

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro)

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.10.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Auswahl in Deutschland derzeit verfügbarer Phosphatbinderklassen.....	7
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sucroferric Oxyhydroxide
Handelsname:	Velphoro [®]
ATC-Code:	V03AE05

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10203017	EU/1/14/943/001	Jede Kautablette enthält 500 mg Eisen in Form von Sucroferric Oxyhydroxide, auch als Mischung aus polynuklearem Eisen(III)-hydroxid-oxid, Saccharose und Stärke bekannt.	30 Kautabletten
10203000	EU/1/14/943/002		90 Kautabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Velphoro soll zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) eingesetzt werden, die sich einer Hämodialyse (HD) oder einer Peritonealdialyse (PD) unterziehen.

Velphoro, Wirkstoffname Sucroferric Oxyhydroxide, und unternehmensintern als PA21 bezeichnet, ist ein oraler Phosphatbinder mit sehr hohem Phosphatbindungsvermögen, der eine Neuentwicklung aus eisenbasierten Produkten darstellt. Velphoro enthält eine Mischung aus stabilisiertem polynuklearem Eisen(III)-hydroxid-oxid (pn-FeOOH), Saccharose und Stärke (ca. 33 % m / m von FeOOH, 30 % m / m Saccharose, 28 % m / m Stärke und ≤ 10 % m / m Wasser; der Eisengehalt beträgt ca. 21 % m / m). Saccharose stabilisiert den FeOOH-Kern um das hohe Phosphatbindungsvermögen zu gewähren. [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2013, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France 2014]

Nach der Nahrungsaufnahme und der Einnahme der Velphoro Kautablette erfolgt durch den physiologischen pH-Bereich des Gastrointestinaltrakts eine starke Phosphatbindung mittels Ligandenaustausch zwischen Hydroxygruppen und / oder Wasser und den Phosphationen. Die optimale Bindungsaffinität liegt hier in einem breiten pH-Bereich zwischen pH 3 und 8. Das durch die Nahrung aufgenommene Phosphat wird somit gebunden, kann folglich nicht in den Blutkreislauf aufgenommen werden und der Serumphosphatspiegel wird gesenkt. Das an Sucroferric Oxyhydroxide gebundene Phosphat wird über die Fäzes später wieder ausgeschieden. Um den phosphatsenkenden Effekt zu maximieren soll Sucroferric Oxyhydroxide zusammen mit der Mahlzeit verabreicht werden.

Der polynukleare Eisen(III)-hydroxid-oxid (pn-FeOOH) Kern ist praktisch unlöslich und wird nicht als Eisenpräparat sondern als Phosphatbinder verwendet. Das Eisen wird nur minimal im Gastrointestinaltrakt absorbiert und ebenfalls nur minimal in den Blutkreislauf aufgenommen. Mononukleares Eisen(III)-hydroxid-oxid, das Abbauprodukt, kann jedoch in Abhängigkeit des pH-Wertes und der Zusammensetzung des Gastrointestinaltrakts von der Oberfläche von Eisen(III)-hydroxid-oxid (pn-FeOOH) gelöst werden. In vitro Daten haben gezeigt, dass die Freisetzung hauptsächlich bei niedrigem pH-Wert (äquivalent des Magen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

pH-Werts im nüchternen Zustand) stattfindet. Eine minimale Freisetzung von Eisen im Gastrointestinaltrakt findet ebenfalls statt, wobei dessen Absorption stark limitiert ist.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Velphoro ist als Phosphatbinder zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) indiziert, die sich einer Hämodialyse (HD) oder einer Peritonealdialyse (PD) unterziehen.

Phosphatbinder sind Chelatbildner welche oral mit den Mahlzeiten eingenommen werden. Über die Nahrung aufgenommenes Phosphat wird im Magen-Darm-Trakt gebunden und kann somit nicht in die Blutbahn gelangen. Es kommt so zu einer indirekten Senkung des Serumphosphatspiegels.

Generell werden fünf verschiedene Arten von Phosphatbindern unterschieden: Kalzium-(Magnesium / Kalzium) und Aluminiumsalze stellen die traditionellen Behandlungsmittel dar, Sevelamer, Lanthanarbonat und Colestilan sind neuere Entwicklungen auf dem Markt. [Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2009]

Tabelle 2-3: Auswahl in Deutschland derzeit verfügbarer Phosphatbinderklassen

Wirkstoff	Markenname	Hersteller
Aluminiumhydroxid	Antiphosphat [®]	Teva
Kalziumacetat	Calcet [®]	Teva
Kalziumcarbonat	Dreisacarb [®]	Teva
Kalziumacetat / Magnesiumcarbonat	OsvaRen [®]	Fresenius Medical Care Nephrologica
Lanthanarbonat-hydrat	Fosrenol [®]	Shire
Sevelamerhydrochlorid	Renagel [®]	Genzyme
Sevelamercarbonat	Renvela [®]	Genzyme
Colestilan	BindRen [®]	Mitsubishi Pharma

Quellen: [Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2009], [Schwabe 2013], eigene Recherche

Aluminiumsalze werden eher selten verwendet. [Schwabe 2013] Der Phosphatbindung durch Aluminiumsalze liegen zwei verschiedene Mechanismen zu Grunde. Zum einen adsorbiert kolloidal gelöstes Aluminiumhydroxid Phosphat an der positiv geladenen Oberfläche, zum anderen kommt es zur Ausfällung von schwerlöslichem Aluminiumphosphat und dadurch zu einem laufendem Entzug von Phosphationen aus dem Nahrungsbrei. [Medice 2014, Teva 2014]. Die Salze werden anschließend mit den Fäzes ausgeschieden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und langfristiger Einnahme hoher Dosierungen kann es durch die Teil-

resorption des Aluminiums zur Aluminiumeinlagerung vor allem in Knochen- und Nervengewebe kommen. Dies kann zur Dialyse-Osteomalazie und Dialyse-Enzephalopathie führen. Entsprechend wurden Kontraindikationen und Warnhinweise in der Fachinformation formuliert. Aluminiumbasierte Phosphatbinder werden von aktuellen Leitlinien ausschließlich zur kurzzeitigen Anwendung empfohlen [Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2009, KDIGO 2009, National Kidney Foundation 2003]. Dies entspricht auch der Auffassung des G-BA: „Entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sind aluminiumhaltige Phosphatbinder aufgrund der Akkumulationsgefahr für die Langzeittherapie ungeeignet.“ [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014] Sucroferric Oxyhydroxide enthält kein Aluminium, zusätzlich wird dessen Abbauprodukt nur in geringem Ausmaß resorbiert.

Kalziumacetat und Kalziumcarbonat werden am häufigsten verwendet, entweder als alleiniger Wirkstoff, oder in Kombination mit Magnesiumcarbonat. Kalziumacetat und Kalziumcarbonat führen indirekt zu einer Senkung der Serumphosphatspiegels nach Bildung eines schwerlöslichen Komplexes mit dem Phosphat. Magnesiumcarbonat bildet mit dem aus der Nahrung zugeführten Phosphat schwerlösliche Magnesiumphosphatsalze im Darm, die mit dem Stuhl ausgeschieden werden, was zu einer Senkung des Serumphosphatspiegels führt. Übrig gebliebenes Kalzium und Magnesium wird vom Organismus resorbiert. Maßgebliche resultierende Limitation der Kalziumsalze ist die Hypercalcämie, von der ca. 50 % der Patienten mit CKD unter Hämodialyse betroffen sind. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014] Die Verwendung der Kalziumsalze kann ebenfalls in einer zu starken Unterdrückung des Parathormons (PTH) resultieren. [Elseviers 2009, London 2004, Meric 1990, Schaefer 1992] Weiterhin spielt die kumulative Kalziumzufuhr ebenfalls eine erhebliche Rolle bei der Entstehung von Gefäßkalzifikationen. Sucroferric Oxyhydroxide ist ein Kalziumfreier Phosphatbinder, der somit schon aufgrund der Wirkstoffeigenschaften die kardiovaskulären Komplikationen und Gefäßverkalkungen, welche mit einer Beeinflussung des Serumkalziumspiegels einhergehen, umgeht. [Block 2001, Block 1998, Kanbay 2009, London 2004, Moe 2006]

In Fosrenol ist Lanthancarbonat-Hydrat enthalten. Im sauren Milieu des Magens werden Lanthanionen freigesetzt, welche eine hohe Affinität für das mit der Nahrung aufgenommene Phosphat haben. Als Folge der Bildung von unlöslichen Lanthanphosphatkomplexen, wird die Resorption von Phosphat aus dem Magen-Darm-Trakt verringert, der Komplex wird mit den Fäzes ausgeschieden. Nach oraler Aufnahme wird Lanthancarbonat-Hydrat aufgrund geringer Wasserlöslichkeit in minimalen Mengen resorbiert, kann sich jedoch im Gewebe einlagern. [Shire 2013, Spasovski 2006]

Bei Sevelamer handelt es sich um ein kationisches Polymer welches nicht absorbiert wird. Sevelamer ist in der Lage das Phosphat und andere Anionen reversibel zu binden. Die Aminbindungsstellen von Sevelamer müssen zuerst im Magen protoniert werden, um Phosphat binden zu können. Der entstandene Komplex wird über die Fäzes ausgeschieden. Sevelamer hat eine hohe Tablettenlast und kann zu gastrointestinalen Störungen führen, was wiederum die Therapietreue sowie die Wirksamkeit negativ beeinflussen kann. Sucroferric

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Oxyhydroxide besitzt hingegen ein hohes Phosphatbindungsvermögen, was die Tablettenlast reduziert. [Burke 1997, Chertow 1997, Genzyme Corporation 2011a, Genzyme Corporation 2011b]

Colestilan ist ein langkettiger polymerer Anionenaustauscher, welcher zur Wirkstoffgruppe der nicht-kalzium-, nicht-aluminium- und nicht-magnesiumbasierten Phosphatbinder zählt. Phosphat und Gallensäure werden unter Freisetzung von Chlorid mittels ionischer Wechselwirkungen an das kationische Polymer gebunden. Durch eine delokalisierte positive Ladung am Imidazolring muss Colestilan im Gegensatz zu Sevelamer nicht erst im Magen protoniert werden, um das Phosphat binden zu können. Die Phosphatbindefähigkeit ist somit weniger pH-abhängig und Colestilan besitzt damit geringere Einschränkungen (Kombination mit Antazida etc.) in der Anwendbarkeit als Sevelamer. Sowohl Colestilan als auch die resultierenden Komplexe werden mit den Fäzes ausgeschieden und nicht resorbiert. Es kommt zur Senkung der Serumphosphatspiegels. Colestilan bindet auch Gallensäuren und senkt dadurch die LDL-Cholesterinkonzentration im Serum. [Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH 2013a, Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH 2013b]

Zusammenfassend unterscheidet sich Velphoro von den bislang verfügbaren Phosphatbindern wirkungsbezogen vor allem dadurch, dass es weder Kalzium, Aluminium, Magnesium oder Lanthan enthält. Damit werden auch die entsprechenden, oben dargestellten Limitationen dieser Wirkstoffklassen umgangen: So sind aluminiumhaltige Phosphatbinder für die Langzeittherapie aufgrund der Akkumulation von Aluminium im Organismus ungeeignet [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014][Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014][Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014]. Auch die Langzeitakkumulation von Lanthan im Körper ist bislang nicht hinreichend geklärt. Kalziumbasierte Phosphatbinder führen zu einer Erhöhung des Kalziumspiegels im Organismus und werden mit der Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Sevelamer bietet den Vorteil der Kalzium- und Metallfreiheit, wobei keine Daten zur Einnahme von Sevelamer über einen Zeitraum von länger als einem Jahr vorliegen, [Genzyme 2011, Genzyme a Sanofi company 2014][Genzyme 2011, Genzyme a Sanofi company 2014] sodass eine Anreicherung und Absorption im Körper nicht ausgeschlossen werden kann. Colestilan zeigt eine geringere pH-Abhängigkeit in der Phosphatbindung als Sevelamer, seine Bindung von Cholesterin und Harnsäure kostet aber im Vergleich zu Velphoro Bindungskapazität, die Velphoro ausschließlich zur Senkung des Serumphosphatspiegels zur Verfügung stellt.

Die Bindungskapazität von Velphoro trägt auch zu einer geringeren geringere Tablettenlast bei. So wird die Initialdosis unter Colestilan mit 6-9 Tabletten vorgegeben – gegenüber 3 Tabletten bei Velphoro.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Velphoro wird zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) eingesetzt, die sich einer Hämodialyse (HD) oder einer Peritonealdialyse (PD) unterziehen.</p> <p>Velphoro sollte im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, dazu zählen die Zuführung von Calcium-Präparaten, 1,25-Dihydroxivitamin D3 oder einem seiner Analoge oder Kalziummimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.</p>	nein	26. August 2014	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro). [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014]

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 0 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Sucroferric Oxyhydroxide und der Wirkmechanismen anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurde auf die Fachinformationen des jeweiligen Arzneimittels, Studienberichte der klinischen Studien zu PA21 [Vifor Pharma 2012a, Vifor Pharma 2012b, Vifor Pharma 2013], sowie Sekundärliteratur zurückgegriffen. Die verwendeten Quellen sind jeweils im Text angegeben.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Block, G. A. 2001. Control of serum phosphorus: implications for coronary artery calcification and calcific uremic arteriolopathy (calciphylaxis). *Current opinion in nephrology and hypertension*, 10(6):741-7.
2. Block, G. A.; Hulbert-Shearon, T. E.; Levin, N. W.; Port, F. K. 1998. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 31(4):607-17.
3. Burke, S. K.; Slatopolsky, E. A.; Goldberg, D. I. 1997. RenaGel, a novel calcium- and aluminium-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 12(8):1640-4.
4. Chertow, G. M.; Burke, S. K.; Lazarus, J. M.; Stenzel, K. H.; Wombolt, D. et al. 1997. Poly[allylamine hydrochloride] (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 29(1):66-71.
5. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2009. Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse. Schriftenreihe Health Technology Assessment, HTA-Bericht 87, (Bd.83). Verfügbar unter: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta236_bericht_de.pdf [Zugriffsdatum: 30.06.2014].
6. Elseviers, M.; De Vos, J. Y. 2009. The use of phosphate binders: data from contributors to the European Practice Database. *Journal of renal care*, 35 Suppl 1:14-8.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Colestilan - Vom 20. Februar 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2692/2014-02-20_AM-RL-XII_Colestilan_Aenderungsbeschluss_TrG.pdf [Zugriffsdatum: 30.06.2014].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

8. Genzyme. 2011. Fachinformation Renagel 800 mg Filmtabletten (Stand: 12/2011). Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> [Zugriffsdatum: 26.06.2014].
9. Genzyme a Sanofi company. 2014. Fachinformation Renvela 800 mg Filmtabletten (Stand: 03/2014). Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> [Zugriffsdatum: 26.06.2014].
10. Genzyme Corporation. 2011a. Prescibing information - Renagel[®] Tablets 400, 800 mg. Verfügbar unter: <http://www.renassist.com/media/pdf/GEN-Renagel%20PI%202011%20NEW.pdf> [Zugriffsdatum: 07.07.2014].
11. Genzyme Corporation. 2011b. Prescibing information - Renvela[®] Verfügbar unter: http://www.renvela.com/docs/pdf/RV382_Renvela_PI_08.2011.pdf [Zugriffsdatum: 07.07.2014].
12. Kanbay, M.; Goldsmith, D.; Akcay, A.; Covic, A. 2009. Phosphate - the silent stealthy cardiorenal culprit in all stages of chronic kidney disease: a systematic review. *Blood purification*, 27(2):220-30.
13. KDIGO. 2009. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*, 76(113). Verfügbar unter: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf [Zugriffsdatum: 20.06.2014].
14. London, G. M.; Marty, C.; Marchais, S. J.; Guerin, A. P.; Metivier, F. et al. 2004. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 15(7):1943-51.
15. Medice. 2014. Fachinformation Phosphonorm 300 mg Hartkapseln (Stand: 05/2014). Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum: 27.08.2014].
16. Meric, F.; Yap, P.; Bia, M. J. 1990. Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 16(5):459-64.
17. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH. 2013a. Fachinformation Colestilan 1g Filmtabletten (Stand: 08/2013). Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum: 28.06.2014].

18. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH. 2013b. Modul 2 des Dossiers zur Nutzenbewertung zu Colestilan (BindRen®). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-248/2013-03-28_Modul2_Colestilan.pdf [Zugriffsdatum: 07.07.2014].
19. Moe, S. M.; Chertow, G. M. 2006. The case against calcium-based phosphate binders. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 1(4):697-703.
20. National Kidney Foundation. 2003. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*, 42(4), Suppl. 3 Verfügbar unter: <http://www.kidney.org/sites/default/files/docs/boneguidelines.pdf> [Zugriffsdatum: 01.07.2014].
21. Schaefer, K.; Umlauf, E.; von Herrath, D. 1992. Reduced risk of hypercalcemia for hemodialysis patients by administering calcitriol at night. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 19(5):460-4.
22. Schwabe, U.; Paffrath, D. 2013. Kapitel 37: Osteoporosemittel - Unterkapitel: Phosphatbinder. *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Springer-Verlag Berlin. S.796-799.
23. Shire. 2013. Fachinformation Fosrenol Kautabletten (Stand: 10/2013). Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> [Zugriffsdatum: 26.06.2014].
24. Spasovski, G. B.; Sikole, A.; Gelev, S.; Masin-Spasovska, J.; Freemont, T. et al. 2006. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 21(8):2217-24.
25. Teva. 2014. Fachinformation Antiphosphat 600 mg Filmtabletten (Stand: 07/2014). Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> [Zugriffsdatum: 21.09.2014].
26. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. 2013. PA21 RESPONSE TO CHMP DAY 120 LIST OF QUESTIONS.
27. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. 2014. Fachinformation Velphoro (Datum der Zulassungserteilung: 26.08.2014).

28. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France. 2014. ANNEX I Summary of product characteristics - Velphoro (Stand: 30.06.2014).

29. Vifor Pharma. 2012a. Studienbericht zur Studie PA-CL-3A - Re-Analysis - Titel: Clinical Study Report An Open-label, Randomised, Active-controlled Multicentre Phase 2 Dose Finding Study to Evaluate the Ability of PA21 to Lower Serum Phosphate Levels and the Tolerability in Patients with Chronic Kidney Disease on Maintenance Haemodialysis.

30. Vifor Pharma. 2012b. Studienbericht zur Studie PA-CL-05A - Titel: Clinical Study Report An Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre, Phase 3 Study to Investigate the Safety and Efficacy of PA21 Compared with Sevelamer Carbonate Followed by a Randomised Comparison of PA21 Maintenance Dose Versus PA21 Low Dose in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia.

31. Vifor Pharma. 2013. Studienbericht zur Studie PA-CL-05A/05B - Titel: Clinical Study Report Open-label, Randomised, Active-controlled, Parallel Group, Multicentre Phase 3 Studies to Investigate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of PA21 compared with Sevelamer Carbonate in Dialysis Patients with Hyperphosphataemia. An Integrated Report for Study PA-CL-05A and Extension Study PA-CL-05B.