

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)

Fresenius Medical Care Nephrologica
Deutschland GmbH

Modul 3 A

Velphoro® wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt

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

Stand: 11.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	24
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	25
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	26
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	27
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	35
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	39
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	41
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	45
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	46
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	47
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	48
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	48
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	54
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	54
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	54
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	55
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	55
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	57
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	58

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung einer Niereninsuffizienz nach GFR	13
Tabelle 3-2: Referenzwerte für Serumspiegel von Kalzium und Phosphat für Kinder und Jugendliche [38]	17
Tabelle 3-3: Dialysepflichtige Patienten im Berichtsjahr 2017 nach Alter und Geschlecht [65].	22
Tabelle 3-4: Übersicht der geschätzten Prävalenz und Inzidenz von Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD in Deutschland	23
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	25
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	38
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	40
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	41
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	42
Tabelle 3-15: Empfohlene Startdosen und Dosistitrationen bei Kindern von 2 bis <12 Jahren	49
Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	57

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aHUS	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AUC	Fläche unter der Kurve
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium
ca.	circa
CAKUT	Angeborene Anomalien der Nieren und der ableitenden Harnwege (congenital anomalies of the kidneys and urinary tract)
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CVD	Cardiovascular Disease
d. h.	das heißt
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DOPPS	Dialysis Outcomes and Patterns Studie
EBM	Evidenzbasierte Medizin
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-stage renal disease)
EU	Europäische Union
FGF	Fibroblasten-Wachstumsfaktor
FI	Fachinformation
FMC	Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
Gesamtbev.	Gesamtbevölkerung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis B Virus
HCl	Hydrochlorid
HD	Hämodialyse
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
iPTH	Intact Parathyroid Hormone
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
k.A.	Keine Angabe
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
Lj.	Lebensjahr
m	Meter
MBD	Mineral bone disorder
mg	Milligramm
min	Minute
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MNC	Medical Netcare
NKF	National Kidney Foundation
PA21	Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PB	Phosphatbinder
PD	Peritonealdialyse
PMARP	per million age related population
PTH	Parathormon
PTH	Parathormon
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RSA	Risikostrukturausgleich
RSI	Reference Safety Information
S.	Seite

SGB	Sozialgesetzbuch
sh.	Siehe
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
SRNS	Steroid-resistentes nephrotisches Syndrom
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
UK	United Kingdom
US	United States
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zVT wurde vom G-BA in einem Beratungsgespräch am 26. November 2020 bestimmt (Vorgangsnummer 2020-B-298) [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sucroferric Oxyhydroxide lautet:

- **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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zVT wurde vom G-BA in einem Beratungsgespräch am 26. November 2020 bestimmt (Vorgangsnummer 2020-B-298). Dabei wurde die folgende Begründung angegeben [1]:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Sucroferric Oxyhydroxide:

- **eine Therapie nach Maßgabe des Arztes**

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte anhand der Kriterien des 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Zu 1. Zur Senkung des Phosphatspiegels bei Kindern ab 7 Jahren und Jugendlichen mit chronischer Nierenerkrankung ist der Wirkstoff Sevelamercarbonat zugelassen. Aluminium- oder kalzium- (und magnesium-) haltige Phosphatbinder sowie der Wirkstoff Lanthan(III)-carbonat sind hingegen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen.

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

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

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Colestilan nach § 35a SGB V vom 20. Februar 2014 (Zulassung wurde aufgehoben)
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Sucroferric Oxyhydroxide (erwachsene Patienten) nach § 35a SGB V vom 19. März 2015

Zudem führt die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie, AM-

RL) in Anlage 1 unter Nr. 37 "Phosphatbinder nur zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei chronischer Niereninsuffizienz und Dialyse" auf.

Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der "Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V" dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es sind jedoch keine Stellungnahmen eingegangen.

In Leitlinien werden zur Senkung des Phosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Nierenerkrankung kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) und Sevelamercarbonat empfohlen. Kalziumhaltige Phosphatbinder sind in der vorliegenden Indikation jedoch nicht für Kinder und Jugendliche zugelassen. Sevelamercarbonat ist zugelassen zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz ab 7 Jahren und mit einer Körperoberfläche (KOF) von $>0,75 \text{ m}^2$. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten/ in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes können daher folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen als Komparatoren berücksichtigt werden: Kalziumhaltige Phosphatbinder und Sevelamercarbonat. Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen. Eine angemessene Therapie der Grunderkrankung (chronische Nierenerkrankung) wird in beiden Studienarmen vorausgesetzt.

Für die Umsetzung der Therapie nach Maßgabe des Arztes in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.“

Der vom G-BA festgelegten zVT wird gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen

Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die zVT wurde vom G-BA im Beratungsgespräch vom 26. November 2020 bestimmt (Vorgangsnummer 2020-B-298). Die hier genannten Angaben wurden aus der zugehörigen Niederschrift zitiert [1].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2020-B-298. 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Der Verlauf der chronischen Nierenerkrankung

Die Niere hat durch kontinuierliche Filtration des Blutes einen zentralen Einfluss auf den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt sowie den Säure-Basen-Haushalt des Körpers. Darüber hinaus ist sie über die Bildung der Hormone Renin, Erythropoetin und Calcitriol an einer Vielzahl weiterer physiologischer Prozesse beteiligt.

Die chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease – CKD) beschreibt den progressiven Verlust der Nierenfunktion bis hin zum endgültigen Nierenversagen. Die Filtration des Blutes als zentrale Nierenfunktion geschieht in den Glomeruli und wird klinisch über die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) überwacht: Die GFR gibt an, welches Volumen die Gesamtheit der Glomeruli pro Minute filtrieren kann. Die GFR ist dabei abhängig von Alter, Größe und Gewicht und wird daher auch in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) angegeben. Eine chronische Nierenerkrankung besteht per Definition, wenn eine abweichende Struktur oder Funktion der Niere die Gesundheit für mindestens 3 Monate beeinträchtigt, oder die GFR 3 Monate lang unter $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ liegt [1].

Der Einfluss der CKD auf die Gesundheit ist progredient – es handelt sich um ein fortlaufendes Krankheitskontinuum. Dieses Kontinuum wird in Abhängigkeit der GFR in 5 Stadien aufsteigender Schwere klassifiziert (siehe Tabelle 3-1) [1]. Ein Nierenversagen (Stadium 5) besteht, wenn die GFR unter $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ liegt: Das Stadium 5 der CKD erfordert meist eine renale Ersatztherapie in Form einer Dialyse bzw. einer Nierentransplantation.

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung einer Niereninsuffizienz nach GFR

Stadium	GFR (ml/min/ 1,73m ² KOF)	Nierenfunktion
1	>90	Bestehende Nierenerkrankung ohne Funktionseinschränkung
2	60 – 90	Geringe Funktionseinschränkung
3	30 – 59	Eingeschränkte Leistungsbreite, klinische und laborchemische Auffälligkeiten
4	15 – 29	Beginnende Dekompensation und pathologische Laborparameter
5: Terminale Niereninsuffizienz	<15	Urämie, Nierenersatztherapie indiziert
GFR: glomeruläre Filtrationsrate; KOF: Körperoberfläche		

Ursachen der chronischen Nierenerkrankung bei Kindern

Mit zunehmendem Alter steigt generell sowohl das Risiko für die Entwicklung einer CKD als auch für die Progredienz innerhalb des Krankheitskontinuums. Das liegt insbesondere an den im Alter häufiger auftretenden der CKD zugrunde liegenden Ursachen: Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas und Dyslipidämie [2].

Bei Kindern und Jugendlichen spielen diese mit dem Alter zunehmenden Risikofaktoren naturgemäß hingegen nur eine untergeordnete Rolle. Daher unterscheidet sich die Ätiologie einer CKD zwischen diesen Altersgruppen deutlich. So wird in der pädiatrischen Population eine CKD am häufigsten durch angeborene Anomalien der Nieren und der ableitenden Harnwege (congenital anomalies of the kidneys and urinary tract - CAKUT) wie Aplasie, Hypoplasie und Dysplasie verursacht [3-5]. Weitere Ursachen sind das steroid-resistente nephrotische Syndrom (SRNS), progrediente Glomerulopathien (wie chronische Glomerulonephritis) und renale Ziliopathien [6]. Seltener Ursachen einer CKD bei Kindern sind thrombotische Mikroangiopathien (insbesondere atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom - aHUS), Nephrolithiasis oder Nephrokalzinose, Wilms-Tumor und infektiöse und interstitielle Krankheiten [3]. Je nach individueller Manifestation kann die CKD bei betroffenen Kindern grundsätzlich deutlich schneller als bei Erwachsenen voranschreiten – ein Teil der Betroffenen benötigt bereits im Kindesalter eine Nierentransplantation [7].

Grundsätzlich liegen einer früh einsetzenden CKD in der pädiatrischen Population häufig genetische Faktoren zugrunde, deren Ursache nur schwer zu behandeln ist [8]. Bisher konnten bei 20% der Patienten unter 25 Jahren monogenetische Mutationen als Ursache identifiziert werden. Bei den jüngeren Patienten überwiegen dabei Fehlbildungen als Ursachen der CKD, während bei den über 12-Jährigen die Inzidenz der Glomerulonephritis ansteigt [3-5].

Begleiterkrankungen & Folgen der chronischen Nierenerkrankung und der Hyperphosphatämie

Ungeachtet der spezifischen Ursache führt die abnehmende Nierenfunktion zu diversen, teilweise schwerwiegenden Symptomen und Folgeerkrankungen. Mit abnehmender Nierenfunktion kommt es zu einer zunehmenden Störung der Kalzium-Phosphathomöostase und des Hormonhaushalts. Dies spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der wichtigsten CKD-Komplikationen bei Kindern, wie der Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei CKD (CKD-Mineral and bone disease, CKD-MBD), Wachstumsstörungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen [9-12].

Die zugrundeliegenden Prozesse sind dabei komplex. Die Konzentration von Kalzium und Phosphat im Blut wird durch Calcitriol (Vitamin D), Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF) 23 und Parathormon (PTH) reguliert. Mit zunehmender CKD kommt es daher nicht nur zu einer Störung des Mineralhaushalts, sondern auch des Hormonhaushalts. Ab CKD-Stadium 3 führt die verminderte Phosphatausscheidung in den Nieren häufig zu einem Anstieg des Phosphatspiegels, woraufhin kompensatorisch vermehrt FGF23 in den Knochen und PTH durch die Nebenschilddrüse gebildet werden [13, 14]. Diese hemmen die renale Phosphatresorption, um so den Phosphatspiegel wieder zu senken. Weiterhin wird infolge der CKD in der Niere weniger Calcitriol gebildet, wodurch die intestinale Kalziumabsorption und die renale Rückresorption reduziert werden. Als Gegenregulation zum sinkenden Kalziumspiegel steigt PTH weiter – bis hin zum sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) [2] - und erhöht durch Mobilisation von Kalzium aus den Knochen und Verminderung der renalen Kalziumausscheidung den Kalziumspiegel im Blut. Erhöhte PTH-Werte sind bei ca. 50% der pädiatrischen CKD-Patienten mit einer eGFR (geschätzte GFR) <50 ml/min/1,73 m² zu beobachten. Zunächst kann so die Kalzium-Phosphathomöostase aufrechterhalten werden, bis mit weiter abnehmender Nierenfunktion das System dekompenziert und schwere Komplikation der CKD-MBD auftreten [15].

Steigt der Kalziumspiegel unkontrolliert aufgrund der PTH-bedingten Mobilisation von Kalzium aus den Knochen, der mit abnehmender Nierenfunktion eingeschränkten Kalziumausscheidung und gesteigerten Kalziumaufnahme über die Nahrung – insbesondere durch kalziumhaltige PB oder aktive Vitamin D-Therapie – kann sich eine symptomatische Hyperkalzämie mit Herzrhythmusstörungen, Fieber, Erbrechen und Bewusstseinsstörungen manifestieren [16, 17].

Die Störung des Mineralstoffwechsels bei einer CKD geht mit einer zunehmenden Mobilisierung von Kalzium aus körpereigenen Quellen einher: Die besonders im Kindesalter bedeutsame Bildung und Struktur von Knochen ist daher bereits früh im Verlauf der Erkrankung erheblich beeinträchtigt. So wurde in einer Studie mit über 5.000 Kindern mit CKD bei 35% eine Körpergröße unter dem dritten Perzentil festgestellt [3]. Die Ursache des Wachstumsversagens bei CKD ist multifaktoriell, einschließlich der Ätiologie der CKD, der hormonellen Dysregulation, des Nährstoffmangels, der metabolischen Azidose, der Urämie, der chronischen Anämie und der anhaltenden Inflammation [11]. Dabei ist eine grundsätzliche

Korrelation unstrittig: Mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion im Rahmen der Progression der Erkrankung nehmen auch Wachstumsstörungen weiter zu [18, 19].

Neben den Auswirkungen auf das Skelett hat die Dysregulierung des Phosphat- und Kalziumspiegels auch starke negative Effekte auf die Gefäße der CKD-Patienten – sowohl direkt durch ektopische Kalzifizierung als auch indirekt über den Einfluss auf PTH und FGF23 [20, 21]. Die Hyperphosphatämie stimuliert die osteoblastische Differenzierung von Gefäßzellen und die Kalzifizierung der glatten vaskulären Muskelzellen. Dies ist ein aktiver, hochregulierter Prozess, indem sich Kalzium und Phosphat in Form von Hydroxyapatit abgelagert [21]. Die damit verbundene Kalzifizierung der Gefäße führt zu einer arteriellen Versteifung, zu Durchblutungsstörungen und langfristig zu einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [22].

Eine Erhöhung des Kalziumspiegels, entweder durch Progression der CKD oder durch erhöhte Resorption von Kalzium etwa durch die Einnahme von kalziumhaltigen Phosphatbindern im Rahmen der Gesamttherapie, kann daher besonders bei Kindern mit CKD im Endstadium (end-stage renal disease - ESRD) die Versteifung der Arterien durch Kalzifizierung beschleunigen [23, 24]. Die Veränderungen sind kaum reversibel und führen daher zu dauerhaften Folgeerscheinungen. Junge Erwachsene, die in ihrer Kindheit an einer ESRD erkrankten und erfolgreich transplantiert wurden, wiesen trotzdem eine hohe Prävalenz für Arterienverkalkung auf, die u. a. mit einer Kalzium-Phosphatüberladung assoziiert wurde [25]. So ist vor allem bei Kindern mit ESRD im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden aufgrund der kardiovaskulären Veränderung eine stark erhöhte Mortalität zu beobachten [26-28]. Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen mit 18,3 bis 25% der Todesfälle pädiatrischer CKD-Patienten unter renaler Ersatztherapie die Haupttodesursache dar [29, 30]. Darum ist unter anderem die frühe Kontrolle des Phosphats von entscheidender Bedeutung für den gesamten Verlauf pädiatrischer CKD.

Definition der Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation für Velphoro® ist die Zielpopulation wie folgt definiert [31]:

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

Eine CKD ist progredient und resultiert endgültig in einem chronischen Nierenversagen. Im Verlauf des Krankheitskontinuums kommt es zu zunehmend schweren Beeinträchtigungen des durch die Niere kontrollierten Mineralstoff- und Hormonhaushalts: Insbesondere die Erhöhung des Phosphat- und Kalziumspiegels im Blut kann im späten Verlauf schwerwiegende und lebensbedrohliche Auswirkungen haben [32]. Experimentelle und epidemiologische Daten deuten dabei auf einen direkten Zusammenhang zwischen dem Phosphatspiegel und diversen bedeutsamen Komponenten der CKD-MBD hin, wie z. B. dem sekundären Hyperparathyreoidismus, Knochenabnormalitäten, Gefäß- sowie Weichteilkalzifizierungen [13]. Auch klinische Daten von Kindern mit ESRD weisen auf einen Zusammenhang zwischen hohem Phosphatspiegel und Kalzifizierung hin [23, 24]. Maßnahmen zur Kontrolle und

Einstellung des Phosphatspiegels bei Patienten mit CKD sind daher im Rahmen der Behandlung zwingend erforderlich und dementsprechend in aktuellen Leitlinien empfohlen [13]. Insbesondere bei Kindern wird dabei die medikamentöse Behandlung mit Phosphatbindern im Vergleich zu rein diätischen Maßnahmen noch früher im Verlauf der CKD empfohlen [3].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf bei Kindern und Jugendlichen mit einer chronischen Nierenerkrankung

Bei einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) leiden die Patienten unter den weitreichenden und teilweise schwerwiegenden Folgen des progredienten Verlusts ihrer Nierenfunktion bis zum endgültigen Nierenversagen. Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben ist eine häufige Folge der CKD die Hyperphosphatämie mit ihren schwerwiegenden und teilweise weitreichenden Konsequenzen wie Knochenanomalien und ektopische Kalzifizierungen [13]. Die Kontrolle und Einstellung des Phosphatspiegels sind bei CKD-Patienten daher zwingend erforderlich.

Durch den komplexen Zusammenhang des durch die Nieren regulierten Hormon- und Mineralstoffwechsels sind sowohl der Phosphatspiegel, als auch die Kalzium- und PTH-Konzentrationen essenzielle Verlaufsparemeter einer CKD-MBD: Bestimmte Kombinationen der Phosphat-, Kalzium- und PTH-Spiegel erlauben in gewissem Maße Einschätzungen über ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [13, 23, 24, 33]. Die Referenzwerte für Kalzium- und Phosphatkonzentration im Serum in Abhängigkeit vom Alter sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

In einer Metaanalyse von Palmer et al. wurde gezeigt, dass ein erhöhter Phosphatspiegel als unabhängiger Risikofaktor mit der Mortalität von CKD-Patienten assoziiert ist. Pro Anstieg der Konzentration von Phosphat im Serum um 1 mg/l steigt das Mortalitätsrisiko um etwa 18% [34]. Außerdem wurde ein durch Hyperphosphatämie erhöhtes relatives Sterberisiko bei adulten CKD-Patienten unter Hämodialyse berichtet [35]. Der erhöhten Mortalität liegen oft Herz-Kreislauf-Erkrankungen zugrunde, welche durch die im Verlauf der CKD kalzifizierenden Gefäße verursacht werden [22]. Dies kann durch die Gabe von kalziumhaltigen Phosphatbindern, wie sie auch in der Behandlung pädiatrischer Patienten off-label üblich sind, noch verstärkt werden [36, 37].

Tabelle 3-2: Referenzwerte für Serumspiegel von Kalzium und Phosphat für Kinder und Jugendliche [38]

Alter in Jahren	Referenzwerte für Kalzium in mg/dl	Referenzwerte für Phosphat in mg/dl
0 – 0,25	8,8 – 11,3	4,8 – 7,4
1 – 5	9,4 – 10,8	4,5 – 6,5
6 – 12	9,4 – 10,3	3,6 – 5,8
13 – 20	8,8 – 10,2	2,3 – 4,5

Eine kurative Behandlung von CKD ist generell möglich, wenn die ihr zugrunde liegende Ursache effektiv behandelt werden kann. Da dies jedoch bei Kindern aufgrund der angeborenen, oft genetischen Ursachen meist nur schwer oder nicht möglich ist, werden Kinder mit weit fortgeschrittener CKD und terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) häufiger einer Nierentransplantation unterzogen [7]. Spätestens mit Erreichen der ESRD in CKD-Stadium 5 ist bei pädiatrischen Patienten eine renale Ersatztherapie in Form einer Dialyse oder Nierentransplantation angezeigt, wobei letztere mitunter schon ab Stadium 4 erforderlich werden kann [7]. Doch auch nach erfolgreicher Transplantation müssen Parameter wie PTH, Calcitriol und Phosphat der Empfänger kontrolliert und eingestellt werden [39]. Dies wird unter anderem dadurch deutlich, dass auch nach erfolgreicher Transplantation ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen besteht – die Patienten können trotz per se erfolgreicher Transplantation an den Langzeitfolgen der Grund- und Begleiterkrankungen versterben [40].

Therapie der Hyperphosphatämie

Ziel der Behandlung der HP bei fortgeschrittenen und dialysepflichtigen CKD-Patienten ist die Senkung des Serumphosphatspiegels in den empfohlenen Normbereich [13, 22]. Ein erster Therapieansatz zur Behandlung ist die Umstellung der Ernährung, um die Zufuhr von Phosphat in der Nahrung zu reduzieren. Selten führt allerdings eine derartige Ernährungsumstellung zu einer langfristig ausreichenden und bedeutsamen Senkung des Phosphatspiegels, sodass eine medikamentöse Therapie erforderlich wird. Hier wird bei Kindern die medikamentöse Behandlung mit Phosphatbindern im Vergleich zu rein diätischen Maßnahmen noch früher im Verlauf der CKD empfohlen als bei Erwachsenen [3]. Dies liegt vor allem daran, dass Kinder mit CKD grundsätzlich einen erhöhten Bedarf an Proteinen bei reduziertem Bedarf an Phosphat haben, was durch rein diätische Maßnahmen zur Reduktion der Phosphataufnahme schnell zu Mangelernährung führen kann [41, 42].

Ziel der medikamentösen Behandlung einer Hyperphosphatämie ist die Senkung des Serumphosphatspiegels in den für (dialysepflichtige) CKD-Patienten empfohlenen Normbereich [13, 43, 44]. Da die Niereninsuffizienz eine chronische und progrediente Erkrankung darstellt, muss eine Therapie mit Phosphatbindern dauerhaft erfolgen, um Folgeschäden des erhöhten Phosphatspiegels zu verhindern. Phosphatbinder führen zu einer Bindung der Phosphationen im Verdauungstrakt, welche anschließend über den Stuhl ausgeschieden werden. Bei der Einnahme von Phosphatbindern können jedoch

wirkstoffklassenabhängige unerwünschte Therapieeffekte auftreten, die zu Einschränkungen der Langzeitanwendung führen und daher für einen Großteil der Patienten nicht zweckmäßig sind. Insbesondere die Berücksichtigung des Kalziumspiegels kann bei pädiatrischen Patienten eine besondere Herausforderung darstellen. Eine Erhöhung des Kalziumspiegels kann zu ektopischer Kalzifizierung in Form von Ablagerungen von Kalziumphosphat im Gewebe führen – mit zum Teil schwerwiegenden, langfristigen und kaum reversiblen kardiovaskulären Auswirkungen. Eine Unterversorgung mit Kalzium wiederum ist insbesondere aufgrund des höheren Kalziumbedarfes bei Kindern ebenfalls zwingend zu vermeiden, um Knochenmineralisierung und -wachstum nicht zu beeinträchtigen [45]. Ein kalziumfreier Phosphatbinder wie Sucroferric Oxyhydroxide hat diesbezüglich insbesondere für Kinder und Jugendliche den entscheidenden Vorteil, dass der Phosphatspiegel unabhängig von der Kontrolle des Kalziumspiegels eingestellt werden kann.

Limitationen bisheriger medikamentöser Therapieoptionen

Für die pädiatrische Population der CKD-Patienten kommen zur Kontrolle des Phosphatspiegels derzeit die Phosphatbinder Sevelamer sowie kalzium- und aluminiumhaltige Salze in Frage.

Sevelamer liegt in den beiden Salzen Sevelamerhydrochlorid und Sevelamercarbonat vor. Der Wirkstoff ist weder kalzium- noch aluminiumhaltig und nicht resorbierbar. Aus diesem Grund wird angenommen, dass es bei Anwendung nicht zu toxischen Akkumulationen bzw. einer Beeinflussung des Serumkalziumspiegels kommt. Allerdings liegen laut der Fachinformationen von Sevelamercarbonat keine Langzeitdaten zur Einnahme über einen Zeitraum von über einem Jahr vor, sodass eine Anreicherung und Absorption von Sevelamer nicht völlig ausgeschlossen werden kann [46]. Insbesondere für Kinder und Jugendliche im Wachstumsalter ist die Vermeidung einer derartigen Anreicherung von besonderer Bedeutung.

Aluminiumhaltige Phosphatbinder sind für die Anwendung bei Kindern ab 3 Jahren zwar nicht spezifisch ausgeschlossen, für die bei terminaler Niereninsuffizienz notwendige Langzeittherapie aufgrund der Akkumulation von Aluminium im Organismus jedoch nicht geeignet und werden aufgrund dessen in den Leitlinien nicht empfohlen [43, 47].

Kalziumbasierte Phosphatbinder sind in Deutschland für die Behandlung von Kindern zwar nicht zugelassen, werden jedoch in internationalen Leitlinien für die Anwendung bei Kindern empfohlen [1, 48-51]. Sie führen allerdings durch teilweise Resorption zu einer Erhöhung des Kalziumspiegels im Organismus und begünstigen folglich die Ablagerung von Kalzium in den Gefäßen – mit potenziell weitreichenden negativen Auswirkungen, insbesondere für Kinder. Eine derartige Erhöhung des Kalziumspiegels birgt das Risiko anhaltender Hyperkalzämien sowie ein langfristiges durch Kalzifizierung vermitteltes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen. Klinische Studien deuten diesbezüglich auf eine erhöhte Mortalität unter einer Therapie mit kalziumhaltigen gegenüber kalziumfreien PB hin [36, 37]. Aus diesem Grund besteht die Empfehlung, insbesondere bei Patienten mit einer bestehenden Hyperkalzämie auf kalziumfreie Phosphatbinder zurückzugreifen [1]. Darüber hinaus ist es aufgrund der geschilderten unabsehbaren negativen Langzeiteffekte eines zu hohen Kalziumspiegels auch

bei den Patienten ohne bereits bestehende Hyperkalzämie zweckmäßig, kalziumfreie Phosphatbinder wie Sucroferric Oxyhydroxide zu nutzen.

Neue Therapieoption Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) für die Behandlung der Hyperphosphatämie bei Kindern ab 2 Jahren

Sucroferric Oxyhydroxide enthält im Vergleich zu den bislang für Kinder und Jugendliche mit CKD verfügbaren Phosphatbindern weder Kalzium noch Aluminium. Daher akkumuliert kein Aluminium im Organismus und die Einstellung des Phosphatspiegels ist ohne direkte Auswirkung auf den Kalziumspiegel möglich – das Risiko für negative und teilweise irreversible Langzeiteffekte aufgrund eines erhöhten Kalziumspiegels wird reduziert. Zudem bestehen keine Hinweise auf eine substanzielle Akkumulation und Absorption von Eisen [31, 52]: Sucroferric Oxyhydroxide ist deshalb für die Langzeittherapie gut geeignet.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sucroferric Oxyhydroxide konnte bereits bei erwachsenen dialysepflichtigen CKD-Patienten im Vergleich zu Sevelamer demonstriert werden [53, 54]. Darüber hinaus wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Sucroferric Oxyhydroxide auch für pädiatrische CKD-Patienten gezeigt [55]. Nach einer Metaanalyse von 77 klinischen Studien konnten eisenbasierte PB, darunter Sucroferric Oxyhydroxide, am effektivsten die Phosphatspiegel der Studienteilnehmer reduzieren und zeigten so im Vergleich zu anderen PB eine bessere Wirksamkeit [56]. Weiterhin wurde anhand hämatologischer Parameter (Hämoglobin, Ferritin, Transferrin) über einen Zeitraum von 6 Monaten keine vermehrte Aufnahme von Eisen durch Sucroferric Oxyhydroxide beobachtet [57].

Aufgrund des hohen Phosphatbindungsvermögens ist im Vergleich zu anderen PB die Einnahme von geringeren Mengen an Sucroferric Oxyhydroxide erforderlich, um die gleiche Menge Phosphat aus der Nahrung binden zu können [46, 58-61]. Bei erwachsenen CKD-Patienten konnte bereits eine gleichwertige Kontrolle des Phosphatspiegels bei niedrigerer Tablettenlast durch Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu Sevelamer beobachtet werden [53, 54]. Eine systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass 22 - 74% (im Mittel 51%) der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ihre Phosphatbinder nicht wie verordnet einnahmen, was unter anderem auch mit der hohen Tablettenlast in Verbindung gebracht wurde [62]. Eine retrospektive Beobachtungsstudie und eine Kohortenstudie zeigten darüber hinaus, dass eine erhöhte Tablettenlast mit einer geringeren Therapietreue und einem erhöhten Phosphatspiegel assoziiert sind [63, 64]. Sucroferric Oxyhydroxide bietet hier demnach den potenziellen Vorteil einer verbesserten Therapieadhärenz durch weniger einzunehmende Tabletten. Gerade bei den jüngeren Kindern ist ein weiterer praktischer Vorteil die Verfügbarkeit von 125 mg-Sachets, mit der die individuelle Zieldosis mittels abgeteilter Darreichungsformen erreicht werden kann. So ist Sevelamercarbonat zum Beispiel nur in Sachets zu 2,4 g verfügbar [46]. Die Einzeldosis für Kinder beträgt jedoch 800 mg, sodass eine Drittelung des Sachets erforderlich ist. In der Praxis erfolgt dies durch die Angehörigen des behandelten Kindes, mit den damit verbundenen Risiken.

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Hintergrund

Mit der Indikationserweiterung von Sucroferric Oxyhydroxide wird der Wirkstoff zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD im Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD eingesetzt. Die CKD-Stadien werden insbesondere anhand glomerulärer Filtrationsrate (GFR) klassifiziert und geben Aufschluss über die Progression der CKD. Epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz der jeweiligen CKD-Stadien sowie dialysepflichtiger Patienten liegen für die pädiatrische Population allerdings nur in sehr begrenztem Umfang und Qualität vor.

Zur Bestimmung der Anzahl inzidenter und prävalenter Kinder und Jugendliche mit CKD im Stadium 4 - 5 in Deutschland erfolgte zunächst eine händische orientierende Recherche in Pubmed sowie eine Auswertung relevanter Therapieleitlinien [1, 3, 5, 44, 45]. Daraus wurden relevante epidemiologische Daten extrahiert und in Bezug auf Qualität und Übertragbarkeit sowie zugrunde liegende Unsicherheit eingeschätzt.

Daran anschließend wurden Daten aus dem Medical Netcare GmbH (MNC) Jahresbericht „Qualität in der Dialyse“ für den G-BA für das Berichtsjahr 2017 extrahiert [65]. MNC erstellt für den G-BA auf Basis der in den ca. 730 nationalen Dialyse-Einrichtungen durchgeführten Dialysen für das jeweilige Berichtsjahr einen individuellen Bericht nach Anlage 5 der Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse, Kapitel C. Der Jahresbericht an den G-BA umfasst Tabellen und Grafiken, die sich auf alle in Deutschland tätigen und datenübermittelnden Dialyse-Einrichtungen beziehen.

Laut der European Pediatric Dialysis Working Group kann es bei Kindern mit chronischer Nierenerkrankung zu einer Hyperphosphatämie kommen, sobald die GFR unter $40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sinkt [50]. Bei Kindern mit dialysepflichtiger CKD kann eine Hyperphosphatämie fast immer beobachtet werden. Es konnten keine geeigneten

Literaturstellen für Angaben bzgl. der Inzidenz und Prävalenz der Hyperphosphatämie bei Kindern und Jugendlichen mit CKD identifiziert werden. Die Inzidenz und Prävalenz der Hyperphosphatämie bei Kindern mit CKD wird aufgrund dessen näherungsweise aus der Inzidenz und Prävalenz der CKD in den Stadien 4 - 5 bei Kindern abgeleitet.

Inzidenz

Es wurde keine Literatur zur Extraktion epidemiologischer Daten für Kinder im relevanten Anwendungsgebiet für Deutschland identifiziert. Harambat et al. beschreiben allerdings epidemiologische Daten zu Kindern und Jugendlichen mit CKD in verschiedenen europäischen Ländern [5]. Die Zahlen basieren auf Studien, Registern und Erhebungen länderspezifischer Fachgesellschaften – unter anderem sind folgende Länder abgebildet:

- Belgien: CKD 3 - 5, 0-19 Jahre, Inzidenz 11,9 pmarp [66]
- Italien: GFR <75 ml/min/1,73 m², 0-19 Jahre, Inzidenz 12,1 pmarp [67]
- Spanien: CKD 2 - 5, 0-19 Jahre, Inzidenz 8,7 pmarp [68]

Für Europa gehen die Autoren basierend auf den Zahlen der einzelnen Länder von einer übergreifenden Inzidenz von 11 - 12 pmarp (per million age related population) für eine CKD der Stadien 3 - 5 aus. **Für die CKD-Stadien 4 - 5 wird für Kinder und Jugendliche in Europa eine Inzidenz von 8 pmarp angegeben.**

Basierend auf einer Inzidenz von 8 pmarp unter Einbezug der indizierten Altersgruppe in Deutschland von ≥ 2 Jahren bis <18 Jahren (12.120.000 Millionen) [69] ergibt sich daher eine **Inzidenz von etwa 97 Kindern und Jugendlichen mit CKD im Stadium 4 - 5.**

Der angegebene Wert ist allerdings **mit großer Unsicherheit behaftet**. Der Umfang und die Qualität der zugrunde liegenden Daten sind äußerst limitiert. Die Erhebungen liegen teilweise über 15 Jahre zurück – aktuellere Zahlen liegen nicht vor. Zudem sind im Vergleich zur indizierten Altersgruppe mitunter jüngere (0 - <2 Jahre) und geringfügig ältere Patienten (18 - 19 Jahre) in die Untersuchungen eingeschlossen worden. Darüber hinaus liegen lediglich Zahlen für den europäischen Raum vor – spezifische Zahlen für den deutschen Versorgungskontext fehlen. Eine Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext wird jedoch aufgrund der international etablierten zugrunde liegenden Klassifizierung der CKD-Stadien als gegeben angesehen. Wie bereits dargestellt werden die Angaben zur pädiatrischen CKD-Population als Surrogat genutzt für die Inzidenz der Hyperphosphatämie, da zu dieser die Datengrundlage äußerst limitiert ist.

Prävalenz

Zur Herleitung der prävalenten dialysepflichtigen Kinder mit CKD wurde der Jahresbericht „Qualität in der Dialyse“ für den G-BA für das Berichtsjahr 2017 herangezogen [65]. Die Medical Netcare GmbH (MNC) erstellt für den G-BA auf Basis von ca. 730 nationalen Dialyse-Einrichtungen für das jeweilige Berichtsjahr einen individuellen Bericht zur Dialyse-Situation in Deutschland im Rahmen der Qualitätssicherung.

Der genannte Bericht listet die dialysepflichtigen Patienten im Berichtsjahr 2017 anhand ihres Alters (s. Tabelle 3-3) [65]: 312 Kinder im Alter von 0 - 17 Jahren waren demnach dialysepflichtig. Dialysepflichtige Patienten sind dem CKD-Stadium 5 zuzuordnen. Der Bericht gibt keine Angaben über die Prävalenz der Patienten mit einer CKD im Stadium 4. Zur Abbildung der gesamten prävalenten CKD-Population im Anwendungsgebiet fehlen dementsprechend dieser Patienten. Eine Prävalenz von 312 Kindern entspricht daher einer Unterschätzung der Gesamtpopulation.

Tabelle 3-3: Dialysepflichtige Patienten im Berichtsjahr 2017 nach Alter und Geschlecht [65].

Altersgruppe	Männlich	Weiblich	Gesamt
0 - 17 Jahre	201	111	312
18 - 44 Jahre	4.323	2.603	6.926
45 - 64 Jahre	15.950	9.000	24.950
65 - 74 Jahre	12.019	6.892	18.911
75 Jahre und älter	19.961	15.328	35.289
gesamt	52.454	33.934	86.388
312 Patienten im Alter von 0 - 17 Jahren waren im Berichtsjahr 2017 dialysepflichtig (CKD-Stadium 5).			

Zur weiteren Eingrenzung der Prävalenz wurde die bereits zur Herleitung der Inzidenz beschriebene Publikation von Harambat et al. herangezogen [5]. Die Autoren beschreiben allerdings die Epidemiologie von Kindern und Jugendlichen mit CKD in verschiedenen europäischen Ländern auf Basis verschiedener Register und Erhebungen länderspezifischer Fachgesellschaften, u. a. von Belgien, Italien und Spanien.

Für Europa gehen die Autoren basierend auf den Zahlen der einzelnen Länder von einer übergreifenden Prävalenz von 55 - 60 pmarp (per million age related population) für eine CKD der Stadien 3 - 5 bei Kindern bis 19 Jahren aus. Unter Einbezug der indizierten Altersgruppe in Deutschland von ≥ 2 Jahren bis < 18 Jahren (12.120.000 Millionen) [69] ergäbe sich eine Prävalenz 667 - 727 Kindern und Jugendlichen. Diese Spanne bezieht allerdings pädiatrische Patienten des nicht von der Zulassung umfassten CKD-Stadiums 3 mit ein. Hier liegt dementsprechend eine Überschätzung vor.

Um die Prävalenz weiter einzugrenzen, wird das Verhältnis der angegebenen Inzidenzen miteinbezogen. Für die CKD-Stadien 4 - 5 wird für Kinder in Europa eine Inzidenz von 8 pmarp angegeben, für die CKD-Stadien 3 - 5 wird eine Inzidenz von 11 - 12 pmarp angegeben [5]. Hier liegt das Verhältnis von CKD 4 - 5 innerhalb von CKD 3 - 5 bei etwa 67% bis 73%. Wird dieses Verhältnis auf die Prävalenz von 667 - 727 Kindern und Jugendlichen (CKD 3 - 5) angewendet, so ergibt sich eine **geschätzte Prävalenz für Kinder mit einer CKD der Stadien 4 - 5 in Deutschland von 444 bis 529**.

Die angegebene Spanne zur Prävalenz des CKD-Stadiums 4 - 5 bei Kindern in Deutschland ist allerdings **mit großer Unsicherheit behaftet**. Die Erhebungen sind veraltet und beziehen im

Vergleich zur indizierten Altersgruppe mitunter jüngere (0 - <2 Jahre) und geringfügig ältere Patienten (18 - 19 Jahre) in die Untersuchungen mit ein. Die methodische Vorgehensweise impliziert zudem eine Gleichverteilung unter den CKD-Stadien 3, 4 und 5 in der pädiatrischen Population – es liegen keine exakten Daten vor. Darüber hinaus liegen bei den herangezogenen Publikationen lediglich Zahlen für den europäischen Raum vor. Spezifische Zahlen für den deutschen Versorgungskontext bietet der Bericht zur Qualitätssicherung im Bereich Dialyse für den G-BA. Dieser listet allerdings lediglich die dialysepflichtigen Patienten auf [65], d. h. ein bedeutender Teil der für Sucroferric Oxyhydroxide indizierten Patienten wurde nicht miteinbezogen: Eine Prävalenz von 312 Kindern und Jugendlichen entspricht daher einer Unterschätzung der Gesamtpopulation (s. Tabelle 3-3). Grundsätzlich erscheint die angegebene Spanne der Prävalenz von 444 bis 529, trotz der grundsätzlich hohen Unsicherheit in der Herleitung, in Bezug auf die absolut gesetzte Untergrenze der dialysepflichtigen Kinder und Jugendlichen in Deutschland von 312 allerdings als plausibel (s. Tabelle 3-3) [65]. Wie bereits dargestellt werden die Angaben zur pädiatrischen CKD-Population als Surrogat genutzt für die Prävalenz der Hyperphosphatämie, da zu dieser die Datengrundlage äußerst limitiert ist.

Die hergeleiteten Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz werden in folgender Tabelle zusammenfasst:

Tabelle 3-4: Übersicht der geschätzten Prävalenz und Inzidenz von Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD in Deutschland

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD	Prävalenz	Inzidenz
	444 - 529	97

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Mit zunehmendem Alter steigt im Allgemeinen sowohl das Risiko für die Entwicklung einer CKD als auch für die Progredienz innerhalb des Krankheitskontinuums. Das liegt insbesondere an den oft im Alter häufiger auftretenden zugrunde liegenden Ursachen wie z.B. Bluthochdruck, Diabetes und Adipositas [2]. Eine alternde Bevölkerung erhöht demnach potenziell das Risiko auf das Fortschreiten einer CKD bis in das indizierte Stadium 4 oder 5. Der demografische Wandel spielt für die pädiatrische Population allerdings eine vernachlässigbare Rolle. Darüber hinaus ist keine Änderung der Klassifizierungen für die Indikation zur Phosphatkontrolle bei Kindern und Jugendlichen zu erwarten. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist daher keine wesentliche Änderung der Inzidenz und Prävalenz in den nächsten 5 Jahren zu erwarten.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)	444 - 529	391 - 466
Auf Basis der GKV-Patienten in der Gesamtpopulation von 88,09%, Stand Juni 2020 [70].		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Herleitung wird die Prävalenz in der vorliegenden Indikation in Deutschland auf 444 bis 529 Patienten geschätzt. Wie bereits ausgeführt wird in Ermangelung an geeigneten Daten für die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Hyperphosphatämie bei Kindern die Zielpopulation näherungsweise auf Basis der Prävalenz und Inzidenz der CKD im Stadium 4 - 5 angegeben. Gemäß Fachinformation ist Sucroferric Oxyhydroxide für Patienten mit Hämochromatose oder sonstigen Eisenüberladungskrankheiten, sowie bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirk- oder Trägerstoff kontraindiziert (sh. sonstige Bestandteile unter Gegenanzeigen in Abschnitt 3.4.1) [31]. Der Anteil dieser kontraindizierten Patienten wird nicht bedeutsam ergebnisverzerrend eingeschätzt und daher als vernachlässigbar angesehen. Eine weitere Einschränkung der

Zielpopulation ergibt sich dementsprechend nicht: Zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei Kindern und Jugendlichen ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD entspricht Sucroferric Oxyhydroxide einer neuen, bzw. der einzig spezifisch zugelassenen Therapieoption.

Daraus ergibt sich unter Einbezug des Anteils an GKV Patienten von 88,09% eine **Zielpopulation von 391 bis 466 Patienten** [70].

Epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz der jeweiligen CKD-Stadien sowie per se dialysepflichtiger Patienten liegen für pädiatrische Patienten nur in sehr begrenztem Umfang und Qualität vor. **Die angegebene Spanne ist daher mit großer Unsicherheit behaftet.** Eine detaillierte Beschreibung der methodischen Mängel und der daraus resultierenden Unsicherheit wird in Abschnitt 3.2.3 dargestellt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®)	Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren mit CKD-Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	391 - 466

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Kinder, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation in der GKV. Die angegebene Spanne von 391 - 466 Kindern ist allerdings mit Unsicherheit behaftet. Eine detaillierte Beschreibung dazu wird in Abschnitt 3.2.3 gegeben.

Zur Phosphatkontrolle ist für die pädiatrische Population ab 7 Jahren nur der Wirkstoff Sevelamercarbonat zugelassen. Für die jüngeren Kinder sind keine Phosphatbinder 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 stellt für viele betroffene Kinder nun die erste zugelassene Therapieoption dar und deckt den therapeutischen Bedarf nach einem wirksamen und langfristig sicheren kalziumfreien Phosphatbinder für Kinder und Jugendliche mit CKD im Stadium 4 - 5 oder mit dialysepflichtiger CKD. Der Zusatznutzen ist nicht quantifizierbar, da die vorliegenden Daten keine Quantifizierung zulassen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden aus aktuell gültigen Therapieleitlinien extrahiert und mit Ergebnissen einer orientierenden und systematischen Schlagwortsuche auf Literaturplattformen gestützt [1, 3, 5, 44, 45]. Zur Bestimmung der Anzahl inzidenter und prävalenter Patienten in Deutschland erfolgte zunächst eine händische orientierende Recherche in Pubmed, sowie ebenfalls eine Auswertung aktueller Therapieleitlinien. Relevante epidemiologische Daten wurden manuell extrahiert und in Bezug

auf Qualität und Übertragbarkeit sowie der zugrunde liegenden Unsicherheit eingeschätzt. Daran anschließend wurden Daten aus dem Medical Netcare GmbH (MNC) Jahresbericht „Qualität in der Dialyse“ für den G-BA für das Berichtsjahr 2017 extrahiert [65]. MNC erstellt für den G-BA auf Basis der in den ca. 730 nationalen Dialyse-Einrichtungen durchgeführten Dialysen für das jeweilige Berichtsjahr einen individuellen Bericht nach Anlage 5 der Qualitätssicherungs-Richtlinie Dialyse, Kapitel C. Der Jahresbericht an den G-BA umfasst Tabellen und Grafiken, die sich auf alle in Deutschland tätigen und datenübermittelnden Dialyse-Einrichtungen beziehen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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.
2. Ando Y, Ito S, Uemura O, Kato T, Kimura G, Nakao T, et al. CKD Clinical Practice Guidebook. The essence of treatment for CKD patients. Clin Exp Nephrol. 2009 Jun;13(3):191-248. 10.1007/s10157-009-0163-9
3. 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>.
4. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. Pediatr Nephrol. 2007 Dec;22(12):1999-2009. 10.1007/s00467-006-0410-1. Epub 2007 Feb 20 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17310363>.
5. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol. 2012 Mar;27(3):363-73. 10.1007/s00467-011-1939-1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21713524>.
6. Hoefele J, Beck BB, Weber LT, Brinkkötter P. Steroid-resistentes nephrotisches Syndrom. medizinische genetik. 2018 2018/12/01;30(4):410-21. 10.1007/s11825-018-0215-1 <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0215-1>.
7. Roach JP, Bock ME, Goebel J. Pediatric kidney transplantation. Semin Pediatr Surg. 2017 Aug;26(4):233-40. 10.1053/j.sempedsurg.2017.07.006. Epub 2017 Jul 25
8. Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2016 Mar;12(3):133-46. 10.1038/nrneph.2015.205. Epub 2016 Jan 11 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26750453>.
9. Block GA. Control of serum phosphorus: implications for coronary artery calcification and calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis). Curr Opin Nephrol Hypertens. 2001 Nov;10(6):741-7. 10.1097/00041552-200111000-00003 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11706300>.
10. Hruska KA, Choi ET, Memon I, Davis TK, Mathew S. Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD). Pediatr Nephrol.

- 2010 Apr;25(4):769-78. 10.1007/s00467-009-1337-0
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19898875>.
11. 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
 12. Wesseling-Perry K, Salusky IB. Chronic kidney disease: mineral and bone disorder in children. *Semin Nephrol.* 2013 Mar;33(2):169-79. 10.1016/j.semnephrol.2012.12.017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465503>.
 13. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International.* 2009;76:S121-S30.
 14. Isakova T, Ix JH, Sprague SM, Raphael KL, Fried L, Gassman JJ, et al. Rationale and Approaches to Phosphate and Fibroblast Growth Factor 23 Reduction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Oct;26(10):2328-39. 10.1681/ASN.2015020117. Epub 2015 May 12 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25967123>.
 15. Haffner D, Leifheit-Nestler M. Treatment of hyperphosphatemia: the dangers of aiming for normal PTH levels. *Pediatr Nephrol.* 2019 Mar;35(3):485-91. 10.1007/s00467-019-04399-0. Epub 2019 Dec 10 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31823044>.
 16. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med.* 2015 Mar;128(3):239-45. 10.1016/j.amjmed.2014.09.030
 17. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care.* 2008 Jun;35(2):215-37, v-vi. 10.1016/j.pop.2008.01.007 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486714>.
 18. Rees L. Growth hormone therapy in children with CKD after more than two decades of practice. *Pediatr Nephrol.* 2016 Sep;31(9):1421-35. 10.1007/s00467-015-3179-2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26369925>.
 19. Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF, Hotchkiss HM, Yadin O, Seikaly MG, et al. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatr Nephrol.* 2014 Oct;29(10):1987-95. 10.1007/s00467-014-2812-9. Epub 2014 Apr 12 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24728472>.
 20. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet.* 2013;382(9889):339-52. 10.1016/s0140-6736(13)60595-4
 21. 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
 22. Bacchetta J, Bernardor J, Garnier C, Naud C, Ranchin B. Hyperphosphatemia and Chronic Kidney Disease: A Major Daily Concern Both in Adults and in Children. *Calcif Tissue Int.* 2020 Jan 29. 10.1007/s00223-020-00665-8 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31996964>.
 23. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):388-400. 10.1038/ki.2012.131 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534962>.
 24. Lilien MR, Groothoff JW. Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Apr;5(4):229-35. 10.1038/nrneph.2009.10
 25. Oh J, Wunsch R, Turzner 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

26. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Apr;23(4):578-85. 10.1681/ASN.2011111115. Epub 2012 Mar 1 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22383696>.
27. Shroff R, Degi A, Kerti A, Kis E, Cseprekal O, Tory K, et al. Cardiovascular risk assessment in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013 Jun;28(6):875-84. 10.1007/s00467-012-2325-3 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23070276>.
28. Safder O, Al sharif S, Kari JA. Pediatric CKD and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2014;14(3):177-84. 10.2174/1871529x14666140401112335 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24720458>.
29. 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>.
30. 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>.
31. European Medicines Agency. Velphoro: EPAR - Product Information - EMEA/H/C/002705 - X/0020/G. 2020.
32. Goodman WG. Importance of hyperphosphataemia in the cardio-renal axis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Mar;19 Suppl 1:i4-8. 10.1093/ndt/gfh1001
33. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Mar;15(3):770-9. 10.1097/01.asn.0000113243.24155.2f <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14978180>.
34. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2011 Mar 16;305(11):1119-27. 10.1001/jama.2011.308
35. 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 Aug;15(8):2208-18. 10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284307><https://jasn.asnjournals.org/content/jnephrol/15/8/2208.full.pdf>.
36. Sekercioglu N, Thabane L, Diaz Martinez JP, Nesrallah G, Longo CJ, Busse JW, et al. Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One.*

- 2016;11(6):e0156891. 10.1371/journal.pone.0156891. eCollection 2016
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27276077>.
37. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013 Oct 12;382(9900):1268-77. 10.1016/S0140-6736(13)60897-1. Epub 2013 Jul 19
38. 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. 2005.
39. White CT, Schisler T, Er L, Djurdjev O, Matsuda-Abenedini M. CKD following kidney transplantation in children and adolescents. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jun;51(6):996-1004. 10.1053/j.ajkd.2008.03.001. Epub 2008 May 2
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18455846>.
40. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr*. 2002 Aug;141(2):191-7. 10.1067/mpd.2002.125910
41. Wingen A-M, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *The Lancet*. 1997;349(9059):1117-23. 10.1016/s0140-6736(96)09260-4
42. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, Haffner D, Rees L, Anderson C, et al. The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2020 Mar;35(3):501-18. 10.1007/s00467-019-04370-z
43. Kdigo. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1).
44. Mactier R, Davies S, Dudley C, Harden P, Jones C, Kanagasundaram S, et al. Summary of the 5th edition of the Renal Association Clinical Practice Guidelines (2009-2012). *Nephron Clin Pract*. 2011;118 Suppl 1:c27-70. 10.1159/000328060. Epub 2011 May 6
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555900>.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Kdigo. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Jul;7(1):1-59. 10.1016/j.kisu.2017.04.001. Epub 2017 Jun 21
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30675420>.

49. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017 Jul;92(1):26-36. 10.1016/j.kint.2017.04.006 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28646995>.
50. Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Rönholm 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
51. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease: Guideline 6. Use of Phosphate Binders in CKD [Internet]. 2005 [updated 2005; cited]. Available from: kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_pedbone/guide6.htm.
52. Cozzolino M, Funk F, Rakov V, Phan O, Teitelbaum I. Preclinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Sucroferric Oxyhydroxide. *Curr Drug Metab.* 2014;15(10):953-65. 10.2174/1389200216666150206124424
53. Floege J, Covic AC, Ketteler M, Mann JF, Rastogi A, Spinowitz B, et al. Long-term effects of the iron-based phosphate binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Jun;30(6):1037-46. 10.1093/ndt/gfv006. Epub 2015 Feb 16 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25691681>.
54. Floege J, Covic AC, Ketteler M, Rastogi A, Chong EM, Gaillard S, et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014 Sep;86(3):638-47. 10.1038/ki.2014.58 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24646861>.
55. Greenbaum LA, Jeck N, Klaus G, Fila M, Stoica C, Fathallah-Shaykh S, et al. Safety and efficacy of sucroferric oxyhydroxide in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2020 Oct 27. 10.1007/s00467-020-04805-y
56. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, Mavridis D, Johnson DW, Craig JC, et al. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis.* 2016 Nov;68(5):691-702. 10.1053/j.ajkd.2016.05.015. Epub 2016 Jul 22 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27461851>.
57. Lioulios G, Stangou M, Sarafidis PA, Tsouchnikas I, Minasidis I, Vainas A, et al. Chronic Therapy with Sucroferric Oxyhydroxide Does Not Affect Iron and Anemia Markers in Dialysis Patients. *Blood Purif.* 2020;49(4):440-7. 10.1159/000505432. Epub 2020 Feb 12
58. Burke SK, Slatopolsky EA, Goldberg DI. RenaGel, a novel calcium- and aluminium-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrol Dial Transplant.* 1997 Aug;12(8):1640-4. 10.1093/ndt/12.8.1640
59. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, Stenzel KH, Wombolt D, Goldberg D, et al. Poly[allylamine hydrochloride] (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1997 Jan;29(1):66-71. 10.1016/s0272-6386(97)90009-3
60. European Medicines Agency. Renagel: EPAR Product Information - EMEA/H/C/000254 - N/0115. 2020.
61. Schumacher SP, Schurgers LJ, Vervloet MG, Neradova A. Influence of pH and phosphate concentration on the phosphate binding capacity of five contemporary

- binders. An in vitro study. *Nephrology* (Carlton). 2019 Feb;24(2):221-6. 10.1111/nep.13245 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29479762>.
62. Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, Horne R. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol*. 2008 Jan 31;9:2. 10.1186/1471-2369-9-2 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18237373>.
63. Wang S, Alfieri T, Ramakrishnan K, Braunhofer P, Newsome BA. Serum phosphorus levels and pill burden are inversely associated with adherence in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Nov;29(11):2092-9. 10.1093/ndt/gft280 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24009281>.
64. Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun;4(6):1089-96. 10.2215/CJN.00290109. Epub 2009 May 7 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19423571>.
65. Medical Netcare GmbH. Jahresbericht zur Qualität in der Dialyse für den G-BA für das Berichtsjahr 2017 2018.
66. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, Van Damme-Lombaerts R, Godefroid N, Ghuysen MS, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2010 May;25(5):935-40. 10.1007/s00467-009-1424-2. Epub 2010 Feb 11
67. Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*. 2003 Apr;111(4 Pt 1):e382-7. 10.1542/peds.111.4.e382 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12671156>.
68. Areses Trapote R, Sanahuja Ibáñez MJ, Navarro M. [Epidemiology of chronic kidney disease in Spanish pediatric population. REPIR II Project]. *Nefrologia*. 2010;30(5):508-17. 10.3265/Nefrologia.pre2010.May.10402. Epub 2010 Jul 7
69. DESTATIS (Statistisches Bundesamt). Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland [Internet]. 2020 [updated 2020; cited]. Available from: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2020>.
70. GKV-Spitzenverband. Versicherte je System in Prozent [Internet]. 2020 [updated 2020; cited]. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2020_q2/300dpi_5/GKV-Kennzahlen_Versicherte_jeSystem_Prozent_300.jpg.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sucroferric Oxyhydroxide	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 (Zielpopulation)	Kontinuierlich	Dreimal täglich, 1.095 Behandlungen pro Patient pro Jahr	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>CKD, chronische Nierenerkrankung; GFR, glomeruläre Filtrationsrate.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Bestimmung des Behandlungsmodus und der Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr mit Sucroferric Oxyhydroxide wurde die entsprechende Fachinformation herangezogen: Dementsprechend soll Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) dreimal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden [1, 2]. Bei chronischer Nierenerkrankung handelt es sich um eine chronisch fortschreitende Grunderkrankung, in deren Verlauf eine anhaltende Hyperphosphatämie auftreten kann. Daher ist von einer kontinuierlichen Anwendung über 365 Tage im Jahr auszugehen.

Die zVT wurde vom G-BA in einem Beratungsgespräch am 26. November 2020 bestimmt (Vorgangsnummer 2020-B-298) [3].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Sucroferric Oxyhydroxide lautet:

- **eine Therapie nach Maßgabe des Arztes**

Da die zVT patientenindividuell unterschiedlich ist, können hier und in den folgenden Abschnitten keine Angaben zum Behandlungsmodus, der Behandlungsdauer sowie zu den Kosten der zVT gemacht werden. In der relevanten pädiatrischen Indikation werden im Rahmen

der medikamentösen Therapie außerdem nicht zugelassene Phosphatbinder off-label eingesetzt, sodass sich in den zugehörigen Fachinformationen keine Angaben zur Dosierung für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen finden [4-6].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sucroferric Oxyhydroxide	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 (Zielpopulation)	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>CKD, chronische Nierenerkrankung; GFR, glomeruläre Filtrationsrate.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sucroferric Oxyhydroxide ^a	Kinder mit CKD-Stadium 4 - 5 (definiert durch eine GFR <30 ml/min / 1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD: ≥ 2 bis <6 Jahre	365	Durchschnittlicher Verbrauch pro Tag ^b : 625 mg (1,25 Kautabletten ^a) Spanne ^b : 500 mg - 1.250 mg (1 - 2,5 Kautabletten ^a)	Durchschnittlicher Verbrauch ^b : 228.125 mg (456,25 Kautabletten) Spanne ^b : 182.500 mg - 456.250 mg (371 - 912,5 Kautabletten)
	Kinder mit CKD-Stadium 4 - 5 (definiert durch eine GFR <30 ml/min / 1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD: ≥ 6 bis <9 Jahre	365	Durchschnittlicher Verbrauch pro Tag ^b : 1.250 mg (2,5 Kautabletten ^a) Spanne ^b : 750 mg - 2.500 mg (1,5 - 5 Kautabletten)	Durchschnittlicher Verbrauch ^b : 456.250 mg (912,5 Kautabletten) Spanne ^b : 273.750 mg - 912.500 mg (547,5 - 1825 Kautabletten)
	Kinder mit CKD-Stadium 4 - 5 (definiert durch eine GFR <30 ml/min / 1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD: ≥ 9 bis <12 Jahre	365	Durchschnittlicher Verbrauch pro Tag ^b : 1.500 mg (3 Kautabletten ^a) Spanne ^b : 1.000 mg - 3.000 mg (2 - 6 Kautabletten)	Durchschnittlicher Verbrauch ^b : 547.500 mg (1095 Kautabletten) Spanne ^b : 365.000 mg - 1.095.000 mg (730 - 2190 Kautabletten)
	Kinder und Jugendliche mit CKD-Stadium 4 - 5 (definiert durch eine GFR <30 ml/min / 1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger	365	Durchschnittlicher Verbrauch pro Tag ^b : 1.500 mg (3 Kautabletten) Spanne ^b : 1.500 mg - 3.000 mg	Durchschnittlicher Verbrauch ^b : 547.500 mg (1095 Kautabletten) Spanne ^b : 547.500 mg -

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	CKD: ≥12 bis <18 Jahre		(3 - 6 Kautabletten)	1.095.000 mg (1.095 - 2.190 Kautabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich			
<p>CKD, chronische Nierenerkrankung; GFR, glomeruläre Filtrationsrate.</p> <p>a: Die Sachets als alternative Dosierung zu den Kautabletten sind zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht verfügbar. Zur Vergleichbarkeit der Angaben wird in allen Altersklassen der Verbrauch in Kautabletten dargestellt.</p> <p>b: Darstellung der Spanne entsprechend der Fachinformation mit der jeweiligen Startdosis als Untergrenze sowie der empfohlenen Maximaldosis als Obergrenze [1]. Die für Sucroferric Oxyhydroxide festgelegte DDD für Erwachsene beträgt mit 1.500 mg die Hälfte der für Erwachsene zugelassenen Maximaldosis. Der Durchschnittsverbrauch für Kinder wird entsprechend dieser Systematik mit der halben empfohlenen Maximaldosis der jeweiligen Altersgruppe angegeben [1, 7].</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für Sucroferric Oxyhydroxide existieren für die pädiatrische Zielpopulation keine DDD Angaben. Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Sucroferric Oxyhydroxide in Tabelle 3-9 wurden daher der Fachinformation entnommen: Die Initialdosis ist dabei abhängig vom Alter (zwischen 500 mg und 1.500 mg) und ergibt die Untergrenze; anschließend wird in Abhängigkeit vom Serumphosphat Spiegel des Patienten individuell titriert (altersabhängig auf bis zu 3.000 mg täglich) [1]. Die für Sucroferric Oxyhydroxide festgelegte DDD für Erwachsene beträgt mit 1.500 mg die Hälfte der für Erwachsene zugelassenen Maximaldosis. Der Durchschnittsverbrauch für Kinder wird entsprechend dieser Systematik mit der halben empfohlenen Maximaldosis der jeweiligen Altersgruppe angegeben [1, 7].

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sucroferric Oxyhydroxide (500 mg Kautabletten)	AVP für eine Flasche mit 30 Kautabletten à 500 mg Eisen: 67,21 €	62,23 €
	AVP für eine Flasche mit 90 Kautabletten à 500 mg Eisen: 180,10 €	168,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich	
AVP, Apothekenverkaufspreis. a: Die Berechnungen der Kosten erfolgten anhand der in der Lauer-Taxe (Stand: 01. Dez. 2020) gelisteten Preise mit dem bis zum 31. Dezember 2020 ermäßigten Mehrwertsteuersatz von 16,00%.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut Produktinformation von Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) enthält eine Flasche 30, bzw. 90 Kautabletten mit jeweils 500 mg Eisen pro Tablette. Eine Packung enthält demzufolge 15.000 mg bzw. 45.000 mg Eisen.

Die Angaben zum Apothekenverkaufspreis (AVP, brutto) und zur Höhe des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. Dezember 2020) entnommen. Laut Lauer-Taxe beträgt der AVP (brutto) für eine Flasche Velphoro® mit 30 Kautabletten 67,21 Euro. Der AVP (brutto) für eine Flasche Velphoro® mit 90 Kautabletten beträgt laut Lauer-Taxe 180,10 Euro. Nach Abzug des gesetzlichen Apothekenabschlags von 1,77 Euro sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (Flasche mit 30 Kautabletten: 3,21 Euro; Flasche mit 90 Kautabletten: 9,62 Euro) ergeben sich für Velphoro® Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte von 62,23 Euro für eine Flasche mit 30 Kautabletten, bzw. 168,71 Euro für eine Flasche mit 90 Kautabletten.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Sucroferric Oxyhydroxide	Nicht zutreffend			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Fachinformation für Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) schreibt die regelmäßige Überwachung des Serumphosphatspiegels vor [1]. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen während der Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide notwendig.

Die regelmäßige Überwachung des Serumphosphatspiegels ist eine allgemeine Empfehlung bei der Behandlung von CKD im Stadium 4 und 5 und findet sich auch in der jeweiligen Fachinformation von Sevelamercarbonat (Renvela) und Kalziumacetat (Prorenal) wieder [2, 4, 8, 9].

Da die Überwachung des Phosphatspiegels sowohl Teil der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels als auch Teil der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes ist, fließen die dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten hier nicht in die Berechnungen der GKV-Kosten ein.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Sucroferric Oxyhydroxide	Nicht zutreffend		

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-14: 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 Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sucroferric Oxyhydroxide	Kinder mit CKD-Stadium 4 - 5 (definiert durch eine GFR <30 ml/min / 1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD: ≥2 bis <6 Jahre	Für Packungsgröße mit 30 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 946,41 Niedrigster Verbrauch: 757,13 Höchster Verbrauch: 1.892,83	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	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			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 (definiert durch eine GFR <30 ml/min / 1,73 m ²) 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			Nicht zutreffend

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
		Für Packungsgröße mit 90 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 1710,53 Niedrigster Verbrauch: 1.026,31 Höchster Verbrauch: 3.421,06			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 (definiert durch eine GFR <30 ml/min / 1,73 m ²) 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	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	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			Für Packungsgröße mit 90 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 2.052,64 Niedrigster Verbrauch: 1.368,43 Höchster Verbrauch: 4.105,28

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a
	Kinder und Jugendliche mit CKD-Stadium 4 - 5 (definiert durch eine GFR <30 ml/min / 1,73 m ²) oder mit dialysepflichtiger CKD: ≥12 bis <18 Jahre	Für Packungsgröße mit 30 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 2.271,40 Niedrigster Verbrauch: 2.271,40 Höchster Verbrauch: 4.542,79	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Für Packungsgröße mit 30 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 2.271,40 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			Für Packungsgröße mit 90 Kautabletten à 500 mg Eisen: Durchschnittlicher Verbrauch: 2.052,64 Niedrigster Verbrauch: 2.052,64 Höchster Verbrauch: 4.105,28
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine Therapie nach Maßgabe des Arztes.	Patientenindividuell unterschiedlich				
<p>CKD, chronische Nierenerkrankung; GFR, glomeruläre Filtrationsrate.</p> <p>a: Die Jahrestherapiekosten wurden für die jeweilige Packungsgröße mit 30 bzw. 90 Tabletten á 500 mg über den Jahresverbrauch bei täglicher Einnahme entsprechend der Fachinformation berechnet [1]. Die jeweilige Startdosis repräsentiert die Untergrenze, die empfohlene Maximaldosis wird als Obergrenze angenommen. Der Durchschnittsverbrauch basiert auf der halben empfohlenen Maximaldosis der jeweiligen Altersgruppe (siehe beiliegende Excel-Datei). Die für Sucroferric Oxyhydroxide festgelegte DDD für Erwachsene beträgt mit 1.500 mg die Hälfte der für Erwachsene zugelassenen Maximaldosis. Der Durchschnittsverbrauch für Kinder wird entsprechend dieser Systematik mit der halben empfohlenen Maximaldosis der jeweiligen Altersgruppe angegeben [1, 7].</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die erwartete Inzidenz von CKD im Stadium 4 - 5 bei Kindern und Jugendlichen im Alter ab 2 Jahren wird, wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, für Deutschland auf etwa 97 Patienten geschätzt. Die Prävalenz wird für Kinder ab 2 Jahren mit einer CKD der Stadien 4 - 5 in Deutschland auf eine Spanne von 444 bis 529 geschätzt. Die angegebenen Schätzungen zur Inzidenz und Prävalenz des CKD-Stadiums 4 - 5 bei deutschen Kindern sind allerdings mit großer Unsicherheit behaftet. Die Inzidenz und Prävalenz der Hyperphosphatämie bei Kindern mit CKD wird näherungsweise aus der Inzidenz und Prävalenz der CKD bei Kindern abgeleitet, wie in Abschnitt 3.2.3. ausgeführt.

Gemäß Fachinformation ist Sucroferric Oxyhydroxide für Patienten mit Hämochromatose oder sonstigen Eisenüberladungskrankheiten, sowie bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirk- oder Trägerstoff (Maltodextrin, Mikrokristalline Cellulose, Xanthangummi, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat) kontraindiziert [1]. Der Anteil dieser kontraindizierten Patienten wird jedoch als vernachlässigbar angesehen, sodass sich daraus keine Einschränkung der Zielpopulation ergibt.

Aus der Prävalenz ergibt sich unter Einbezug des Anteils an GKV-Patienten von 88,09% eine Zielpopulation von 391 bis 466 Patienten.

Wie bereits für die Herleitung der Inzidenz und Prävalenz dargelegt, sind der Umfang und die Qualität der zugrunde liegenden Daten äußerst limitiert. Darum sind Aussagen zur derzeitigen Versorgungssituation in Deutschland nur schwer möglich. So liegen beispielsweise keine Daten zur Patientenpräferenz oder zu Versorgungsanteilen von Phosphatbindern für Kinder und Jugendliche mit CKD in Deutschland vor.

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

Eine Einschränkung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist möglich. Da das genaue Ausmaß des Einflusses auf die Versorgungsanteile auf Basis der vorliegenden Informationen nicht adäquat abgeschätzt werden kann, kann auch die sich daraus ergebende Änderung der Jahrestherapiekosten nicht angegeben werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Berechnungen des Medikamentenverbrauchs wurde nach den Vorgaben des G-BA auf Basis der Fachinformation von Sucroferric Oxyhydroxide ausgeführt [1]. Die Kosten pro Einheit wurden der Lauer Taxe entnommen.

Die Berechnungen der Versorgungsanteile beruhen auf den epidemiologischen Kalkulationen, die in Abschnitt 3.2.4 dargestellt sind. Die den jeweiligen Berechnungen zugrunde liegenden Annahmen und Datenquellen sind im Text selbst detailliert dargestellt.

Zur Bestimmung der Anzahl inzidenter und prävalenter Patienten in Abschnitt 3.2.3 in Deutschland erfolgte zunächst eine händische orientierende Recherche in Pubmed, sowie ebenfalls eine Auswertung aktueller Therapieleitlinien. Relevante epidemiologische Daten wurden manuell extrahiert und in Bezug auf Qualität und Übertragbarkeit sowie der zugrunde liegende Unsicherheit eingeschätzt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. European Medicines Agency. Velphoro: EPAR - Product Information - EMEA/H/C/002705 - X/0020/G. 2020.
2. 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.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2020-B-298. 2020.
4. bittermedizin. Fachinformation: Calciumacetat Prorenal® 500 mg Filmtabletten. 2019.
5. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG. CC-Nefro 500 mg Filmtabletten. 2019.
6. Teva. Fachinformation Antiphosphat 600 mg Filmtabletten (Stand: Mai 2020, Version 3). 2020. <http://www.fachinfo.de>.
7. Whocc. V03AE05: Sucroferric Oxyhydroxide [Internet]. 2019 [updated 2019; cited]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=V03AE05&showdescription=yes.
8. 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.
9. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney International. 2009;76:S121-S30.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Voraussetzung für eine qualitätsgesicherte Anwendung von Sucroferric Oxyhydroxide ist die Beachtung des zugelassenen Anwendungsgebietes, der Gegenanzeigen, der Warnhinweise, der Vorsichtsmaßnahmen, der Nebenwirkungen und der Wechselwirkungen gemäß Produktinformation (das im Folgenden dargestellte Pulver ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht verfügbar) [1].

Anforderungen an die Diagnostik

Es liegen keine gesonderten Anforderungen an die Diagnostik vor.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Es liegen keine gesonderten Anforderungen an die Qualifikation des medizinischen Personals vor.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Startdosis für Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Die empfohlene Startdosis ist 1.500 mg Eisen pro Tag (3 Tabletten), aufgeteilt über die Mahlzeiten des Tages.

Titrierung und Erhaltung bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre)

Der Serumphosphatspiegel muss überwacht und die Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch -Dosis alle 2 - 4 Wochen in Schritten von 500 mg Eisen pro Tag (1 Tablette) nach oben oder unten titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphatspiegel erzielt wird. Danach muss der Serumphosphatspiegel weiterhin regelmäßig überwacht werden.

In der klinischen Praxis findet die Behandlung auf Grundlage des Bedarfs zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels statt, wobei Patienten, die auf Sucroferric Oxyhydroxide ansprechen, für gewöhnlich den optimalen Serumphosphatspiegel mit einer täglichen Dosis von 1.500 bis 2.000 mg Eisen (3 bis 4 Tabletten) erreichen.

Wenn die Einnahme einer oder mehrerer Dosen vergessen wurde, sollte die normale Dosis des Arzneimittels wie gewohnt mit der nächsten Mahlzeit eingenommen werden.

Tolerierte tägliche Höchstdosis für Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre)

Die empfohlene Höchstdosis ist 3.000 mg Eisen (6 Tabletten).

Startdosis, Titrierung und Erhaltung bei Kindern (2 bis <12 Jahre)

Sucroferric Oxyhydroxide ist als Kautabletten (500 mg Eisen) für die Anwendung bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren erhältlich. Sucroferric Oxyhydroxide ist auch in Beuteln als 125 mg Pulver zum Einnehmen für die Anwendung bei Kindern von 2 bis <12 Jahren erhältlich. Die Wahl der Darreichungsform hängt von Alter, Präferenz, Charakteristika und Therapietreue (Compliance) des Patienten ab. Beim Wechsel der Darreichungsform sollte dieselbe empfohlene Dosis angewendet werden. Die empfohlenen Startdosen und Dosistitrationen von Sucroferric Oxyhydroxide für Kinder im Alter von 2 bis unter 12 Jahren sind in Tabelle 3-15 angegeben.

Tabelle 3-15: Empfohlene Startdosen und Dosistitrationen bei Kindern von 2 bis <12 Jahren

Patientenalter (in Jahren)	Tägliche Startdosis	Dosissteigerungen oder -verringierungen	Empfohlene tägliche Höchstdosis
≥ 2 bis <6	500 mg	125 mg oder 250 mg	1.250 mg
≥ 6 bis <9	750 mg	125, 250 oder 375 mg	2.500 mg
≥ 9 bis <12	1.000 mg	250 oder 500 mg	3.000 mg

Patienten von 2 bis <6 Jahren sollte das Pulver zum Einnehmen verabreicht werden, da Kautabletten für diese Altersgruppe nicht geeignet sind.

Patienten von 6 bis <12 Jahren können statt dem Sucroferric Oxyhydroxide Pulver zum Einnehmen oder in Kombination damit Sucroferric Oxyhydroxide Kautabletten verschrieben werden, falls die tägliche Dosis 1.000 mg Eisen (2 Kautabletten) oder mehr beträgt.

Der Serumphosphatspiegel muss überwacht und die Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch-Dosis einmal alle 2 Wochen durch Anpassung der täglichen Dosis gemäß Tabelle 3-15 nach oben oder unten titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphatspiegel erzielt wird. Danach muss der Serumphosphatspiegel weiterhin regelmäßig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche (<2 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sucroferric Oxyhydroxide bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Sucroferric Oxyhydroxide wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen CKD-Patienten eingesetzt, die sich einer HD oder einer PD unterziehen. Es liegen keine klinischen Daten für Patienten vor, bei denen eine eingeschränkte Nierenfunktion im Frühstadium vorliegt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion wurden von einer Teilnahme an klinischen Studien zum Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch ausgeschlossen. Es wurden jedoch keine Anzeichen für Leberfunktionsstörungen oder eine wesentliche Veränderung der Leberenzyme in den klinischen Studien zum Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch beobachtet.

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

Sucroferric Oxyhydroxide wurde an mehr als 248 älteren Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren) in der vorgesehenen Dosierung angewendet. Von der Gesamtzahl der Patienten in klinischen Studien mit Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch waren 29,7% im Alter von 65 Jahren und älter und 8,7% waren 75 Jahre und älter. In diesen Studien wurden keine besonderen Richtlinien für die Dosis und Gabe angewendet, und es lagen keine wesentlichen Bedenken hinsichtlich der Dosierungspläne vor.

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.

Vor der Verabreichung muss das Velphoro® Pulver zum Einnehmen mit einer kleinen Menge weicher Nahrung (z. B. Apfelmus) oder mit einem kohlenstofffreien Getränk oder Wasser vermischt und mit den Mahlzeiten eingenommen werden. Für jeden Beutel Pulver zum Einnehmen werden mindestens 5 ml Flüssigkeit für eine Suspension benötigt, d. h. 2 Beutel

müssen in mindestens 10 ml Wasser aufgelöst werden. Die Menge an Flüssigkeit kann erhöht werden, wenn die tägliche Gesamtflüssigkeitsaufnahme trotzdem den Ernährungsvorschriften für den jeweiligen Patienten entspricht.

Die Patienten sollten Velphoro® Pulver zum Einnehmen innerhalb von 30 Minuten nach dem Auflösen einnehmen. Velphoro® Pulver zum Einnehmen sollte nicht (z. B. in der Mikrowelle) erhitzt oder mit erhitzten Lebensmitteln oder Flüssigkeiten vermischt werden. Die Mischung sollte gut umgerührt werden, da sich das Pulver nicht vollständig auflöst und als Suspension mit rotbrauner Farbe verbleibt. Wenn nötig, sollte die Suspension vor der Einnahme erneut umgerührt werden.

Die verschriebene und wie oben beschrieben in Wasser aufgelöste Dosis Velphoro® Pulver zum Einnehmen kann über eine Magensonde >6 FR (Charrière) verabreicht werden. Befolgen Sie die Anweisungen des Herstellers für die Ernährungssonde bei der Verabreichung des Arzneimittels. Um eine korrekte Dosierung sicherzustellen, muss die Magensonde nach der Verabreichung der Suspension zum Einnehmen mit Wasser gespült werden.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Kautabletten: Waldbeeren-Aroma, Neohesperidindihydrochalcon, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid; Pulver: Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Maltodextrin, Mikrokristalline Cellulose, Xanthangummi).
- 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 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.

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.

Kautabletten

Velphoro® enthält Kartoffelstärke und vorverkleisterte Stärke aus Mais. Patienten mit Diabetes sollten beachten, dass eine Tablette Velphoro® etwa 1,4 g Kohlenhydrate (entsprechend 0,116 Broteinheiten) entspricht.

Pulver

Sucroferric Oxyhydroxide enthält Kartoffelstärke und vorverkleisterte Stärke aus Mais. Patienten mit Diabetes sollten beachten, dass ein Beutel Sucroferric Oxyhydroxide Pulver zum Einnehmen etwa 0,7 g Kohlenhydrate (entsprechend 0,056 Broteinheiten) entspricht.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sucroferric Oxyhydroxide wird fast nicht aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert. Wenngleich das Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gering erscheint, sollten im Fall einer gleichzeitigen Behandlung mit Arzneimitteln mit engem therapeutischen Fenster bei Einleitung der Behandlung oder Dosisanpassung von Sucroferric Oxyhydroxide oder dem begleitenden Arzneimittel klinische Wirkung und unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Alternativ sollte der Arzt eine Messung der Blutspiegel in Erwägung ziehen. Bei Gabe eines Arzneimittels, das bereits bekannte Wechselwirkungen mit Eisen hat (wie Alendronat und Doxycyclin) oder das allein auf Grundlage von In-vitro-Studien die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch besteht, wie Levothyroxin, sollte das betreffende Arzneimittel mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach Sucroferric Oxyhydroxide angewendet werden.

In-vitro-Studien mit den folgenden Wirkstoffen zeigten keine relevanten Wechselwirkungen: Acetylsalicylsäure, Cephalexin, Cinacalcet, Ciprofloxacin, Clopidogrel, Enalapril, Hydrochlorothiazid, Metformin, Metoprolol, Nifedipin, Pioglitazon und Chinidin.

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei gesunden Probanden durchgeführt. Sie wurden mit gesunden männlichen und weiblichen Probanden mit Losartan, Furosemid, Digoxin, Warfarin und Omeprazol durchgeführt. Eine gleichzeitige Gabe von Sucroferric Oxyhydroxide beeinflusste die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel nicht, wie anhand der Fläche unter der Kurve (AUC) gemessen wurde.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch sich nicht auf die lipidsenkende Wirkung von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z. B. Atorvastatin und Simvastatin) auswirkt. Weiterhin konnte in Post-Hoc-Analysen von klinischen Studien kein Einfluss von Sucroferric Oxyhydroxide auf den iPTH-mindernden Effekt von oralen Vitamin D-Analoga gezeigt werden. Der Vitamin D- sowie der 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Spiegel blieben unverändert.

Sucroferric Oxyhydroxide hat keine Auswirkungen auf Okkultbluttests auf Guajak-Basis (Hämokult) oder auf immunologische Okkultbluttests (iColo Rectal und Hexagon Obti).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten für die Verwendung von Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch in der Schwangerschaft vor.

Tierexperimentelle Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität zeigten keine Risiken in Bezug auf Schwangerschaft, Embryonal- und Fötusentwicklung, Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung. Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch sollte bei schwangeren Frauen nur bei eindeutigem Bedarf und nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt werden.

Stillzeit

Zur Anwendung von Sucroferric Oxyhydroxide bei stillenden Frauen liegen keine klinischen Daten vor. Die minimale Absorption des Eisens aus Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch macht eine Ausscheidung von Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch über die Muttermilch unwahrscheinlich. Bei der Entscheidung, ob weiter gestillt oder die Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch-Therapie fortgesetzt werden sollte, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Sucroferric Oxyhydroxide-Therapie für die Mutter abzuwägen.

Fertilität

Es gibt keine Daten zu den Auswirkungen von Sucroferric Oxyhydroxide auf die Fertilität beim Menschen. In tierexperimentellen Studien wurden nach der Behandlung mit Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch keine negativen Auswirkungen auf die Paarungsleistung, die Fertilität und die Wurfparameter festgestellt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sucroferric Oxyhydroxide hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Fälle einer Überdosierung von Sucroferric Oxyhydroxide (z. B. Hypophosphatämie) sollten entsprechend der gängigen klinischen Standardpraxis behandelt werden.

Pharmazeutische Angaben

Die Liste der sonstigen Bestandteile von Sucroferric Oxyhydroxide enthält Waldbeeren-Aroma Neohesperidindihydrochalcon, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen der Flasche: 90 Tage

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Entsprechend des Risk Management Plans bestehen keine Risiken [2]. Daher bedarf es keiner expliziten Maßnahmen zur Risikominimierung.

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 gemachten Angaben wurden den Anhängen I bis IV des EPAR für Sucroferric Oxyhydroxide sowie der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung des Risk-Management-Plans entnommen [1, 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency. Velphoro: EPAR - Product Information - EMEA/H/C/002705 - X/0020/G. 2020.
2. European Medicines Agency. Velphoro: EPAR - Risk-management-plan summary. 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-16: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten, auch mittels trägergebundener (vorportionierter) Reagenzien, Phosphor anorganisch	Der Serumphosphatspiegel muss überwacht und die Eisen(III)-hydroxid-oxid-Sucrose-Stärke-Gemisch -Dosis alle 2 – 4 Wochen in Schritten von 500 mg Eisen pro Tag (1 Tablette) nach oben oder unten titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphatspiegel erzielt wird. Danach muss der Serumphosphatspiegel weiterhin regelmäßig überwacht werden.	Ja
2	Einführung einer Magenverweilsonde	Die verschriebene und wie oben beschrieben in Wasser aufgelöste Dosis Velphoro® Pulver zum Einnehmen kann über eine Magensonde >6 FR (Charrière) verabreicht werden.	Nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Produktinformation entspricht dem 26. November 2020 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß der aktuell gültigen Produktinformation von Sucroferriic Oxyhydroxide zu seiner Anwendung angeführt sind, sind im EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand 2020/Q4 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency. Velphoro: EPAR - Product Information - EMEA/H/C/002705 - X/0020/G. 2020.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2020. 2020.