwell H, Ahmed SF. Growth and body composition in children with chronic kidney disease. Br J Nutr. 2007 Feb;97(2):232-8. 10.1017/S0007114507252675.
10. Rees L, Shroff R. The demise of calcium-based phosphate binders-is this appropriate for children? Pediatr Nephrol. 2015 Dec;30(12):2061-71. 10.1007/s00467-014-3017-y
11. Shroff R. Dysregulated mineral metabolism in children with chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011 May;20(3):233-40. 10.1097/MNH.0b013e3283455e8c. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422924>.
12. Chesnaye NC, Schaefer F, Groothoff JW, Bonthuis M, Reusz G, Heaf JG, et al. Mortality risk in European children with end-stage renal disease on dialysis. Kidney Int. 2016 Jun;89(6):1355-62. 10.1016/j.kint.2016.02.016. Epub 2016 Apr 13 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27165828>.
13. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation. 2006 Dec 12;114(24):2710-38. 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179568. Epub 2006 Nov 27 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17130340>.
14. European Medicines Agency. Velphoro: EPAR - Product Information - EMEA/H/C/002705 - X/0020/G. 2020.
15. Floege J. Phosphate binders in chronic kidney disease: an updated narrative review of recent data. J Nephrol. 2020 Jun;33(3):497-508. 10.1007/s40620-019-00689-w <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31865608>.
16. European Medicines Agency. Renvela : EPAR - Product Information - EMEA/H/C/000993 - IG/1106. 2020 15.01.2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/renvela-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/renvela-epar-product-information_de.pdf).
17. Jansz TT, Neradova A, van Ballegooijen AJ, Verhaar MC, Vervloet MG, Schurgers LJ, et al. The role of kidney transplantation and phosphate binder use in vitamin K status. PLoS One. 2018;13(8):e0203157. 10.1371/journal.pone.0203157. eCollection 2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30161193>.
18. Yuste C, Merida E, Hernandez E, Garcia-Santiago A, Rodriguez Y, Munoz T, et al. Gastrointestinal complications induced by sevelamer crystals. Clin Kidney J. 2017 Aug;10(4):539-44. 10.1093/ckj/sfx013. Epub 2017 Apr 10 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28852493>.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

19. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG. Fachinformation: Phosphonorm 300 mg Hartkapseln. 2020. [www.gelbe-liste.de](http://www.gelbe-liste.de).
20. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease: Guideline 4. Target Serum Phosphorus Levels [Internet]. 2005 [updated 2005; cited]. Available from: [kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines\\_pedbone/guide4.htm](http://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_pedbone/guide4.htm).
21. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse. Schriftenreihe Health Technology Assessment, HTA-Bericht 87, (Bd83). 2009. 10.3205/hta000070L [https://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta236\\_bericht\\_de.pdf](https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta236_bericht_de.pdf).
22. Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Rönnholm K, Schaefer F, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol*. 2006 Feb;21(2):151-9. 10.1007/s00467-005-2082-7
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Colestilan. 2014. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2692/2014-02-20\\_AM-RL-XII\\_Colestilan\\_Aenderungsbeschluss\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2692/2014-02-20_AM-RL-XII_Colestilan_Aenderungsbeschluss_TrG.pdf).
24. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG. CC-Nefro 500 mg Filmtabletten. 2019.
25. Teva. Fachinformation Antiphosphat 600 mg Filmtabletten (Stand: Mai 2020, Version 3). 2020. <http://www.fachinfo.de>.
26. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002 Jul;62(1):245-52. 10.1046/j.1523-1755.2002.00434.x
27. Shire. Fachinformation: Fosrenol® Kautabletten. 2015.
28. Sprague SM, Floege J. Sucroferric oxyhydroxide for the treatment of hyperphosphatemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Jul;19(10):1137-48. 10.1080/14656566.2018.1491548. Epub 2018 Jul 9.
29. Covic AC, Floege J, Ketteler M, Sprague SM, Lisk L, Rakov V, et al. Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Aug 1;32(8):1330-8. 10.1093/ndt/gfw242 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27342579>.
30. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Studienbericht zur Studie PA-CL-PED-01: Clinical Study Report - An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 (Velphoro®) and Calcium Acetate (Phoslyra®) in Paediatric and Adolescent CKD Patients with Hyperphosphataemia. 2019.