

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro)

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Kontrolle des Phosphatspiegels bei Patienten mit
terminaler Niereninsuffizienz*

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

Stand: 01.10.2014

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 7 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 9 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1..... | 10 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1..... | 12 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 13 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 13 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung..... | 18 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland..... | 21 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 39 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 42 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2..... | 43 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 51 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 57 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 57 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 61 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 64 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 65 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten..... | 70 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 75 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3..... | 78 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 79 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 81 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation..... | 81 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 85 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 86 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan..... | 87 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung..... | 91 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4..... | 92 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 93 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 3-1: Leitlinienempfehlungen zu überwachender Parameter..... | 17 |
| Tabelle 3-2: Übersicht der in Deutschland zugelassenen Phosphatbinder..... | 19 |
| Tabelle 3-3: Verfügbare Originaldaten zur Inzidenz der chronischen Dialyse in Deutschland, Datenquellen: 2002 – 2006 [QuaSi-Niere]; 2010 – 2012 [MNC]..... | 25 |
| Tabelle 3-4: Ableitung der Inzidenz und der Inzidenzrate pro 1 Mio. Versicherte der chronischen Dialyse in Deutschland für erwachsene GKV-Versicherte (eigene Berechnungen) | 26 |
| Tabelle 3-5: Verfügbare Originaldaten zur Prävalenz der chronischen Dialyse in Deutschland, Datenquellen: 2002 – 2006 [QuaSi-Niere]; 2010 - 2012 [MNC] | 28 |
| Tabelle 3-6: Ableitung der Prävalenzrate der chronischen Dialyse in Deutschland für erwachsene GKV-Versicherte (eigene Berechnung) | 29 |
| Tabelle 3-7: Prozentanteil der Dialysepatienten mit Phosphatbindermedikation (DOPPS Germany + eigene Berechnung)..... | 30 |
| Tabelle 3-8: Ableitung der Inzidenzrate für chronische Dialyse in Deutschland für Erwachsene mit Phosphatbindertherapie in der GKV (eigene Berechnung auf Basis der Berechnung der inzidenten Fälle und DOPPS)..... | 31 |
| Tabelle 3-9: Ableitung der Prävalenzrate für chronische Dialyse in Deutschland für Erwachsene mit Phosphatbindertherapie (eigene Berechnung auf Basis der Berechnung der prävalenten Fälle in der GKV und DOPPS [Arbor Research Collaborative for Health 2011b]..... | 32 |
| Tabelle 3-10: Prävalenzrate in Deutschland für Erwachsene unter chronischer Dialyse und medikamentöser Kontrolle des Phosphatspiegels sowie Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder (Teilpopulation A2) | 34 |
| Tabelle 3-11: Prozentuale Änderung von Inzidenz und Prävalenz der chronischen Dialyse in Deutschland für Erwachsene im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr (eigene Berechnung auf Basis der berechneten Anzahl Erwachsener aus der jeweiligen Datenquelle)..... | 35 |
| Tabelle 3-12: Hochrechnung der Inzidenzen für chronische Dialyse in Deutschland für Erwachsene sowie für die Behandlung mit Phosphatbindern über die kommenden 5 Jahre (eigene Kalkulation auf Basis der Berechnung der inzidenten Fälle in der GKV und DOPPS4) | 37 |
| Tabelle 3-13: Hochrechnung der Prävalenz für chronische Dialyse in Deutschland für Erwachsene sowie für die Behandlung mit Phosphatbindertherapie über die kommenden 5 Jahre (eigene Kalkulation auf Basis der Berechnung prävalenter Fälle in der GKV und DOPPS4) | 38 |
| Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: Erwachsene GKV-Versicherte unter chronische Dialyse und Anteil mit medikamentöser Kontrolle des Phosphatspiegels (RSA + jeweils eigene Berechnungen)..... | 40 |
| Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)..... | 42 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 3-16: Originaldaten zur Prävalenz der chronischen Dialyse in Deutschland, Ambulante GKV-Patienten: RSA Quartalsberichte von 2011, 2012 und 2013 [Bundesversicherungsamt 2011, Bundesversicherungsamt 2012, Bundesversicherungsamt 2013]..... | 46 |
| Tabelle 3-17: Berechnung des Anteils Patienten unter Phosphatbindertherapie mit Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder (Datenbasis: [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b]) | 49 |
| Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 58 |
| Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 60 |
| Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 61 |
| Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 64 |
| Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 66 |
| Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 67 |
| Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)..... | 69 |
| Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... | 71 |
| Tabelle 3-26: Erwartete Versorgungsanteile für Sucroferric Oxyhydroxide für die Teilpopulation A2 für die Jahre 2014-2017 [FMC 2014] | 75 |
| Tabelle 3-27: Erwartete Anzahl mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelter GKV-Patienten 2014-2017 (eigene Berechnungen) | 76 |
| Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Einbeziehung der erwarteten Versorgungsanteile..... | 77 |
| Tabelle 3-29: Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)..... | 88 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 1: Klassifikation des chronischen Nierenversagens nach Albuminurie und GFR sowie prognostisches Risiko [KDIGO 2013] | 14 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|-------------------------------------------------------------------|
| AM-RL | Arzneimittel-Richtlinie |
| AIDS | Acquired Immune Deficiency Syndrome |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| Ca | Calcium |
| CKD | 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 |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ESRD | End Stage Renal Disease |
| EU | Europäische Union |
| FI | Fachinformation |
| FMC | Fresenius Medical Care Deutschland GmbH |
| G | Gramm |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GBE | Gesundheitsberichterstattung des Bundes |
| Gesamtbev. | Gesamtbevölkerung |
| GFR | Globuläre 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 |
| Lj. | Lebensjahr |
| MBD | Mineral and Bone Disorder |
| mg | Milligramm |
| mL | Milliliter |
| mmol | Millimol |
| MNC | Medical Netcare |
| Mio. | Millionen |
| PA21 | Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) |
| PASS | Post-Authorisation Safety Study |
| PB | Phosphatbinder |
| PD | Peritonealdialyse |
| PTH | Parathormon |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| RSA | Risikostrukturausgleich |
| RSI | Reference Safety Information |
| sh. | Siehe |
| S. | Seite |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| 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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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 zweckmäßige Vergleichstherapie zur Kontrolle des Serumphosphorspiegels bei Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse sind

- kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) oder Sevelamer oder Lanthankarbonat sowie
- bei Patienten, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind (z. B. Hyperkalzämie): Sevelamer oder Lanthankarbonat

Unter kalziumhaltige Phosphatbinder fallen auch Phosphatbinder, die neben kalziumhaltigen zusätzlich magnesiumhaltige phosphatbindende Wirkstoffe enthalten. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a]

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 0).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in einem Beratungsgespräch (16.7.2014, Vorgangsnummer 2014-B-041) zwischen G-BA und der Fresenius Medical Care Deutschland GmbH festgelegt und wie folgt begründet:

„Zur Senkung des Phosphatspiegels bei niereninsuffizienten Patienten sind nicht verschreibungspflichtige aluminium- oder kalzium- (und magnesium-) haltige Phosphatbinder zugelassen, sowie die verschreibungspflichtigen Phosphatbinder Sevelamer und Lanthan(III)-karbonat.

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Auf der Grundlage der Evidenz ergaben sich für (kalziumhaltige) Phosphatbinder, Sevelamer und Lanthankarbonat keine besonderen Vor- oder Nachteile hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte; entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sind

aluminiumhaltige Phosphatbinder aufgrund der Akkumulationsgefahr für die Langzeittherapie ungeeignet und werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für die Mehrzahl der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten sind alle drei Wirkstoffgruppen bzw. Wirkstoffe gleichermaßen geeignet.

Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind jedoch sowohl Patienten umfasst, bei denen kalziumhaltige Phosphatbinder, Sevelamer und Lanthankarbonat in einem Alternativverhältnis stehen, also gleichermaßen zweckmäßig und geeignet sind, als auch Patienten, bei denen die Therapieoptionen der bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie in einem Ergänzungsverhältnis stehen; dabei stellen Hyperkalzämie und/oder andere Kontraindikationen eine Limitation für die Anwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder dar. Für Patienten mit Hyperkalzämie und/oder anderen Kontraindikationen sind kalziumhaltige Phosphatbinder nicht gleichermaßen geeignet. Für diese Patienten sind Sevelamer oder Lanthankarbonat gleichermaßen zweckmäßig und stellen daher die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit Hyperkalzämie und/oder anderen Kontraindikationen dar.“ [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a]

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH stellt in diesem Dossier den Zusatznutzen von Sucroferric Oxyhydroxide gegenüber Sevelamer in den Salzen Sevelamerhydrochlorid und Sevelamerkarbonat dar.

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 5. 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 zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA festgelegt und Fresenius Medical Care Deutschland GmbH im G-BA Beratungsgespräch am 16.07.2014 mitgeteilt.

Die hier verwendeten Angaben wurden aus dem Protokoll des Beratungsgesprächs vom 16.7.2014 zitiert.

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 (G-BA). 2014. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-041.

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.

Die **Definition der Zielpopulation** basiert auf der Fachinformation für Velphoro:

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

Velphoro sollte im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, dazu zählen die Zuführung von Kalzium-Präparaten, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoge oder Kalziummimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.“ [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014]

Eine chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease - CKD) wird – entsprechend der Definition der KDIGO – als abweichende Struktur oder Funktion der Niere bezeichnet, die für mindestens 3 Monate besteht und Einfluss auf die Gesundheit nimmt. Sie wird in Abhängigkeit von Ursache, glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Albuminurie klassifiziert (siehe Abbildung 1). Ein Nierenversagen (Stadium 5) besteht, wenn die GFR – unabhängig von der Ursache und der Kategorie der Albuminurie - unter $15 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ beträgt. [KDIGO 2013] Das Stadium 5 ist mit der Notwendigkeit der Dialyse bzw. einer Nierentransplantation verbunden.

Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD sind vor allem das Alter sowie Faktoren, die mit der Entwicklung einer Arteriosklerose verbunden sind: Bluthochdruck, Diabetes, Adipositas und Dyslipidämie. Das Risiko für eine Progredienz einer anfänglichen Nierenerkrankung (Stadium 1 oder 2) in den folgenden 10 Jahren zum Stadium 3-5 ist, in Abhängigkeit von Alter, dem Vorliegen einer Proteinurie, Hämaturie / Proteinurie, Hypertonie, Langzeit-Diabetes, Dyslipidämie und Rauchen, erhöht. Männer entwickeln häufiger eine Proteinurie als Frauen. [Ando 2009]

Ursachen für die Nierenschädigung können in einer primären Nierenerkrankung liegen oder durch systemische Erkrankungen bedingt sein. [Ando 2009] Am häufigsten werden eine glomeruläre Nephropathie (ohne diabetische), eine vaskuläre Nephropathie sowie eine

diabetische Nephropathie berichtet – systemische Erkrankungen spielen eine eher untergeordnete Rolle. [MNC-Medical Netcare GmbH 2012]

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012

| GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range | | | Persistent albuminuria categories Description and range | | |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------|------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | | | A1 Normal to mildly increased | A2 Moderately increased | A3 Severely increased |
| | | | <30 mg/g <3 mg/mmol | 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol | >300 mg/g >30 mg/mmol |
| G1 | Normal or high | ≥90 | | | |
| G2 | Mildly decreased | 60-89 | | | |
| G3a | Mildly to moderately decreased | 45-59 | | | |
| G3b | Moderately to severely decreased | 30-44 | | | |
| G4 | Severely decreased | 15-29 | | | |
| G5 | Kidney failure | <15 | | | |

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Abbildung 1: Klassifikation des chronischen Nierenversagens nach Albuminurie und GFR sowie prognostisches Risiko [KDIGO 2013]

Die Niere übernimmt verschiedene lebenswichtige Funktionen:

- Filtration des Blutes mit Einfluss auf Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt, Säure-Basen-Haushalt, und Ausscheidung von Medikamenten und Giftstoffen;
- Hormonproduktion: Renin (Blutdruckregulation), Erythropoetin (Bildung von Erythrozyten) und Vitamin D3 (Knochenstoffwechsel).

Folgeerkrankungen der CKD sind z. B. eine Störung des Mineralstoffwechsels mit Störungen der Knochenstruktur und -bildung sowie Gefäßveränderungen und, in deren Folge, eine Verminderung der Lebenserwartung. Bei fortschreitender Erkrankung sinkt die Serumkalziumkonzentration, während Serumphosphat und Parathormon (PTH) ansteigen – ein sog. sekundärer Hyperparathyreoidismus. [Ando 2009]

Im Detail laufen folgende Prozesse ab: Die Konzentration von Kalzium und Phosphat im Blut wird durch Vitamin D und Parathormon reguliert. Vitamin D, das entweder durch Sonneneinstrahlung in der Haut gebildet wird oder mit der Nahrung aufgenommen werden kann, wird erst in der Niere in die aktive Form umgewandelt (1,25 Dihydroxycholecalciferol - Calcitriol). Bedingt durch eine CKD kommt es zu einem Mangel an Calcitriol, der zu verminderter Aufnahme von Kalzium aus dem Darm sowie zu einer vermehrten Ausscheidung von Kalzium über die Nieren führt. Als Gegenregulation wird eine gesteigerte Produktion von Parathormon (PTH) beobachtet – der sog. sekundäre Parathyreoidismus. PTH verhindert

durch Mobilisation von Kalzium aus den Knochen und Verminderung der Kalziumausscheidung über die Nieren zunächst ein Absinken des Kalziumspiegels im Blut. Erst im CKD Stadium 4 bis 5 wird eine Hypokalzämie manifest. Gleichzeitig ist die Ausscheidung von Phosphat über die Niere eingeschränkt, es tritt eine Hyperphosphatämie auf. [Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2009] Das resultierende Krankheitsbild wird als CKD-MBD (CKD- mineral and bone disorder) bezeichnet.

Unter dem Oberbegriff der CKD-MBD finden sich verschiedene klinische Bilder, unter denen sowohl die klassische renale Osteodystrophie wie auch kardiovaskuläre Komplikationen und Weichteilkalzifizierungen genannt werden. Die renale Osteodystrophie äußert sich vor allem als Osteitis fibrosa oder als adynome Knochenkrankung.

Bei der Osteitis fibrosa kommt es zu einem bindegewebigen Umbau der Knochen: Aufgrund der verstärkten PTH-Sekretion findet sich eine gesteigerte Anzahl sowie eine erhöhte Aktivität der Osteoklasten im Knochen. Infolge der gesteigerten Knochenresorption entstehen im Knochenmark Räume, in denen sich durch die Wirkung von Fibroblasten Bindegewebe ausbildet (high turnover bone disease). Klinisch ist eine erhöhte Frakturhäufigkeit zu verzeichnen, es kommt durch den Abbau des Knochengewebes zur Hyperkalzämie.

Die adynome Knochenkrankheit ist mit ähnlichen Symptomen verbunden – der PTH-Spiegel ist vergleichsweise niedrig. Zusätzlich leiden diese Patienten häufig unter Knochenschmerzen, die auf Mikrofrakturen zurückgeführt werden.

Weitere Manifestationen der Störungen des Knochenstoffwechsels im Rahmen einer CKD-MBD sind die Osteomalazie, die Osteoporose sowie die Osteosklerose. Die Osteomalazie wird häufig auf eine Aluminiumintoxikation zurückgeführt, die im Zusammenhang mit aluminiumbasierten Phosphatbindern stehen kann. [National Kidney Foundation 2003]

Neben der renalen Osteodystrophie werden Kalzifizierungen verschiedener Weichteile beobachtet, die durch Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie sowie durch eine Alkalose begünstigt werden. Am häufigsten treten okuläre und vaskuläre Hyperkalzifikationen auf, die im gesamten Körper vorkommen können. Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen steigt ebenfalls. Auch andere Organe, wie Lunge, Magen, Herzmuskel, Nieren und Haut oder Gelenkregionen können von der Kalzifizierung betroffen sein. [National Kidney Foundation 2003]

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit ESRD. [Brown 1994, Cheung 2000, Wright 2009] Nach einer Adjustierung für Alter, Geschlecht, ethnischer Herkunft und Diabetes, ergibt sich eine 10- bis 20-fach gesteigerte CVD-Mortalität im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung. Aktuelle Daten zeigen, dass über die Hälfte der Todesfälle bei Patienten unter Dialyse durch CVD bedingt sind. [Foley 1998] Zusammenfassend kann festgestellt werden dass die CKD-MBD mit einer erhöhten Mortalität, vor allem aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, sowie krankhafter Knochenveränderungen verbunden ist. (Weitere Details zu den Zusammenhängen von Laborwerten und klinischen Endpunkten sh. Modul 4, Abschnitt 4.5.4).

Zielpopulation

Im Verlauf einer CKD kommt es bei nahezu allen Patienten, die sich im Stadium 5 einer CKD befinden, zu einer Hyperphosphatämie. [KDIGO 2009]

Der überwiegende Anteil der Patienten mit chronischem Nierenversagen würde ohne Maßnahmen zur Kontrolle und Einstellung des Phosphatspiegels eine Hyperphosphatämie entwickeln. [Goodman 2004] Epidemiologische Daten zeigen, dass nicht nur die CKD, sondern auch die Hyperphosphatämie selbst einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung eines sekundären Parathyreoidismus sowie kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt. [KDIGO 2009] Experimentelle Daten deuten auf einen direkten kausalen Zusammenhang zwischen dem Phosphatspiegel und mehreren Komponenten der CKD-MBD hin, wie z. B. sekundärem Parathyreoidismus, Knochenabnormalitäten, Calcitriol-Mangel und Kalkablagerungen außerhalb des Skeletts – weshalb die Leitlinie eine engmaschige Kontrolle des Phosphatspiegels beim Menschen empfiehlt. [KDIGO 2009]

Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse, die auch in Leitlinien [KDIGO 2013] referenziert wird, stellte einen gleichgerichteten, statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Entwicklung des Phosphatspiegels und der Gesamtmortalität ab einem Schwellenwert von $> 5,5$ mL/dL fest. [Palmer 2011] Pro 1 mg/dL Erhöhung des Phosphatspiegels wurde ein Anstieg des Mortalitätsrisikos um 18 - 35 % beobachtet, je nachdem ob alle verfügbaren oder nur die ausreichend für Confounder adjustierten Studien in die Analyse eingeschlossen wurden. Zwar basiert dieses Ergebnis auf Beobachtungsstudien, doch zeigten alle ausreichend für Confounder adjustierten, in die Analyse eingeschlossenen Studien ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko bei einem Anstieg des Phosphatspiegels. Die metaanalytische Auswertung von Palmer konnte außerdem einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einem erhöhten Kalziumspiegel und der kardiovaskulären Mortalität feststellen. Bezüglich des PTH-Spiegels konnte auf Basis der vorhandenen Studien kein statistisch signifikanter Nachweis für einen direkten Zusammenhang mit der Gesamtmortalität erbracht werden. Phosphatspiegel sowie Kalzium- und PTH-Spiegel sind jedoch interdependent - für bestimmte Kombinationen des Phosphat-, Kalzium- und PTH-Spiegels besteht ein erhöhtes Mortalitätsrisiko: Die höchste Mortalität ergab sich bei hohem Serumphosphat- kombiniert mit einem hohen Kalziumspiegel und mit entweder einem hohem PTH (RR = 3,71; 95 % KI [1,53; 9,03]; $p = 0,004$) oder niedrigem PTH (RR = 4,30; 95 % KI [2,01; 9,22]; $p < 0,001$). Die niedrigste Mortalität ergab sich bei hohem PTH in Kombination mit normalem Serumkalzium- und Phosphatspiegel. [KDIGO 2009, Stevens 2004]

In allen EBM-basierten Leitlinien wird deshalb die konsequente Überwachung dieser Parameter empfohlen. (Siehe auch Tabelle 3-1) Die Einstellung und Behandlung der Patienten erfolgt sowohl über die Nahrung als auch medikamentös. (Siehe Abschnitt 3.2.2)

Die Zielpopulation für Sucroferric Oxyhydroxide besteht aus CKD-Patienten unter Dialyse (Hämodialyse oder Peritonealdialyse) mit der Notwendigkeit der medikamentösen Kontrolle des Phosphatspiegels.

Tabelle 3-1: Leitlinienempfehlungen zu überwachender Parameter

| Parameter | KDIGO CKD-MBD 2009 [KDIGO 2009] | KDIGO CKD 2012 [KDIGO 2013] | NICE 2013¹ [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013] | UK Renal Association 2010 [UK Renal Association 2010] |
|-------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Phosphat | X | X | X | X |
| Kalzium | X | X | X | X |
| PTH | X | X | X | X |
| Alkaliphosphatase | X | X | | X |
| Calcidiol | | | | X |

(„X“ = Empfehlung vorhanden)

¹ Die NICE 2013 Leitlinie enthält keine expliziten Angaben hinsichtlich zu überwachender Parameter. Obige Liste enthält die Parameter, anhand derer Leitlinienempfehlungen für unterschiedliche Patientengruppen unterschieden werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Eine chronische Niereninsuffizienz wird in fünf Stadien eingeteilt. Die terminale Niereninsuffizienz (Stadium 5), auch als Nierenversagen bezeichnet, zeichnet sich durch eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter $15 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ aus (siehe Abbildung 1). [KDIGO 2013] Das Stadium 5 der chronischen Nierenerkrankung erfordert die Behandlung mit Dialyse bzw. eine Nierentransplantation. Eine Folge der chronischen Niereninsuffizienz ist ein erhöhter Serumphosphat Spiegel, da die funktionsgestörte Niere die Phosphationen nur unzureichend ausscheiden kann.

Experimentelle Studiendaten liefern Anhaltspunkte für einen direkten Zusammenhang zwischen dem Phosphat Spiegel und mehreren Komponenten der CKD-MBD, wie z. B. sekundärem Parathyreoidismus, Knochenabnormalitäten, Calcitriol-Mangel und Kalkablagerungen außerhalb des Skeletts, so dass auf die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Kontrolle dieses Wertes beim Menschen geschlossen wurde. [KDIGO 2009] Phosphat Spiegel sowie Kalzium- und PTH-Spiegel stellen essentielle Verlaufsparameter für die CKD-MBD dar. Diese Parameter stehen außerdem in Abhängigkeit zueinander, so dass z. B. für bestimmte Kombinationen des Phosphat-, Kalzium- und PTH-Spiegels ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht [KDIGO 2009] [Stevens 2004] Ein erhöhter Phosphat Spiegel stellt dabei den stärksten unabhängigen Risikofaktor für die Mortalität dar. Pro Anstieg der Konzentration von Phosphat im Serum um $1 \text{ mg} / \text{dL}$ steigt das Risiko, einen plötzlichen Tod zu erleiden, um 18 %. [Palmer 2011]. (siehe Abschnitt 3.2.1)

Ein erster Therapieansatz zur Behandlung des erhöhten Phosphat Spiegels ist die Umstellung der Ernährung mit dem Ziel, die Zufuhr von Phosphat in der Nahrung zu reduzieren. Nicht immer führt eine Ernährungsumstellung aber zu einer ausreichenden Senkung des Phosphat Spiegels im Blut, so dass eine medikamentöse Therapie erforderlich wird.

Zur Vorbeugung und zur Behandlung einer Hyperphosphatämie werden Phosphatbinder empfohlen [KDIGO 2009]. Ziel der Behandlung ist die Senkung des Serumphosphat Spiegels in den für dialysepflichtige CKD-Patienten empfohlenen Normbereich [KDIGO 2009, KDIGO 2013, UK Renal Association 2010]. Da die Niereninsuffizienz eine chronische Erkrankung darstellt muss eine Therapie mit Phosphatbindern dauerhaft erfolgen, um Folgeschäden des erhöhten Phosphat Spiegels zu verhindern. Phosphatbinder führen zu einer Bindung der Phosphationen im Verdauungstrakt, die dann über den Stuhl ausgeschieden werden. Bei der Einnahme von Phosphatbindern können aber wirkstoffklassenabhängige unerwünschte Wirkungen auftreten, die zu Einschränkungen der Langzeitverwendbarkeit führen. Tabelle 3-2 gibt eine Übersicht über derzeit in Deutschland zugelassene

Phosphatbinder. Nachfolgend werden die Einschränkungen der einzelnen Substanzgruppen entsprechend der Angaben in den Fachinformationen beschrieben.

Tabelle 3-2: Übersicht der in Deutschland zugelassenen Phosphatbinder

| Einteilung | Fertigarzneimittel | Aktiver Wirkstoff |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Kalziumfrei, metallfrei | BindRen [®] | Colestilan |
| | Renvela [®] | Sevelamerkarbonat |
| | Renagel [®] | Sevelamerhydrochlorid |
| Kalziumfrei, aluminiumhaltig | Phosphonorm [®] | Aluminiumchloridhydroxid-Komplex |
| | Antiphosphat [®] | Aluminiumhydroxid-Gel |
| Kalziumfrei, lanthanhaltig | Fosrenol [®] | Lanthankarbonat Hydrat |
| Kalziumhaltig, magnesiumhaltig | OsvaRen [®] | Kalziumacetat, Magnesiumkarbonat |
| Kalziumhaltig | u.a. CC-Nefro [®] | Kalziumkarbonat |
| | u.a. Kalziumacetat-Nefro [®] , Phosphosorb [®] | Kalziumacetat |

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

Einschränkungen für die Langzeittherapie mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern und lanthanhaltigen Phosphatbindern

Aluminiumhaltige Phosphatbinder sollten aufgrund der Gefahr der Akkumulation von Aluminium in den Knochen nicht bzw. nicht dauerhaft eingenommen werden. [KDIGO 2009] Eine kranke Niere ist nicht mehr in der Lage, die aufgenommenen Mengen an Aluminium auszuschleiden. Eine schwerwiegende Nebenwirkung der Aluminiumakkumulation im Organismus (insbesondere im Gehirn) stellt die Dialyse-Enzephalopathie dar. [Medice 2014b, Teva 2014] Der G-BA bestätigt dies im Zusammenhang mit der Bewertung von Colestilan: „Entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sind aluminiumhaltige Phosphatbinder aufgrund der Akkumulationsgefahr für die Langzeittherapie ungeeignet.“ [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b]

Lanthankarbonat ist zwar nur in sehr geringen Mengen wasserlöslich, jedoch wurde gezeigt, dass geringe Mengen vom Organismus resorbiert werden und sich in den Knochen ansammeln. [KDIGO 2013, Shire 2013] Bisher liegen keine langfristigen klinischen Daten zu Lanthanablagerungen im menschlichen Organismus vor. Zu Fosrenol sind z. B. laut Fachinformation bislang nur Daten über einen Studienzeitraum von zwei Jahren verfügbar [Shire 2013].

Einschränkungen für die Langzeittherapie mit kalziumbasierten Phosphatbindern

Bei einer Nierenfunktionsstörung können auch kalziumbasierte Phosphatbinder (z. B. Kalziumacetat, Kalziumkarbonat) angewendet werden, um den Phosphatspiegel zu

kontrollieren. Das dadurch aufgenommene Kalzium erhöht den Serumkalziumspiegel im Organismus und kann wiederum zu Weichteilkalzifikationen führen [siehe z.B. [Medice 2014a], was mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei den Patienten assoziiert ist. [Moe 2006] Bei Patienten mit erhöhtem Serumkalziumspiegel ist daher eine Therapie mit kalziumfreien Phosphatbindern indiziert. [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]

Einschränkungen für die Langzeittherapie mit kalzium- und metallfreien Phosphatbindern (Sevelamer)

Sevelamer liegt in den beiden Salzen Sevelamerhydrochlorid und Sevelamerkarbonat vor. Sevelamer ist weder kalzium- noch aluminiumhaltig und nicht resorbierbar. Aus diesem Grund sollte es nicht zu toxischen Akkumulationen bzw. einer Beeinflussung des Serum-magnesium- bzw. Serumkalziumspiegels kommen. Jedoch sind derzeit keine klinischen Daten zur Verabreichung von Sevelamer über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr bekannt, sodass eine Anreicherung und Absorption des Wirkstoffes bzw. seiner Bestandteile im menschlichen Organismus nicht ausgeschlossen werden kann (sh. Fachinfos, [Genzyme 2011, Genzyme a Sanofi company 2014]).

Bedarf an zusätzlichen Phosphatbindern

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist die Fähigkeit der Niere, Phosphat aus dem Körper auszuschcheiden, stark beeinträchtigt. Aus diesem Grund kommt es bei vielen Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zu einer Erhöhung des Phosphatspiegels, die behandelt werden muss.

Ziel der Behandlung des erhöhten Phosphatspiegels bei dialysepflichtigen CKD-Patienten ist die Senkung des Serumphosphatspiegels in den empfohlenen Normbereich. [KDIGO 2009]

Aluminiumhaltige Phosphatbinder sind für die bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz notwendige Langzeittherapie aufgrund der Akkumulation von Aluminium im Organismus nicht geeignet [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b]. Solange die Frage der Langzeitakkumulation von Lanthan im Körper ungeklärt ist, ist auch die langfristige Behandlung von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit lanthanhaltigen Phosphatbindern medizinisch umstritten. [KDIGO 2013]

Kalziumbasierte Phosphatbinder führen hingegen zu einer Erhöhung des Kalziumspiegels im Organismus und begünstigen folglich die Ablagerung von Kalzium in den Gefäßen. Kalziumbasierte Phosphatbinder werden mit der Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Aus diesem Grund empfehlen Leitlinien, bei Patienten mit einer Hypercalcämie auf kalziumfreie Phosphatbinder zurückzugreifen. [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013]

Sevelamer bietet den Vorteil der Kalzium- und Metallfreiheit. Allerdings liegen laut der Fachinformationen von Sevelamerkarbonat und Sevelamerhydrochlorid [Genzyme 2011, Genzyme a Sanofi company 2014] keine Langzeitdaten zur Einnahme von Sevelamer über

einen Zeitraum von länger als einem Jahr vor, sodass eine Anreicherung und Absorption von Sevelamer im Körper nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

Im Vergleich zu bislang verfügbaren Phosphatbindern enthält Sucroferric Oxyhydroxide weder Kalzium, Aluminium oder Lanthan, weshalb die oben beschriebenen Einschränkungen und negativen Auswirkungen für Sucroferric Oxyhydroxide nicht bestehen. Laut Fachinformation bestehen keine Hinweise auf eine substantielle Akkumulationen und Absorption der Inhaltsstoffe im Organismus stattfindet. [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014] Sucroferric Oxyhydroxide erscheint somit für die Langzeittherapie geeignet.

Ein zusätzlicher Vorteil von Sucroferric Oxyhydroxide ist die geringere Tablettenlast: Während Diabetespatienten durchschnittlich 2-4 Tabletten täglich zu sich nehmen, Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz 10-11 Tabletten und AIDS-Patienten bei den meisten Behandlungsregimes durchschnittlich weniger als 20 Tabletten, nehmen fast 50 % der Dialysepatienten pro Tag mehr als 20 Tabletten ein; rund 25 % der Patienten sogar mehr als 25 Tabletten pro Tag. [Chiu 2009] [Toussaint 2011] Eine systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass durchschnittlich 51 % der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Spanne 22 %-74 %) ihre Phosphatbinder nicht wie verordnet einnahmen, was unter anderem auch mit der hohen Tablettenlast in Verbindung gebracht wurde. [Karamanidou 2008]

Eine retrospektive Beobachtungsstudie [Wang 2013] und eine Kohortenstudie [Chiu 2009] zeigen, dass eine erhöhte Tablettenlast mit einer geringeren Compliance und einem erhöhten Phosphatspiegel assoziiert sind (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2).

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Tablettenlast, Therapietreue, Phosphatspiegel und Mortalität besteht somit ein therapeutischer Bedarf für einen Phosphatbinder, der sich nicht im Körper ansammelt und absorbiert wird, der den Phosphatspiegel senkt und zusätzlich die Lebensqualität der Patienten durch eine reduzierte Tablettenlast positiv beeinflusst. Nach Ansicht von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH erfüllt Sucroferric Oxyhydroxide diesen therapeutischen Bedarf.

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Zur Bestimmung der Anzahl inzidenter bzw. prävalenter Patienten mit CKD im Stadium 5 in Deutschland, die sich unter Dialyse befinden und deren Phosphatspiegels einer medikamentösen Kontrolle bedarf (Zielpopulation), erfolgte eine orientierende Recherche in Medline sowie eine Auswertung relevanter Therapieleitlinien. [KDIGO 2009, KDIGO 2013, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013, UK Renal Association 2010]

Es wurden Daten zur Inzidenz und Prävalenz chronisch dialysepflichtiger Patienten recherchiert. Für Inzidenz und Prävalenz wurden jeweils die Anteile GKV-Versicherter berechnet. Anschließend wurden Daten zum Anteil der Patienten unter chronischer Dialyse, die Phosphatbinder erhalten, gesucht. Dies diente zur Berechnung von Inzidenz und Prävalenz der GKV-Patienten unter chronischer Dialyse, deren Phosphatspiegel einer medikamentösen Kontrolle bedarf (Zielpopulation).

Entsprechend der Bestimmung der ZVT durch den G-BA wird im vorliegenden Dossier zu Velphoro zusätzlich zur Zielpopulation auch die Patientenpopulation ausgewertet, bei der kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind. Diese Patientenpopulation, für welche ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beantragt wird, wird im Weiteren, entsprechend der Nutzenbewertung von Colestilan, als Teilpopulation A2 bezeichnet. Im vorliegenden Abschnitt wurde dementsprechend auch der Anteil der Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder recherchiert.

Die folgenden Abschnitte beschreiben zunächst die zur Berechnung der Patientenzahlen der „Zielpopulation“ und der „Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen“ (Teilpopulation A2) herangezogenen Datenquellen, gefolgt von der eigentlichen Berechnung der Patientenzahlen. Details zu den Datenquellen und zu den Berechnungen finden sich im Abschnitt 3.2.6.

Daten zur Inzidenz und Prävalenz dialysepflichtiger Patienten liegen für Deutschland aus drei primären Datenerhebungen vor:

- **Jahresberichte der QuaSi-Niere gGmbH:** Daten aus den Jahren 2002 bis 2006. Es werden stationäre und ambulante Patienten aller Altersklassen erfasst. Die Rücklaufquote der Datenerhebung betrug 90 %. [Frei 2003, Frei 2004, Frei 2005, Frei 2006, Frei 2007]
- **Jahresberichte des Datenanalysten MNC-Medical Netcare GmbH** zur Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse: Daten für die Jahre 2010 bis 2012. Es werden nur ambulante Patienten erfasst. [MNC-Medical Netcare GmbH 2011, MNC-Medical Netcare GmbH 2012, MNC-Medical Netcare GmbH 2013, MNC-Medical Netcare GmbH 2014a]
- **Risikostrukturausgleich der Krankenkassen (RSA):** Der Risikostrukturausgleich zielt auf den finanziellen Ausgleich der Risiken, die durch unterschiedliche Versichertenstrukturen zwischen den gesetzlichen Krankenkassen entstehen. Seit 2009 wird auch die unterschiedliche Morbidität der jeweiligen Versichertenpopulationen berücksichtigt. Die Prävalenzrate der chronischen Dialyse kann auf Basis der Daten zur HMG-Gruppe 130 bestimmt werden.

Diese drei Datenquellen weisen unterschiedliche Charakteristika auf, so dass die berichteten Zahlen teilweise stark divergieren. Gründe hierfür sind u. a. verschiedene Ziele und Strukturen der zu Grunde liegenden Datenerhebungen, unterschiedliche Rücklaufquoten und verschiedene Populationen (z. B. ambulant / stationär). Die Daten aus den verschiedenen Quellen werden daher im vorliegenden Dossier als Spannbreite der tatsächlich vorliegenden Prävalenz und Inzidenz bewertet. Alle drei Quellen wurden im vorliegenden Dossier verwendet, da sie keine prohibitiven Mängel aufweisen und relevante Daten berichten.

Angaben zur Häufigkeit der Therapie mit Phosphatbindern unter Dialyse wurden der DOPPS-Studie entnommen:

- DOPPS-Studie:
Anteil der Dialysepatienten mit Phosphatbinderverbrauch nach Ländern [Arbor Research Collaborative for Health 2011a]
Durchschnittlicher Phosphatbinderverbrauch unter Dialyse in den Jahren 2002, 2006, 2007, 2010 und 2011 in Deutschland [Arbor Research Collaborative for Health 2011b]

Berechnungen bevölkerungsbezogener Raten und Ableitungen für in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherte Erwachsene basieren auf folgenden Datenquellen:

- Bundesamt für Statistik: Bevölkerungsstand ab 1950 [Destatis 2014]
- Gesundheitsberichterstattung: Mitglieder in der gesetzlichen Krankenversicherung [Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2014]

Weitere Details zu den jeweiligen Datenquellen sind in Abschnitt 3.2.6 berichtet.

Inzidenz dialysepflichtiger Patienten mit CKD Stadium 5

Aus dem Register QuaSi-Niere stehen Daten aus den Jahren 2002 bis 2006 zur Verfügung. [Frei 2003, Frei 2004, Frei 2005, Frei 2006, Frei 2007] In diesem Register wurden stationäre und ambulante Patienten erfasst. Die Rücklaufquote der Datenerhebung betrug 90 % der angefragten Zentren. Die Daten aus Quasi-Niere wurden einen Datenrücklauf von 100% hochgerechnet (eigene Berechnung). Für die Jahre 2010 bis 2013 stehen weiterhin Daten aus der Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse [MNC-Medical Netcare GmbH 2011, MNC-Medical Netcare GmbH 2012, MNC-Medical Netcare GmbH 2013, MNC-Medical Netcare GmbH 2014a] zur Verfügung. Es handelt sich ausschließlich um ambulante, in der GKV versicherte Patienten. Die Daten des MNC wurden auf ambulante und stationäre Patienten hochgerechnet (eigene Berechnung). Details der Berechnungen sowie zu Grunde liegende Annahmen sind in Abschnitt 3.2.6 dargestellt.

Die Originaldaten zur Inzidenz der chronischen Dialyse in Deutschland (Tabelle 3-3) zeigen zwischen 2002 und 2006 eine Anzahl von 14.216 (2002) bzw. 17.308 (2006) Patienten [Frei 2003, Frei 2004, Frei 2005, Frei 2006, Frei 2007], woraus sich eine jährliche mittlere Steigerung von 5 % ermitteln lässt. Daten, die der Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse [MNC-Medical Netcare GmbH 2011, MNC-Medical Netcare GmbH 2012, MNC-Medical Netcare GmbH 2014a] entnommen wurden, berichten eine deutlich niedrigere Inzidenz: 5.516 (Bezugsjahr 2010) bzw. 4.624 (Bezugsjahr 2013) Patienten pro Jahr. Da die Daten für QuaSi-Niere und MNC zu unterschiedlichen Zwecken in verschiedenen Populationen erhoben wurden, sind die Inzidenzen nicht unmittelbar miteinander vergleichbar. Auch Hochrechnungen (Tabelle 3-4) für die bekannten Einflussfaktoren (Rücklaufquote, ambulante / stationäre Population) führen nicht zu vergleichbaren Inzidenzen. Wahrscheinlich handelt es sich bei der niedrigeren Zahl um eine Unterschätzung, die möglicherweise durch geringeren Datenrücklauf zur Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse [MNC-Medical Netcare GmbH 2011, MNC-Medical Netcare GmbH 2012] sowie durch die Beschränkung auf ambulante Patienten bedingt ist und auch in den darauf basierenden Hochrechnungen zu einer Fortführung der Unterschätzung führt. Aus dem RSA liegen keine Daten zur Inzidenz vor.

Somit ergibt die Berechnung der Inzidenz der chronischen Dialyse für GKV-Versicherte Erwachsene Werte zwischen 13.128 (2002), 15.876 (2006) und 4.570 (2013) bzw. eine Inzidenzrate pro 1 Mio GKV-Versicherte zwischen 234 (2002), 281 (2006) und 98 (2013). (Tabelle 3-4)

Tabelle 3-3: Verfügbare Originaldaten zur Inzidenz der chronischen Dialyse in Deutschland, Datenquellen: 2002 – 2006 [QuaSi-Niere]; 2010 – 2012 [MNC]

| Jahr | Inzidenz | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------|
| | Hämodialyse | Peritonealdialyse | Kinder und Jugendliche | Erwachsene | Gesamt |
| Stationäre und ambulante Patienten der teilnehmenden Einrichtungen ^a : QuaSi-Niere Berichtsjahre 2002 bis 2006 [Frei 2003, Frei 2004, Frei 2005, Frei 2006, Frei 2007] | | | | | |
| 2002 | 13.425 | 791 | 82 ^c | 14.134^b | 14.216 |
| 2003 | 14.402 | 802 | 103 ^c | 15.101^b | 15.204 |
| 2004 | 14.953 | 856 | 137 ^c | 15.672^b | 15.809 |
| 2005 | 15.578 | 973 | 108 ^c | 16.443^b | 16.551 |
| 2006 | 16.241 | 1.067 | 111 ^c | 17.197^b | 17.308 |
| Ambulante GKV-Patienten [MNC-Medical Netcare GmbH 2011, MNC-Medical Netcare GmbH 2012, MNC-Medical Netcare GmbH 2013, MNC-Medical Netcare GmbH 2014a] | | | | | |
| 2010 | 5.012 | 504 | 72 ^d | 5.444 | 5.516 |
| 2011 | 4.428 | 505 | 46 ^d | 4.887 | 4.933 |
| 2012 | 4.465 | 472 | 58 ^d | 4.879 | 4.937 |
| 2013 | 4.178 | 446 | 54 ^d | 4570 | 4.624 |
| Kursiv gezeigte Zahlen wurden auf Basis der Daten aus dem jeweiligen Bericht selber berechnet. a: 90 % aller Dialyse-Einrichtungen in Deutschland meldeten Daten für dieses Register. b: eigene Berechnung auf Basis der Datenangaben in jeweiliger Datenquelle (QuaSi-Niere bzw. MNC) c: Kinder (jünger als 15 Jahre) + Jugendliche (15–18 Jahre) d: < 19 Jahre | | | | | |

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

Tabelle 3-4: Ableitung der Inzidenz und der Inzidenzrate pro 1 Mio. Versicherte der chronischen Dialyse in Deutschland für erwachsene GKV-Versicherte (eigene Berechnungen)

| Jahr | Gesamtbevölkerung Erwachsene (in Deutschland ab 18. Lebensjahr) [Destatis 2014] | Anzahl Erwachsene GKV-Versicherte (% Anteil an Gesamtbev.) [Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2014] | Hochrechnung: Anzahl inzidente dialysepflichtige Erwachsene GKV-Versicherte | Ableitung: Inzidenzrate Dialysepflichtige Erwachsene Pro 1 Mio GKV-Versicherte |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Datenquelle: QuaSi-Niere Berichtsjahre 2002 bis 2006 [Frei 2003, Frei 2004, Frei 2005, Frei 2006, Frei 2007] | | | | |
| 2002 | 67.217.872 | 56.188.512 (84 %) | 13.128^a | 234 |
| 2003 | 67.387.109 | 56.064.483 (83 %) | 13.960^a | 249 |
| 2004 | 67.559.945 | 56.088.788 (83 %) | 14.457^a | 258 |
| 2005 | 67.747.544 | 56.366.190 (83 %) | 15.201^a | 270 |
| 2006 | 67.926.260 | 56.438.617 (83 %) | 15.876^a | 281 |
| Datenquelle: MNC-Medical Netcare GmbH 2010 - 2012 [MNC-Medical Netcare GmbH 2011, MNC-Medical Netcare GmbH 2012, MNC-Medical Netcare GmbH 2013, MNC-Medical Netcare GmbH 2014a] | | | | |
| 2010 | 68.344.339 | 56.971.666 (83 %) | 6.738^b | 118 |
| 2011 | 67.282.649 ^c | 57.012.210 (85 %) | 6.048^b | 106 |
| 2012 | 67.446.690 ^c | 57.250.809 (85 %) | 6.038^b | 105 |
| 2013 | 68.176.000 ^c | 57.477.231 (84 %) | 5.656^b | 98 |
| <p>a: Daten aus Quasi-Niere: Hochrechnung auf 100 % Datenrücklauf. Berechnung des Anteils GKV-Versicherter.</p> <p>b: Daten aus MNC: Hochrechnung der ambulanten Daten auf stationäre + ambulante Anzahl.</p> <p>c: Daten wurden von DESTATIS auf Grundlage des Zensus 2011 berechnet (daher Abweichung von der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung der GBE, die hier für die Jahre 2011 bis 2013 nicht verwendet wurde). (Siehe auch: Seite 50)</p> <p>Alle Berechnungen sind im Abschnitt 3.2.6 im Detail beschrieben.</p> | | | | |

Prävalenz dialysepflichtiger Patienten mit CKD, Phosphatbindermedikation

Zur Prävalenz dialysepflichtiger Patienten liegen sowohl Daten aus dem Register QuaSi-Niere [Frei 2003, Frei 2004, Frei 2005, Frei 2006, Frei 2007], wie auch aus der Qualitätssicherungsrichtlinie Dialyse [MNC-Medical Netcare GmbH 2011, MNC-Medical Netcare GmbH 2012, MNC-Medical Netcare GmbH 2014a] vor. Als weitere Datenquelle können für Deutschland Daten verwendet werden, die im Rahmen des Risikostrukturausgleichs quartalsweise veröffentlicht werden [Bundesversicherungsamt 2011, Bundesversicherungsamt 2012, Bundesversicherungsamt 2013] Hierbei handelt es sich um eine Vollerhebung unter GKV-Patienten, die jedoch nicht zu epidemiologischen Zwecken erfolgt. Analog der Vorgehensweise bei der Berechnung der Inzidenz wurden die Daten auch für die Prävalenz hochgerechnet (Details siehe Abschnitt 3.2.6).

Insgesamt liegen für Deutschland somit Originaldaten für prävalente Fälle mit chronischer Dialyse zwischen minimal 56.881 (Bezugsjahr 2002 [Frei 2003]) und maximal 82.367 (Bezugsjahr 2013 [MNC-Medical Netcare GmbH 2014a]) vor (jeweils Erwachsene und Kinder). (Tabelle 3-5). Die Daten werden als Querschnitt pro Quartal erfasst, es liegt somit pro Quartal lediglich eine Fallzahl vor – eine quartalsübergreifende Verfolgung eines Patienten ist nicht möglich. Ein einzelner Patient, der in einer Einrichtung in allen vier Quartalen des Berichtsjahres behandelt wurde, bildet somit vier Fälle ab. [MNC-Medical Netcare GmbH 2014b] Der Mittelwert der Fallzahlen über das Jahr kann daher nur als Näherung an die tatsächliche Anzahl Patienten verstanden werden. Die Daten zur Prävalenz aus den MNC-Berichten werden im vorliegenden Dossier daher nur zum Vergleich mit anderen Datenquellen verwendet.

Die Ableitung der Prävalenzzahlen für erwachsene dialysepflichtige GKV-Versicherte ergibt Werte für die Prävalenz in Deutschland zwischen minimal 52.650 (Basis: QuaSi-Niere Berichtsjahr 2002 [Frei 2003]) und maximal 71.714 im Jahr 2011 [Bundesversicherungsamt 2011]. Daraus ergibt sich eine Prävalenzrate zwischen 937 (2002) und 1.259 (2011) pro 1 Mio. GKV-Versicherte. (Tabelle 3-6)

Tabelle 3-5: Verfügbare Originaldaten zur Prävalenz der chronischen Dialyse in Deutschland, Datenquellen: 2002 – 2006 [QuaSi-Niere]; 2010 - 2012 [MNC]

| Jahr | Prävalenz | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------------|
| | Hämodialyse | Peritonealdialyse | Kinder und Jugendliche | Erwachsene | Gesamt |
| Stationäre und ambulante Patienten der teilnehmenden Einrichtungen, unabhängig vom Versichertenstatus^a [Frei 2003, Frei 2004, Frei 2005, Frei 2006, Frei 2007] | | | | | |
| 2002 | 54.184 | 2.697 | 195 ^d | 56.686^b | 56.881 |
| 2003 | 55.871 | 2.708 | 203 ^d | 58.376^b | 58.579 |
| 2004 | 58.168 | 2.824 | 226 ^d | 60.766^b | 60.992 |
| 2005 | 60.441 | 3.016 | 236 ^d | 63.191^b | 63.427 |
| 2006 | 63.307 | 3.201 | 215 ^d | 66.293^b | 66.508 |
| Ambulante GKV-Patienten [MNC-Medical Netcare GmbH 2011, MNC-Medical Netcare GmbH 2012, MNC-Medical Netcare GmbH 2013, MNC-Medical Netcare GmbH 2014a] | | | | | |
| 2010 | n.d. | | | | 81.491 ^c |
| 2011 | n.d. | | | | 82.388 ^c |
| 2012 | n.d. | | | | 82.823 ^c |
| 2013 | n.d. | | | | 82.367 ^c |
| Ambulante GKV-Patienten: RSA Quartal IV Berichte von 2011, 2012 und 2013 [Bundesversicherungsamt 2011, Bundesversicherungsamt 2012, Bundesversicherungsamt 2013] | | | | | |
| 2011 | n.d. | n.d. | n.d. | 71.714^e | 71.967 |
| 2012 | n.d. | n.d. | n.d. | 63.505^e | 63.729 |
| 2013 | n.d. | n.d. | n.d. | 63.432^e | 63.655 ^f |
| <p>Kursiv gezeigte Zahlen wurden auf Basis publizierter Daten selber berechnet. n.d. nicht dokumentiert (keine Daten in Publikation berichtet) a: 90 % aller Dialyse-Einrichtungen in Deutschland meldeten Daten für dieses Register. b: Eigene Berechnung auf Basis Kinder und Jugendliche mit HD und PD. c: Angabe aus MNC-Bericht: Mittelwert für die Anzahl Fälle im Bezugsjahr auf Basis der übermittelten Datensätze aus den vier Berichtsquartalen. Hier im Bericht nicht weiter verwendet, da keine weiteren Angaben zu diesen Daten im Bericht vorhanden sind. d: Berechnung Anzahl Kinder und Jugendliche auf Basis der Angaben im jeweiligen Registerbericht (dort Tabelle 19) zur Gruppengröße unter HD, PD und Transplantationsnachsorge. e: Berechnung Anzahl Erwachsene auf Basis des Mittelwertes des Anteils Kinder / Jugendliche in Quasi-Niere (knapp 1 %). f: Die gleiche Anzahl Patienten wird im Quartalsbericht II für 2014 berichtet.</p> | | | | | |

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

Tabelle 3-6: Ableitung der Prävalenzrate der chronischen Dialyse in Deutschland für erwachsene GKV-Versicherte (eigene Berechnung)

| Jahr | Anzahl Erwachsene GKV-Versicherte (% Anteil an Gesamtbev.) [Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2014] | Anzahl prävalente dialysepflichtige Erwachsene GKV-Versicherte | Prävalenzrate Dialysepflichtige Erwachsene Pro 1 Mio GKV-Versicherte |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Datenbasis: QuaSi-Niere 2002 bis 2006 [Frei 2003, Frei 2004, Frei 2005, Frei 2006, Frei 2007] | | | |
| 2002 | 56.188.512 (84 %) | 52.650^a | 937 |
| 2003 | 56.064.483 (83 %) | 53.964^a | 963 |
| 2004 | 56.088.788 (83 %) | 56.054^a | 999 |
| 2005 | 56.366.190 (83 %) | 58.417^a | 1.036 |
| 2006 | 56.438.617 (83 %) | 61.202^a | 1.084 |
| Datenbasis: RSA Berichte jeweils Quartal IV für 2011; 2012; 2013 [Bundesversicherungsamt 2011, Bundesversicherungsamt 2012, Bundesversicherungsamt 2013] | | | |
| 2011 | 57.012.210 (85 %) | 71.714^b | 1.259 |
| 2012 | 57.250.809 (85 %) | 63.505^b | 1.114 |
| 2013 | 57.477.231 (84 %) | 63.432^b | 1.108 |
| <p>RSA: Risikostrukturausgleich</p> <p>a: Daten aus Quasi-Niere: Hochrechnung auf 100 % Datenrücklauf. Berechnung des Anteils GKV-Versicherter.</p> <p>b: Daten aus RSA, jeweils Quartalsbericht IV des Berichtsjahres</p> <p>c: Berechnung für das Alter über 20 Jahre, da Daten nur für die Altersgruppen „unter 15 Jahre“, „15 bis unter 20 Jahre“ sowie „gesamt“ zur Verfügung stehen.</p> <p>Alle Berechnungen sind im Abschnitt 3.2.6 im Detail beschrieben.</p> | | | |

Anteil GKV-Patienten unter chronischer Dialyse mit medikamentöser Behandlung zur Einstellung des Phosphatspiegels (Zielpopulation):

In allen identifizierten relevanten EBM-basierten Leitlinien wird die konsequente Überwachung und Kontrolle des Phosphatspiegels empfohlen. (Siehe auch Tabelle 3-1) Der überwiegende Anteil der Patienten mit chronischem Nierenversagen würde ohne Maßnahmen zur Kontrolle und Einstellung des Phosphatspiegels eine Hyperphosphatämie entwickeln. [Goodman 2004]

Die Häufigkeit der Therapie mit Phosphatbindern wurde zur Berechnung des Anteils der Patienten unter chronischer Dialyse, deren Phosphatspiegel einer medikamentösen Kontrolle bedarf (Zielpopulation), verwendet: Der Anteil Patienten, die chronisch dialysepflichtig sind und einen Phosphatbinder erhalten, wurde auf Basis von Daten aus einer prospektiven, longitudinalen Beobachtungsstudie, der Dialysis Outcomes and Patterns Studie (DOPPS-Studie), berechnet. [Arbor Research Collaborative for Health 2011b] Daten liegen für die Jahre 2002, 2006, 2007, 2010 und 2011 vor. Für die Jahre, für die keine Daten vorliegen, wurde aus den Angaben der jeweils benachbarten Jahre der Durchschnitt berechnet oder vom letzten vorliegenden Jahr fortgeschrieben und für die Hochrechnung der Anzahl Patienten unter Phosphatbindertherapie im jeweiligen Jahr verwendet.

Tabelle 3-7: Prozentanteil der Dialysepatienten mit Phosphatbindermedikation (DOPPS Germany + eigene Berechnung)

| Jahr | Prozentanteil der Dialysepatienten mit Phosphatbindermedikation [Arbor Research Collaborative for Health 2011b] |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2002 | 81,6 |
| 2003 | 83,5 |
| 2004 | 83,5 |
| 2005 | 83,5 |
| 2006 | 85,4 |
| 2007 | 85,5 |
| 2010 | 80,0 |
| 2011 | 82,2 |
| 2012 | 82,2 |
| 2013 | 82,2 |

Kursiv gezeigte Zahlen wurden auf Basis der Daten aus DOPPS Germany (Durchschnitt der jeweiligen Vorgänger/Nachfolgerjahre; wenn nur Vorgängerjahr vorlag, dann Fortschreibung) berechnet.

Inzidenz der Zielpopulation:

Die Behandlung dialysepflichtiger Patienten mit einem Phosphatbinder wird für ca. 80 % der betroffenen Patienten berichtet (Originaldaten zur Therapie mit Phosphatbindern sowie eigene Berechnungen pro Jahr siehe Tabelle 3-7). [Arbor Research Collaborative for Health 2011b] Alle folgenden Berechnungen basieren auf der Anzahl der inzidenten GKV-Patienten mit chronischer Dialyse, wie in Tabelle 3-4 angegeben. Es ergibt sich nach Ableitung der Patientenzahlen für erwachsene GKV-Versicherte im Jahr 2002 eine Zahl von 10.712 neu behandelten erkrankten Patienten und im Jahr 2013 eine Zahl von 4.649 Patienten. (siehe Tabelle 3-8) Aus den oben erwähnten Gründen (verschiedene Datenquellen für die Originalquellen in den Jahren 2002 bis 2006 und 2010 bis 2012 mit unterschiedlichem Zweck und Struktur der zu Grunde liegenden Datenquellen, unterschiedliche Rücklaufquote und Populationen) können die Zahlen von 2002-2006 und ab 2010 nicht direkt miteinander verglichen werden. Diese divergierenden Werte werden im vorliegenden Dossier als Spannbreite der tatsächlich vorliegenden Inzidenzen interpretiert.

Tabelle 3-8: Ableitung der Inzidenzrate für chronische Dialyse in Deutschland für Erwachsene mit Phosphatbindertherapie in der GKV (eigene Berechnung auf Basis der Berechnung der inzidenten Fälle und DOPPS)

| Jahr | Anzahl inzidente dialysepflichtige Erwachsene GKV-Versicherte mit Phosphatbindertherapie | Jährliche Inzidenzrate dialysepflichtiger Erwachsener mit Phosphatbindertherapie Pro 1 Mio GKV-Versicherte (eigene Berechnung) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datenbasis: QuaSi-Niere 2002 bis 2006 [Frei 2003, Frei 2004, Frei 2005, Frei 2006, Frei 2007] | | |
| 2002 | 10.712 | 191 |
| 2003 | 11.656 | 208 |
| 2004 | 12.071 | 215 |
| 2005 | 12.693 | 225 |
| 2006 | 13.558 | 240 |
| Datenquelle: MNC-Medical Netcare GmbH 2010 - 2012 [MNC-Medical Netcare GmbH 2011, MNC-Medical Netcare GmbH 2012, MNC-Medical Netcare GmbH 2013, MNC-Medical Netcare GmbH 2014a] | | |
| 2010 | 5.390 | 95 |
| 2011 | 4.972 | 87 |
| 2012 | 4.964 | 87 |
| 2013 | 4.649 | 81 |
| Anteil der Patienten, die eine Phosphatbindertherapie erhalten auf Basis DOPPS, Tabelle 3-7 [Arbor Research Collaborative for Health 2011b] | | |

Prävalenz der Zielpopulation:

Die Behandlung dialysepflichtiger Patienten mit einem Phosphatbinder wird für ca. 80 % der betroffenen Patienten berichtet (Tabelle 3-7). [Arbor Research Collaborative for Health 2011b] Alle folgenden Berechnungen basieren auf der Anzahl der prävalenten GKV-Patienten mit chronischer Dialyse, wie in Tabelle 3-6 bereits angegeben. Es ergibt sich nach Ableitung der Patientenzahlen für prävalente erwachsene GKV-Versicherte im Jahr 2002 ein Minimum mit 42.962 betroffenen Patienten und im Jahr 2011 ein Maximum mit 58.949 Patienten. Die Rate der prävalenten Patienten auf 1 Mio. GKV-Versicherte beträgt demnach zwischen 765 (2002) und 1.034 (2011). (Tabelle 3-9)

Tabelle 3-9: Ableitung der Prävalenzrate für chronische Dialyse in Deutschland für Erwachsene mit Phosphatbindertherapie (eigene Berechnung auf Basis der Berechnung der prävalenten Fälle in der GKV und DOPPS [Arbor Research Collaborative for Health 2011b])

| Jahr | Anzahl prävalente dialysepflichtige Erwachsene GKV-Versicherte mit Phosphatbindertherapie | Jährliche Prävalenzrate dialysepflichtige Erwachsene GKV-Versicherte mit Phosphatbindertherapie Pro 1 Mio GKV-Versicherte |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datenquelle: QuaSi-Niere 2002 bis 2006 [Frei 2003, Frei 2004, Frei 2005, Frei 2006, Frei 2007] | | |
| 2002 | 42.962 | 765 |
| 2003 | 45.060 | 804 |
| 2004 | 46.805 | 834 |
| 2005 | 48.778 | 865 |
| 2006 | 52.266 | 926 |
| Datenquelle: RSA Berichte jeweils Quartal IV für 2011; 2012; 2013 [Bundesversicherungsamt 2011, Bundesversicherungsamt 2012, Bundesversicherungsamt 2013] | | |
| 2011 | 58.949 | 1.034 |
| 2012 | 52.201 | 912 |
| 2013 | 52.141 | 907 |
| Berechnung des Patientenanteils, die eine Phosphatbindertherapie erhalten, auf Basis DOPPS, Tabelle 3-7 [Arbor Research Collaborative for Health 2011b] berechnet. | | |

Anteil der Patienten mit Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder (Teilpopulation A2)

Entsprechend der Bestimmung der ZVT durch den G-BA wird im vorliegenden Dossier zu Sucroferric Oxyhydroxide zusätzlich zur Zielpopulation auch die Patientenpopulation ausgewertet, bei der kalziumhaltige Phosphatbinder laut Fachinformation kontraindiziert sind. Analog der Darstellung in der Nutzenbewertung zu Colestilan [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013] wird diese Teilpopulation, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beantragt wird, im Weiteren als Teilpopulation A2 bezeichnet.

Deren Operationalisierung erfolgte mittels der in der Nutzenbewertung zu Colestilan [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013] gewählten und im Protokoll des Beratungsgesprächs zu Velphoro durch den G-BA nicht beanstandeten Grenzwerte bzgl. Serumkalziumspiegel und Kalzium x Phosphat-Ionenprodukt.

- Kalzium $\geq 2,54$ mmol / L am Ende der Auswaschphase, und / oder
- Ca x P Produkt $> 4,5$ mmol² / L² am Ende der Auswaschphase.

Die Auswertung nach diesen Kriterien wurde vom IQWiG in seiner Bewertung des Colestilan Dossiers als „ausreichende Annäherung“ an die Population der Patienten mit Kontraindikationen gegenüber kalzium- und aluminiumhaltigen Phosphatbindern (auch in Kombination) beurteilt. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013]

Um den Anteil der Patienten zu bestimmen, bei denen eine Kontraindikation für einen kalziumhaltigen Phosphatbinder besteht, wurde daher auch für die epidemiologischen Berechnungen auf Daten zurückgegriffen, die durch den G-BA im Rahmen der Bewertung von Colestilan im gleichen Indikationsgebiet veröffentlicht und verwendet wurden. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b] Eine Auswertung der ambulanten Verordnungen im Jahr 2012 ergab, dass 28 % der Patienten ausschließlich Sevelamer oder Lanthankarbonat und 37 % ausschließlich kalziumhaltige Phosphatbinder verordnet bekamen. 25 % erhielten im Jahr 2012 sowohl kalziumhaltige als auch kalziumfreie Phosphatbinder (Sevelamer oder Lanthankarbonat) verordnet. Auswertungen von Daten der 2. Jahreshälfte (2012) zeigen, dass davon für 14 % Verordnungen entweder nur für kalziumhaltige Phosphatbinder oder sowohl für kalziumhaltige als auch für kalziumfreie Phosphatbinder vorlagen. Für die verbleibenden 11 % dieser Gruppe, konnten keine ausreichenden Aussagen bzgl. der Verordnungen getroffen werden, so dass das Vorliegen einer Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder nicht ausgeschlossen werden kann. (eigene Berechnung auf Basis [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b], siehe auch Abschnitt 3.2.6)

Insgesamt ergibt sich daraus ein Anteil von **51 % (37 %+14 %) der Patienten, die für eine Therapie mit einem kalziumhaltigen Phosphatbinder geeignet sind** und von **maximal 49 % der Patienten, die eine Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder haben könnten.** (Teilpopulation A2)

Werden die vorher berechneten Daten zur Prävalenz (auf Basis QuaSi-Niere und RSA, siehe auch Tabelle 3-6 und Tabelle 3-9) mit diesen Anteilen verrechnet, ergibt sich eine Anzahl von 21.152 Patienten mit Kontraindikation gegen Ca-haltige Phosphatbinder (Teilpopulation A2) im Jahr 2002 sowie von 25.732 im Jahr 2006 und 25.671 im Jahr 2012. Die entsprechenden Prävalenzraten (chron. Dialyse, GKV, Erwachsene, unter PB-Therapie, Kontraindikation gegen Ca-haltige PB) pro Jahr und pro 1 Mio GKV-Versicherte liegen bei 376 im Jahr 2002 und bei 447 im Jahr 2013. Dies stimmt weitgehend mit der Annahme des G-BA überein, der für diese Teilpopulation (A2) von 25.000 Patienten ausgeht. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b]

Tabelle 3-10: Prävalenzrate in Deutschland für Erwachsene unter chronischer Dialyse und medikamentöser Kontrolle des Phosphatspiegels sowie Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder (Teilpopulation A2)

| Jahr | Anzahl | Jährliche Prävalenzrate Pro 1 Mio GKV-Versicherte |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------|
| Datenquelle: QuaSi-Niere 2002 bis 2006 [Frei 2003, Frei 2004, Frei 2005, Frei 2006, Frei 2007] | | |
| 2002 | 21.152 | 376 |
| 2003 | 22.184 | 396 |
| 2004 | 23.044 | 411 |
| 2005 | 24.015 | 426 |
| 2006 | 25.732 | 456 |
| Datenquelle: RSA Berichte jeweils Quartal IV für 2011; 2012; 2013 [Bundesversicherungsamt 2011, Bundesversicherungsamt 2012, Bundesversicherungsamt 2013] | | |
| 2011 | 29.023 | 509 |
| 2012 | 25.700 | 449 |
| 2013 | 25.671 | 447 |
| Berechnung des Patientenanteils, die eine Phosphatbindertherapie erhalten, auf Basis DOPPS, Tabelle 3-7 [Arbor Research Collaborative for Health 2011b] berechnet. | | |

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 Angabe von Quellen.

Die Veränderung von Prävalenz und Inzidenz für die nächsten 5 Jahre in Deutschland wird auf der Basis der vorhandenen Datenquellen geschätzt. Da keine epidemiologischen Studien vorliegen und die vorhandenen Datenquellen relativ hohe Unterschiede aufweisen (siehe auch Abschnitt 3.2.6 und Tabelle 3-11), wurde die Berechnung einer mittleren jährlichen Änderungsrate für Inzidenz und Prävalenz auf Daten aus QuaSi-Niere gestützt: In diesem

Register liegen qualitativ hochwertige Daten für einen Großteil der Dialysepatienten über einen Zeitraum von 5 Jahren vor. Es wurde jeweils ein Mittelwert der Änderung für Prävalenz und Inzidenz berechnet und für die Hochrechnung auf die nächsten 5 Jahre verwendet. Im Schnitt zeigen Inzidenz bzw. Prävalenz für Erwachsene unter chronischer Dialyse über den Zeitraum von 2002 bis 2006 eine jährliche Steigerung von 5 % bzw. knapp 4 %. (Tabelle 3-11) Daten aus den Datenquellen (RSA und MNC) ergeben rechnerisch eine Verminderung von Inzidenz und Prävalenz in den Jahren zwischen 2010 und 2013, die höchstwahrscheinlich auf Veränderungen der Berichtstruktur und der Rücklaufquote zurückzuführen sind, weshalb diese Daten für die Projektion der erwarteten Patientenzahlen hier nicht weiter verwendet wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass der Anteil der Patienten mit einer Indikation für eine Phosphatbindertherapie bzw. eine Kontraindikation über die Jahre gleich bleibt, da die Grundvoraussetzungen für eine Phosphatbindertherapie im Rahmen einer Dialyse sich voraussichtlich in den nächsten 5 Jahren nicht ändern werden.

Tabelle 3-11: Prozentuale Änderung von Inzidenz und Prävalenz der chronischen Dialyse in Deutschland für Erwachsene im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr (eigene Berechnung auf Basis der berechneten Anzahl Erwachsener aus der jeweiligen Datenquelle)

| Jahr | Jährliche Änderung der Inzidenz [%] | Jährliche Änderung der Prävalenz [%] |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Datenquelle: | QuaSi-Niere | QuaSi-Niere |
| 2003 | 6,84 | 2,98 |
| 2004 | 3,78 | 4,09 |
| 2005 | 4,92 | 3,99 |
| 2006 | 4,59 | 4,91 |
| Mittelwert | 5,03 | 3,99 |
| Datenquelle: | MNC 2011; MNC 2012, MNC 2013 Qualitätsbericht | RSA, Quartalsbericht IV pro Jahr |
| 2011 | -10,23 | Keine Daten verfügbar |
| 2012 | -0,16 | -11,45 |
| 2013 | -6,33 | -0,12 |
| Daten aus den Datenquellen (RSA und MNC) ergeben rechnerisch eine Verminderung von Inzidenz und Prävalenz in den Jahren zwischen 2010 und 2013, die höchstwahrscheinlich auf Veränderungen der Berichtstruktur und der Rücklaufquote zurückzuführen sind, weshalb diese Daten für die Projektion der erwarteten Patientenzahlen hier nicht weiter verwendet wurden. | | |

Auf Basis der berechneten mittleren Änderungsrate (berechnet auf Datenbasis QuaSi-Niere) wurde die Anzahl inzidenter und prävalenter Patienten aus den verfügbaren Daten zu Inzidenz und Prävalenz aus den verwendeten Original-Quellen (MNC, QuaSi-Niere und RSA) auf die nächsten 5 Jahre projiziert. Alle Patientenzahlen wurden auf Basis der Zahlen, die sich auf die Gruppe der GKV-Versicherten bezieht, berechnet. Je nach verwendeter Originalquelle

(QuaSi-Niere oder RSA) für die Anzahl Dialyse-Patienten ergeben sich obere und untere Grenzen für die Anzahl der zu erwartenden Patienten in den nächsten 5 Jahren in Deutschland.

Die Projektion der Inzidenz basiert auf den Daten aus QuaSi-Niere und MNC. Basis der Berechnung bildeten die abgeleiteten Patientenzahlen für erwachsene GKV-Patienten. (Tabelle 3-4). Die Projektion der Prävalenz basiert auf Daten aus QuaSi-Niere und RSA. Projektionen auf Basis des RSA führen zu niedrigeren Werten, während Projektionen auf Basis von Daten aus QuaSi-Niere zu höheren Werten führen. Es zeige sich Patientenzahlen zwischen 5.941 (2014) und 30.056 (2019) inzidenten dialysepflichtigen Erwachsenen im Jahr 2014 und 4.883 (2014) bis 25.668 (2019) inzidenten dialysepflichtigen Erwachsenen unter Phosphatbindertherapie im gleichen Jahr. (Tabelle 3-12)

Auch für die Projektion der Daten zur Prävalenz der Anzahl GKV-versicherter Patienten unter chronischer Dialyse ergibt sich eine große Spanne: Im Jahr 2014 zwischen 68.862 (2014) und 101.826 (2019) dialysepflichtige Erwachsene sowie zwischen 58.865 (2014) und 86.960 (2019) Patienten unter Phosphatbindertherapie. (Tabelle 3-13)

Tabelle 3-12: Hochrechnung der Inzidenzen für chronische Dialyse in Deutschland für Erwachsene sowie für die Behandlung mit Phosphatbindern über die kommenden 5 Jahre (eigene Kalkulation auf Basis der Berechnung der inzidenten Fälle in der GKV und DOPPS4)

| Jahr | Anzahl inzidente dialysepflichtige Erwachsene GKV-Versicherte | | Anzahl inzidente dialysepflichtige Erwachsene GKV-Versicherte mit Phosphatbindertherapie ^d | |
|--------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| | Datenbasis MNC ^a | Datenbasis QuaSi-Niere ^b | Datenbasis MNC ^a | Datenbasis QuaSi-Niere ^b |
| Basis ^c | 2013: 5.656 | 2006: 15.876 | 2013: 4.649 | 2006: 13.558 |
| 2014 | 5.941 | 23.514 | 4.883 | 20.081 |
| 2015 | 6.239 | 24.697 | 5.129 | 21.091 |
| 2016 | 6.553 | 25.940 | 5.387 | 22.153 |
| 2017 | 6.883 | 27.245 | 5.658 | 23.267 |
| 2018 | 7.230 | 28.616 | 5.943 | 24.438 |
| 2019 | 7.593 | 30.056 | 6.242 | 25.668 |

a: Datenbasis: MNC: Hochgerechnete Angaben der letzten berichteten Inzidenz des letzten verfügbaren Berichtsjahres (2013)

b: Datenbasis: QuaSi-Niere: Hochgerechnete Angaben der letzten Inzidenz des letzten verfügbaren Berichtsjahres (2006)

c: Basis für die Hochrechnung ab dem letzten tatsächlich berichteten Jahr der Datenquelle mit einer jährlichen Steigerung von 5,03 % (siehe Tabelle 3-11)

d: Anteil behandelte Patienten mit Phosphatbinder auf Basis des Anteils im Basisjahr für die Hochrechnung entsprechend Angaben bei DOPPS (siehe Tabelle 3-7)

Alle Zahlen aus den Originalquellen wurden hochgerechnet auf: GKV-Patienten, 100 % Datenrücklauf und stationäre+ambulante Erwachsene.

Tabelle 3-13: Hochrechnung der Prävalenz für chronische Dialyse in Deutschland für Erwachsene sowie für die Behandlung mit Phosphatbindertherapie über die kommenden 5 Jahre (eigene Kalkulation auf Basis der Berechnung prävalenter Fälle in der GKV und DOPPS4)

| Jahr | Anzahl prävalente dialysepflichtige Erwachsene GKV-Versicherte | | Anzahl prävalente dialysepflichtige Erwachsene GKV-Versicherte mit Phosphatbindertherapie ^d | |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| | RSA | QuaSi-Niere | RSA | QuaSi-Niere |
| Basisjahr ^c : | MW 2011 bis 2013 ^a : 66.217 | 2006: 61.202 ^b | | |
| 2014 | 68.862 | 83.719 | 56.604 | 71.496 |
| 2015 | 71.612 | 87.062 | 58.865 | 74.351 |
| 2016 | 74.472 | 90.539 | 61.216 | 77.321 |
| 2017 | 77.446 | 94.155 | 63.661 | 80.409 |
| 2018 | 80.539 | 97.916 | 66.203 | 83.620 |
| 2019 | 83.756 | 101.826 | 68.847 | 86.960 |

a: Datenbasis: Abweichend von den Originaldaten des RSA für 2013 (Quartalbericht IV)) wurde hier der Mittelwert der Prävalenz für Anzahl erwachsene Patienten unter Dialyse RSA 2011 bis 2013 als Basis für die Projektion angenommen: Mittelwert der berichteten Fallzahlen. Starke Unterschiede der berichteten Zahlen aus 2011, 2012 und 2013 zeigen, dass die tatsächliche Rate nicht wiedergegeben wird, daher Verwendung des Mittelwertes als Annäherung an den „wahren“ Wert für Berechnung für die Projektion ab 2013.

b: Datenbasis QuaSi-Niere: Hochgerechnete Angaben der letzten berichteten Prävalenz des letzten verfügbaren Berichtsjahres (2006)

c: Hochrechnung ab mit einer jährlichen Steigerung von 3,99 % (siehe Tabelle 3-11)

d: Anteil mit Phosphatbindern behandelte Patienten auf Basis des Anteils im Basisjahr für die Hochrechnung entsprechend Angaben bei DOPPS (siehe Tabelle 3-7)

Alle Zahlen aus den Originalquellen wurden hochgerechnet auf: GKV-Patienten, 100 % Datenrücklauf und stationär + ambulant behandelte Erwachsene.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: Erwachsene GKV-Versicherte unter chronische Dialyse und Anteil mit medikamentöser Kontrolle des Phosphatspiegels (RSA + jeweils eigene Berechnungen)

| 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)^a |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sucroferric Oxyhydroxide | <p>Patienten mit chronischer Dialyse, deren Phosphatspiegel einer Kontrolle bedarf (Zielpopulation): Chronische Dialyse, Erwachsene, Phosphatbindertherapie: Obergrenze: 84.113 Mittelwert: 75.353 Untergrenze: 66.593</p> <p>Erkrankte (maximale Anzahl, inkl. bisher nicht mit Phosphatbindern behandelte): Chronische Dialyse, Erwachsene: Obergrenze: 98.493 Mittelwert: 89.753 Untergrenze: 81.014</p> | <p>Patienten mit chronischer Dialyse, deren Phosphatspiegel einer Kontrolle bedarf (Zielpopulation): Chronische Dialyse, Erwachsene, Phosphatbindertherapie: Obergrenze: 71.496 [Basis QuaSi-Niere] Mittelwert: 64.050 [QuaSi-Niere, RSA] Untergrenze: 56.604 [RSA]</p> <p>Erkrankte (maximale Anzahl, inkl. bisher nicht mit Phosphatbindern behandelte): Chronische Dialyse, Erwachsene: Obergrenze: 83.719 [QuaSi-Niere] Mittelwert: 76.290 [QuaSi-Niere, RSA] Untergrenze: 68.862 [RSA]</p> |
| <p>In Klammern wird jeweils der Originaldatensatz angegeben, auf denen die hier angegebenen Daten basieren.</p> <p>Die Hochrechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis der Datenquellen Destatis [Destatis 2014], GBE [Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2014] durchgeführt. Die Hochrechnung erfolgte auf Basis des zuvor berechneten Anteils der GKV-Bevölkerung in der Gesamtpopulation von 85,0 %.</p> | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Qualitativ hochwertige Daten, die zum Zweck der Erfassung aller chronischen Dialysepatienten in Deutschland erhoben wurden, liegen für die Jahre 2002 bis 2006 vor. Zeitnahe

Daten zur Prävalenz der chronischen Dialyse in Deutschland liegen zudem auf Basis der Angaben des RSA für die Jahre 2011 bis 2013 vor. Auf Basis dieser beiden Datenquellen wurden die Prävalenzen auf das Jahr 2014 hochgerechnet – alle Annahmen und Kalkulations-schritte sind in den vorhergehenden Abschnitten detailliert beschrieben. (siehe auch Tabelle 3-13 und Abschnitt 3.2.6)

Die Projektion von Daten aus dem Register QuaSi-Niere führen zu einer deutlich höheren Prävalenz, die Projektion der Daten aus dem RSA zu einer niedrigeren Prävalenz. Diese Unterschiede werden als Unter- bzw. Obergrenze der möglichen Prävalenz interpretiert.

Somit ergibt sich für die **Zielpopulation für das Jahr 2014** eine minimale Anzahl von 56.604 **erwachsenen Patienten, die eine Phosphatbindertherapie unter Dialyse erhalten** und eine maximale Anzahl von 71.496 Patienten in der Zielpopulation. Der Mittelwert aus diesen beiden Zahlen ergibt eine **Anzahl von 64.050 Patienten**. Der obere Wert sowie der Mittelwert sind mit einer höheren Unsicherheit behaftet, da sie auf einer Projektion der Prävalenzdaten aus dem Jahr 2006 basieren, während die Daten aus dem RSA aktueller sind (2011-2013). Andererseits werden Daten für den RSA nicht zu epidemiologischen Zwecken erhoben und könnten daher ebenfalls einer Verzerrung bei der Berichterstattung unterliegen. Der Vergleich mit den Fallzahlen, wie sie im MNC für das Jahr 2013 publiziert sind, zeigt, dass die Obergrenze für die Gesamtzahl, wie sie hier berechnet wurde ($n = 83.719$), den Daten aus dem MNC für 2013 ($n = 82.367$) an nächsten kommt.

Zwar ist nicht zu erwarten, dass die bisher nicht behandelten Patienten in Zukunft in die Gruppe der zu behandelnden Patienten zu rechnen sind. Da die Vorgaben zu diesem Dossierabschnitt jedoch auch Angaben zu dieser Gruppe fordern, wurde ebenfalls die **Gruppengröße für alle Erkrankten** in Tabelle 3-14 aufgenommen. Die maximale Anzahl der erwachsenen Dialysepatienten, inklusive der Nicht-Behandelten liegt bei 83.719, die Untergrenze liegt bei 68.862 Patienten. Der hieraus berechnete Mittelwert liegt bei 68.862.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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 | Erwachsene Patienten mit chronischer Dialyse, die mit Phosphatbindern behandelt werden und für die kalziumhaltige Phosphatbinder kontraindiziert sind. | Beträchtlich | Obergrenze: 35.033 [QuaSi-Niere] Mittelwert: 31.385 [QuaSi-Niere, RSA] Untergrenze: 27.736 [RSA] |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die dargestellten Daten stellen abgeleitete Daten (eigene Berechnung erwachsene, behandelte Erkrankte und Teilpopulation A2 mit Kontraindikation gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern) dar. In Klammern wird jeweils der Originaldatensatz angegeben, auf denen die hier angegebenen Daten basieren. Es wird davon ausgegangen, dass **49 % der Patienten in der Zielpopulation eine Kontraindikation gegen eine Therapie mit einem kalziumhaltigen Phosphatbinder haben könnten. (Teilpopulation A2)** Basierend auf den Angaben in Tabelle 3-14 ergeben sich folgende Patientenzahlen:

Die Anzahl Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beantragt wird, (Teilpopulation A2) beträgt im Mittel 31.385 Patienten in Deutschland (RSA, QuaSi-Niere). Auf Basis der oben beschriebenen Berechnungen umfasst diese Gruppe mindestens 27.736 Patienten (RSA) und höchstens 35.033 Patienten (QuaSi-Niere). Der obere Wert sowie der Mittelwert sind mit einer höheren Unsicherheit behaftet, da sie auf einer Projektion der Prävalenzdaten aus dem Jahr 2006 basieren, während die Daten aus dem RSA aktueller sind (2011-2013).

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. 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.

Zur Bestimmung der Anzahl inzidenter bzw. prävalenter Patienten mit CKD im Stadium 5 in Deutschland, die sich unter Dialyse befinden und die zur Einstellung des Phosphatspiegels medikamentös behandelt werden müssen, (Zielpopulation) erfolgte eine Literaturrecherche in Medline sowie eine Auswertung von Therapieleitlinien [KDIGO 2009, KDIGO 2013, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2013, UK Renal Association 2010].

Im ersten Schritt wurden Daten zur Inzidenz und Prävalenz dialysepflichtiger Patienten insgesamt identifiziert. Im zweiten Schritt wurde der Anteil der Patienten eruiert, welche in Bezug auf den Phosphatspiegel medikamentös Behandlungspflichtig sind. Weiterhin wurden Daten für den Anteil der Patienten mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder (Teilpopulation A2) herausgearbeitet. Die Berechnung von Inzidenz- und Prävalenzraten basiert auf Angaben zur Bevölkerung und der Anzahl GKV-Versicherter in Deutschland.

Im Folgenden werden alle verwendeten Datenquellen beschrieben sowie die einzelnen Berechnungen bzw. Annahmen dargestellt.

Datenquellen zur Inzidenz und Prävalenz von Patienten unter Dialyse in Deutschland:**QuaSi-Niere gGmbH**

Die QuaSi-Niere gGmbH wurde 1994 gegründet und diente dem Ziel, die Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie zu fördern. Das Projekt „QuaSi-Niere“ wurde durch eine Zusammenarbeit der Bundesverbände der Krankenkassen und der Leistungserbringer der Nierenersatztherapie ins Leben gerufen und 1998 in eine gemeinnützige Gesellschaft überführt. Die QuaSi-Niere gGmbH veröffentlichte Jahresberichte von 1995 bis 2006 / 2007.

Zur Datenerhebung wurden Fragebögen an die bekannten Institutionen für Nierenersatztherapie gesendet. Im Jahresbericht 1995 wurden ca. 809 Institutionen angeschrieben, im letzten Berichtsjahr 2006 / 2007 waren es 1.220 Zentren, die einen Erhebungsbogen übermittelt bekamen. Durchschnittlich wurde eine Teilnahmerate von 90 % berichtet.

Seit dem 31.12.2007 werden keinerlei neue Daten mehr gesammelt, die Aktivität beschränkt sich auf die Verwaltung der bis dato gesammelten Datenbestände.

Zur Darstellung der Epidemiologie der chronischen Dialyse in Deutschland (Inzidenz und Prävalenz) wurden Daten aus den Berichtsjahren 2002 bis 2006 verwendet. Die Daten aus QuaSi-Niere wurden unabhängig vom Versichertenstatus und sowohl für ambulante wie auch für stationäre Einrichtungen erhoben.

Um die erforderlichen Gesamtangaben für Deutschland zu erhalten, wurden folgende eigene Berechnungen durchgeführt und ggf. entsprechende Annahmen getroffen:

- Berechnung Anzahl erwachsene Personen unter chronischer Dialyse: Subtraktion der Anzahl Kinder und Jugendliche von der Gesamtzahl Personen (Definition Kinder und Jugendliche: bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres).
- Berechnung jährliche Veränderung von Inzidenz und Prävalenz: Hierfür wurde die prozentuale Veränderung zwischen den Berichtsjahren sowie der Mittelwert der Veränderung zwischen 2002 und 2006 ermittelt. Ergebnis für den Mittelwert der Änderung: Inzidenz: 5,0 %, Prävalenz: 3,95 %.
- Hochrechnung Gesamtzahl Patienten mit chronischer Dialyse auf 100 % Datenrücklauf: Durchschnittlich nahmen 90 % der angeschriebenen Zentren an der Datenerhebung teil – es erfolgte eine Anpassung pro Jahr auf 100 %.
- Berechnung Anzahl in der GKV versicherter Patienten (Annahme: in der Gruppe der Patienten unter chronischer Dialyse ist der Anteil an GKV-Versicherten gleich, wie in der Gesamtbevölkerung): Multiplikation mit dem Anteil GKV-Versicherter / Gesamtbevölkerung pro Berichtsjahr. (Anteil der Versicherten auf Basis Daten der GBE, siehe unten - im Schnitt sind 85 % der Bevölkerung GKV-versichert.)

- Berechnung der Anzahl Patienten unter Phosphatbindertherapie: Auf Basis der Angaben des DOPPS (detaillierte Beschreibung siehe Ende diesen Abschnitts) wurden die Anteile mit der Anzahl Patienten pro Jahr multipliziert.
- Berechnung von Raten (Inzidenz und Prävalenz): Auf Basis der Anzahl Patienten unter chronischer Dialyse sowie der Gesamtzahl GKV-Versicherter pro Jahr Berechnung der Raten pro 1 Mio. Versicherte.
- Berechnung Anteil Erwachsener unter chronischer Dialyse an Gesamtzahl aller Patienten: Zur Bereinigung der Angaben zur Gesamtzahl Dialysepflichtiger aus dem Risikostrukturausgleich (RSA) um Kinder und Jugendliche wurde der Anteil Kinder und Jugendlicher aus den Daten von QuaSi-Niere berechnet. (Definition Kinder und Jugendliche: bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres). Ergebnis für den Anteil Kinder und Jugendlicher: 1 %.
- Zur Hochrechnung der rein ambulanten Daten aus dem Qualitätsbericht (Medical Netcare GmbH; MNC) wurde der Anteil nicht-ambulanter Patienten im letzten verfügbaren Berichtsjahr (2006) berechnet: Die Angaben des QuaSi-Niere für 2006 nennen 9,4 % der Patienten als (teil)stationär und 9,8 % in Rahmen einer zentralisierten Hemodialyse behandelt.

MNC-Medical Netcare GmbH

Die MNC-Medical Netcare GmbH, ein wissenschaftliches Auftragsforschungsinstitut, wurde 1999 gegründet und führt seit 2007 im Auftrag des G-BA die Datenanalyse der Qualitätssicherung in der Dialyse fort. Die Berichte enthalten Auswertungen zu den Indikatoren für die Qualität der Dialyse. Vierteljährlich werden Qualitätsberichte für ca. 800 Dialyseeinrichtungen und 17 KV-Bereiche erstellt. Jährlich wird ein Bericht an den G-BA übermittelt.

Es wurden Daten aus den Berichtsjahren 2010, 2011, 2012 und 2013 genutzt. Die Daten des Qualitätsberichts beziehen sich ausschließlich auf ambulant betreute GKV-Versicherte und liefern nur verwertbare Angaben zu den neu erkrankten Fällen (Inzidenz). Die Angaben zur Fallzahl sind nicht verwendbar, da in der Erhebung die „Fälle“ pro Quartal gezählt werden, so dass der publizierte Mittelwert der Fälle, der auch Gastdialysen einschließt, lediglich als Näherung an die tatsächliche Patientenzahl gesehen werden kann.

Um die erforderlichen Gesamtangaben für Deutschland zu erhalten, wurden folgende, eigene Berechnungen durchgeführt und entsprechende Annahmen getroffen:

- Berechnung Anzahl erwachsene Personen unter chronischer Dialyse: Subtraktion der Anzahl Kinder und Jugendliche von der Gesamtzahl Personen (Definition Kinder und Jugendliche: bis 19 Jahre).
- Hochrechnung der ambulanten Patientenzahl auf eine Gesamtzahl ambulante + stationäre Patienten mit chronischer Dialyse: Auf Basis des Anteils nicht ambulant behandelter Patienten entsprechend QuaSi-Niere im Berichtsjahr 2006 (9,4 % der

Patienten (teil)stationär und 9,8 % in zentralisierter Heimdialyse behandelt) erfolgte eine Erhöhung der Zahlen zur Inzidenz aus dem Qualitätsbericht um den entsprechenden Anteil.

- Berechnung der Anzahl Patienten unter Phosphatbindertherapie: Auf Basis der Angaben des DOPPS wurden die Anteile mit der Anzahl Patienten pro Jahr multipliziert (siehe auch Tabelle 3-17).
- Berechnung von Raten (Inzidenz und Prävalenz): Auf Basis der Anzahl Patienten unter chronischer Dialyse sowie der Gesamtzahl GKV-Versicherter pro Jahr Berechnung der Raten pro 1 Mio. Versicherte.

Risikostrukturausgleich (RSA)

Die unterschiedliche Morbidität der jeweiligen Versichertenpopulationen zwischen den Krankenkassen der GKV wird seit 2009 im Risikostrukturausgleich berücksichtigt. Die Prävalenzrate der chronischen Dialyse kann auf Basis der Daten zur HMG-Gruppe 130 bestimmt werden. Es handelt sich beim RSA um eine Vollerhebung, so dass Hochrechnungen nicht erforderlich sind.

Zeitnahe Daten zur Prävalenz der chronischen Dialyse in Deutschland liegen auf Basis der Angaben des RSA, die quartalsweise veröffentlicht werden, vor. Angaben zur Anzahl neu Erkrankter werden nicht gemacht. Trotz gewisser Unsicherheiten in den Daten mit einer Absenkung der Fallzahl um ca. 10 % zwischen 2011 und 2012 (evtl. durch eine Verzerrung in der Berichterstattung bedingt), spiegelt der Mittelwert der letzten drei Jahre (2011 bis 2013) wahrscheinlich die tatsächlichen Verhältnisse relativ gut wider: die Angaben stimmen mit den früher erhobenen Zahlen aus dem Register QuaSi-Niere gut überein. Da für 2011 nur ein Bericht aus dem IV. Quartal vorliegt, wurden die vorliegenden Berechnungen auf den Daten aus diesem Quartalsbericht basiert. Zum Vergleich sind die verfügbaren Quartalsberichte I bis III in Tabelle 3-16 aufgeführt.

Tabelle 3-16: Originaldaten zur Prävalenz der chronischen Dialyse in Deutschland, Ambulante GKV-Patienten: RSA Quartalsberichte von 2011, 2012 und 2013
[Bundesversicherungsamt 2011, Bundesversicherungsamt 2012, Bundesversicherungsamt 2013]

| Jahr | Quartal I | Quartal II | Quartal III | Quartal IV |
|------|-----------------|-----------------|-----------------|------------|
| 2011 | Nicht verfügbar | Nicht verfügbar | Nicht verfügbar | 71.967 |
| 2012 | 68.704 | 63.214 | 69.331 | 63.729 |
| 2013 | 69.331 | 63.729 | 69.278 | 63.655 |

Um die erforderlichen Gesamtangaben für Deutschland zu erhalten, wurden folgende eigene Berechnungen auf Basis des jeweiligen Quartalsberichts IV durchgeführt und entsprechende Annahmen getroffen:

- Berechnung Anzahl erwachsene Personen unter chronischer Dialyse: Subtraktion der Anzahl Kinder und Jugendliche entsprechend des Anteils in QuaSi-Niere von der Gesamtzahl (Definition Kinder und Jugendliche: bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres).
- Berechnung der Anzahl Patienten unter Phosphatbindertherapie: Auf Basis der Angaben des DOPPS wurden die Anteile mit der Anzahl Patienten pro Jahr multipliziert.
- Berechnung von Raten (Inzidenz und Prävalenz): Auf Basis der Anzahl Patienten unter chronischer Dialyse sowie der Gesamtzahl GKV-Versicherter pro Jahr Berechnung der Raten pro 1 Mio. Versicherte.

DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study):

- Bei DOPPS handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie einer Kohorte von Hämodialyse-Praxen in der longitudinale Daten einer zufällig ausgewählten Gruppe von Patienten in ebenfalls zufällig ausgewählten repräsentativen Praxen erfasst werden. Die Studie wird in mehr als 12 Ländern durchgeführt. Der DOPPS Geschäftsbericht enthält eine umfassende Sammlung deskriptiver Statistik über mehr als ein Jahrzehnt der DOPPS Datenerfassung. Jeder Bericht schildert länderspezifische Ergebnisse (berechnet über mehrere repräsentative Querschnittsstudien) und veranschaulicht die Entwicklung über mehrere Themengebiete hinweg.
- DOPPS 4 umfasst den Zeitraum von 2009-2011 und berichtet Daten der folgenden Länder: USA, Japan, Australien / Neuseeland, Belgien, Kanada, Schweden, Frankreich, Italien, UK, Deutschland und Spanien (Phosphatbindergebrauch unter Dialyse nach Ländern). [Arbor Research Collaborative for Health 2011a]
- DOPPS Germany gibt einen Überblick über deutschlandspezifische Daten (Durchschnittlicher Phosphatbindergebrauch unter Dialyse in den Jahren 2002, 2006, 2007, 2010 und 2011 in Deutschland). [Arbor Research Collaborative for Health 2011b]
- An Hand der berichteten Anteile der Patienten unter Phosphatbindertherapie in den einzelnen Jahren in Deutschland wurde jeweils die absolute Anzahl inzidenter und prävalenter Patienten für diese Gruppe berechnet. Diese Angaben wiederum bildeten dann die Basis für die Berechnung der jeweiligen Inzidenz und Prävalenzraten pro 1 Mio GKV-Versicherter.

G-BA 2014: Auszug aus: „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“

Basis der Berechnungen bildeten die Angaben des G-BA zu den ambulanten Verordnungen von Phosphatbindern, die im Folgenden als Zitat wiedergegeben werden:

Auszug aus „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“ [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b]

“Entsprechend den ambulanten Verordnungen für das Jahr 2012² wurden 18 815 Patienten (das entspricht 38 % der vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten) ausschließlich Sevelamer oder Lanthankarbonat verordnet und 18.333 Patienten (37 %) wurden ausschließlich kalziumhaltige Phosphatbinder verordnet. Für diese 18.333 Patienten kann das Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern ausgeschlossen werden. Daneben wurden 12.485 Patienten (25 %) über das Jahr sowohl kalziumhaltige Phosphatbinder als auch kalziumfreie Phosphatbinder (Sevelamer oder Lanthankarbonat) verordnet; davon liegen für die zweite Jahreshälfte für 6.864 Patienten (14 %) Verordnungen entweder nur für kalziumhaltige Phosphatbinder oder sowohl für kalziumhaltige als auch für kalziumfreie Phosphatbinder vor. Daher kann auch für diese 6.864 Patienten das Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern ausgeschlossen werden. Damit umfasst die Patientengruppe, für die kalziumhaltige Phosphatbinder geeignet sind, 25.197 Patienten (51 %). Über die verbleibenden 5.621 (11 %) Patienten der Gruppe, denen im Jahr 2012 kalziumhaltige und kalziumfreie Phosphatbinder verordnet wurden, liegen keine ausreichenden Angaben vor, um sie sicher der Patientengruppe a) oder b) zuordnen zu können. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei diesen Patienten eine Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder vorliegt, werden diese Patienten der Patientengruppe b) zugeordnet. Damit umfasst die Patientengruppe b) mit Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder 24.436 Patienten (49 %). Da nicht für alle Patienten, die der Patientengruppe b) zugeordnet werden, von einer vorliegenden Kontraindikation ausgegangen werden kann, stellt die Anzahl von 24.436 Patienten lediglich die Obergrenze der Patienten dar, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern nicht geeignet ist und dementsprechend stellt die Anzahl von 25.197 Patienten lediglich die Untergrenze der Patienten dar, für die eine Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern geeignet ist. Für die Darstellung werden die Patientenzahlen auf jeweils ca. 25.000 Patienten gerundet.“

Auf Basis der berichteten Angaben wurden Anteile für die jeweiligen Gruppen ermittelt, die dann auf die Gesamtzahl erwachsene Patienten unter chronischer Dialyse angewendet wurden, um den Anteil der Patienten mit Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder zu berechnen. Auf die Definition einer Untergrenze wurde verzichtet, da diese im

² Anhand der ambulanten Verordnungen (auf PZN-Basis) in Verbindung mit der ambulanten (Diagnosecode für mindestens zwei Quartale im Jahr 2012 dokumentiert) und stationären Diagnose „Chronische Nierenkrankheit Stadium 5“ (ICD-10 GM Version 2012: N18.5) und „Dialyse“ (ICD-10 GM Version 2012: Z49.1 und Z49.2) ermittelt.

Prinzip Null beträgt. Der berechnete Anteil ist als maximal mögliche Größe des Anteils der Patienten mit Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder zu interpretieren. Daten und Berechnungen sind in Tabelle 3-17 dargestellt. Insgesamt ergibt sich daraus ein Anteil von **51 % der Patienten, die für eine Therapie mit einem kalziumhaltigen Phosphatbinder geeignet sind** und von **maximal 49 % für Patienten, bei denen eine Kontraindikation gegen Phosphatbinder vorliegen könnte**.

Tabelle 3-17: Berechnung des Anteils Patienten unter Phosphatbindertherapie mit Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder (Datenbasis: [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b])

| Verordnung von: | Zeitraum | Anzahl Patienten | Anteil an Gesamtgruppe [%] | Folgerung |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 1.) Sevelamer oder Lanthankarbonat (ausschließlich) | Ganzjährig | 18.815 | 38 | Kontraindikation gegen Ca-haltige PB kann nicht ausgeschlossen werden. |
| 2.) Ca-haltige PB (ausschließlich) | Ganzjährig | 18.333 | 37 | Diese Patienten haben keine Kontraindikation gegen Ca-haltige PB. |
| 3.) Sowohl kalziumhaltige PB als auch kalziumfreie PB ^a | Ganzjährig | 12.485 | 25 | Siehe Untergruppen 3a und 3b |
| davon: | | | | |
| 3a) Entweder nur kalziumhaltige PB oder sowohl für kalziumhaltige als auch für kalziumfreie PB | 2. Halbjahr 2012 | 6.864 | 14 | Diese Patienten haben keine Kontraindikation gegen Ca-haltige PB. |
| 3b) Verordnungen unbekannt | 2. Halbjahr 2012 | 5.621 | 11 | Kontraindikation gegen Ca-haltige PB kann nicht ausgeschlossen werden. |
| Summe: | | 49.633 | | |
| a : Sevelamer oder Lanthankarbonat | | | | |

**Bundesamt für Statistik (DESTATIS) und Gesundheitsberichterstattung (GBE):
Einwohner in Deutschland**

Das Bundesamt für Statistik sowie die Gesundheitsberichterstattung veröffentlichen Daten zur Einwohnerzahl pro Jahr in Deutschland.

Die Hochrechnungen im hier vorliegenden Dossier basieren auf der Anzahl der Bevölkerung in den einzelnen Jahren, entsprechend der Angaben von DESTATIS³. Diesen Daten wurde ggü. den veröffentlichten Zahlen der GBE der Vorzug gegeben, da sie ab dem Jahr 2011 bereits auf dem Zensus von 2011 basieren. In den Jahren davor unterscheiden sich die beiden Datenquellen nur marginal. Die Anzahl Erwachsener wurde mittels der Angaben zum Anteil der unter 18-Jährigen lt. GBE⁴ berechnet.

**Gesundheitsberichterstattung: Mitglieder in der gesetzlichen Krankenversicherung
[Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) 2014]**

Diese Daten werden vom Bundesministerium für Gesundheit zur Verfügung gestellt. Es handelt sich um die „KM 1/13-Statistik (Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder und Krankenstand der Pflichtmitglieder im Jahresdurchschnitt)“. Die Tabellen sind auf der Internet-Seite <http://www.gbe-bund.de/> verfügbar und können nach verschiedenen Merkmalen gegliedert werden. Die Daten zu den Mitgliedern der GKV im Jahresdurchschnitt wurden nach Jahr, Geschlecht, Kassenart und Versichertengruppe ausgewertet. Die Auswertung umfasst die Jahre 1993 bis einschließlich 2013. Die Angaben für das Jahr 2013 der Mitglieder in der gesetzlichen Krankenversicherung wurden am 17.04.2014 ergänzt.

- Berechnung Anzahl Erwachsene: Da die altersabhängigen Daten nur in 5er-Schritten dargestellt sind, wurde die Anzahl Erwachsener für die Mitglieder ab 20 Jahre berechnet (Gesamtzahl minus der Altersgruppen unter 20 Jahre).
- Berechnung des Anteils GKV-Versicherte in der Gesamtbevölkerung: Berechnung auf Basis der über 20 jährigen GKV-Versicherten und der Erwachsenen ab 18 Jahren (DESTATIS und GBE, siehe unterhalb)

3

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsstand.html>

⁴ http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=40379629&nummer=19&p_sprache=D&p_indsp=4039&p_aid=93482978

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. Ando, Y.; Ito, S.; Uemura, O.; Kato, T.; Kimura, G. et al. 2009. Preface: New CKD guidebook from the Japanese Society of Nephrology. Clin Exp Nephrol, 13:191-248.

2. Arbor Research Collaborative for Health. 2011a. DOPPS4: Phosphate binder use by country. Verfügbar unter:
http://www.dopps.org/annualreport/html/pb_any_c_mostrec2011.htm [Zugriffsdatum: 27.06.2014].

3. Arbor Research Collaborative for Health. 2011b. DOPPS Germany: Phosphate binder use, by cross-section. Verfügbar unter:
http://www.dopps.org/annualreport/html/pb_any_c_Germany2011.htm [Zugriffsdatum: 27.06.2014].

4. Brown, J. H.; Hunt, L. P.; Vites, N. P.; Short, C. D.; Gokal, R. et al. 1994. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 9(8):1136-42.

5. Bundesversicherungsamt. 2011. Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2011. Verfügbar unter:
<http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html> [Zugriffsdatum: 30.06.2014].

6. Bundesversicherungsamt. 2012. Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2012. Verfügbar unter:
<http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html> [Zugriffsdatum: 30.06.2014].

7. Bundesversicherungsamt. 2013. Risikostrukturausgleich - Risikogruppenanteile Grundlagenbescheid IV/2013. Verfügbar unter:
<http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/info-dateien-und-auswertungen/risikogruppenanteile.html> [Zugriffsdatum: 30.06.2014].

8. Cheung, A.; Yan, G.; Sarnak, M.; Dwyer, J.; Heyka, R. et al. 2000. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney International Supplements*, 58:353-62.
9. Chiu, Y. W. 2009. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *J Am Soc. Nephrol.* , 4(6):1089-1096.
10. Destatis. 2014. Bevölkerung nach Altersgruppen. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/_lrbev01.html [Zugriffsdatum: 27.06.2014].
11. 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].
12. Foley, R. N.; Parfrey, P. S.; Sarnak, M. J. 1998. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 32(5 Suppl 3):S112-9.
13. Frei, U.; Schober-Halstenberg, H.-J. 2003. Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2002/2003. Verfügbar unter: http://www.bundesverband-niere.de/fileadmin/user_upload/QuaSi-Niere-Bericht_2002-2003.pdf [Zugriffsdatum: 28.06.2014].
14. Frei, U.; Schober-Halstenberg, H.-J. 2004. Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2003/2004. Verfügbar unter: http://www.bundesverband-niere.de/fileadmin/user_upload/QuaSi-Niere-Bericht_2003-2004.pdf [Zugriffsdatum: 28.06.2014].
15. Frei, U.; Schober-Halstenberg, H.-J. 2005. Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2004/2005. Verfügbar unter: http://www.bundesverband-niere.de/fileadmin/user_upload/QuaSi-Niere-Bericht_2004-2005.pdf [Zugriffsdatum: 28.06.2014].
16. Frei, U.; Schober-Halstenberg, H.-J. 2006. Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2005/2006. Verfügbar unter: http://www.bundesverband-niere.de/fileadmin/user_upload/QuaSi-Niere-Bericht_2005-2006.pdf [Zugriffsdatum: 28.06.2014].

17. Frei, U.; Schober-Halstenberg, H.-J. 2007. Nierenersatztherapie in Deutschland - Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. Verfügbar unter: http://www.bundesverband-niere.de/fileadmin/user_upload/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf [Zugriffsdatum: 28.06.2014].
18. 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].
19. Genzyme. 2011. Fachinformation Renegel 800 mg Filmtabletten (Stand: 12/2011). Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> [Zugriffsdatum: 26.06.2014].
20. Genzyme a Sanofi company. 2014. Fachinformation Renvela 800 mg Filmtabletten (Stand: 03/2014). Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> [Zugriffsdatum: 26.06.2014].
21. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). 2014. Mitglieder der gesetzlichen Krankenversicherung im Jahresdurchschnitt (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de> [Zugriffsdatum: 27.06.2014].
22. Goodman, W. 2004. Importance of hyperphosphataemia in the cardio-renal axis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 19(Suppl 1:i4-8).
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2013. Colestilan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 - Stand: 27.06.2013. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriffsdatum: 01.07.2014].
24. Karamanidou, C.; Clatworthy, J.; Weinman, J.; Horne, R. 2008. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. BMC Nephrol., 9:2, doi:10.1186/1471-2369-9-2.
25. 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].

26. KDIGO. 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Volume 3. Kidney International Supplements (1). Verfügbar unter: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf [Zugriffsdatum: 20.06.2014].
27. Medice. 2013. Fachinformation Calciumacetat-Nefro 500/700 mg (Stand: 05/2013). Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum: 27.07.2014].
28. Medice. 2014. Fachinformation Phosphonorm 300 mg Hartkapseln (Stand: 05/2014). Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriffsdatum: 27.08.2014].
29. MNC-Medical Netcare GmbH. 2011. Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss - Berichtsjahr: 2010. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3073/2011-08-18_Jahresbericht_2010_Dialyse_Bericht.pdf [Zugriffsdatum: 15.06.2014].
30. MNC-Medical Netcare GmbH. 2012. Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss - Berichtsjahr: 2011. Verfügbar unter: http://www.mnc.de/Downloads/2012-08-16_QSD-RL_Datenanalyst-Jahresbericht_2011_Bericht.pdf [Zugriffsdatum: 15.06.2014].
31. MNC-Medical Netcare GmbH. 2013. Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss - Berichtsjahr: 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3495/2013-07-18_MNC-Jahresbericht-2012_mEinleitung.pdf [Zugriffsdatum: 15.06.2014].
32. MNC-Medical Netcare GmbH. 2014a. Jahresbericht Datenanalyse Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss - Berichtsjahr: 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3758/2014-07-17_QSD-RL_Jahresbericht_2013_Bericht.pdf [Zugriffsdatum: 13.07.2014].
33. MNC-Medical Netcare GmbH. 2014b. Lesehinweise zum Jahresbericht 2007 an den G-BA von MNC - Medical Netcare GmbH Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-2646/2008-11-20_Jahresbericht2007-Lesehinweise.pdf [Zugriffsdatum: 15.07.2014].
34. 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.

35. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2013. Hyperphosphataemia in chronic kidney disease NICE Clinical Guideline 157: Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease. Verfügbar unter: <http://guidance.nice.org.uk/CG157/Guidance> [Zugriffsdatum: 26.06.2014].
36. 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].
37. Palmer, S. C.; Hayen, A.; Macaskill, P.; Pellegrini, F.; Craig, J. C. et al. 2011. 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, 305(11):1119-1127.
38. Schwabe, U.; Paffrath, D. 2013. Kapitel 37: Osteoporosemittel - Unterkapitel: Phosphatbinder. *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Springer-Verlag Berlin. S.796-799.
39. Shire. 2013. Fachinformation Fosrenol Kautabletten (Stand: 10/2013). Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> [Zugriffsdatum: 26.06.2014].
40. Stevens, L. A.; Djurdjev, O.; Cardew, S.; Cameron, E. C.; Levin, A. 2004. 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., 15(3):770-779.
41. Teva. 2014. Fachinformation Antiphosphat 600 mg Filmtabletten (Stand: 07/2014). Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> [Zugriffsdatum: 21.09.2014].
42. Toussaint, N. D. 2011. Improving CKD-MBD management in haemodialysis patients: barrier analysis for implementing better practice. Nephrol. Dial. Transplant., 26(4):1319-1326.
43. UK Renal Association. 2010. Clinical Practice Guideline CKD-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) 5th Edition Final Version (Stand: 06.12.2010). Verfügbar unter: [http://www.renal.org/docs/default-source/guidelines-resources/CKD-Mineral and Bone Disorders CKD-MBD - FINAL VERSION - 06 December 2010.pdf?sfvrsn=0](http://www.renal.org/docs/default-source/guidelines-resources/CKD-Mineral%20and%20Bone%20Disorders%20CKD-MBD%20-%20FINAL%20VERSION%20-%2006%20December%202010.pdf?sfvrsn=0) [Zugriffsdatum: 30.06.2014].

44. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. 2014. Fachinformation Velphoro (Datum der Zulassungserteilung: 26.08.2014).

45. Wang, S.; Alfieri, T.; Ramakrishnan, K.; Braunhofer, P. 2013. Serum phosphorus levels and pill burden are inversely associated with adherence in patients on hemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 0:1-9

46. Wright, J.; Hutchison, A. 2009. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vascular health and risk management*, 5:713-22.

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, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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 3-18 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 3-18: 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) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Velphoro | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf (Zielpopulation) | Dreimal täglich | Kontinuierlich | 365 |
| Velphoro | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder (Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) | Dreimal täglich | Kontinuierlich | 365 |
| Sevelamer (Renagel [®] und Renvela [®]) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf ⁵ | Dreimal täglich | Kontinuierlich | 365 |
| Sevelamer (Renagel [®] und Renvela [®]) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder | Dreimal täglich | Kontinuierlich | 365 |
| <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> | | | | |

⁵ Die Indikation von Sucroferric Oxyhydroxid ist identisch mit der Indikation von SevelamerHCL und ist auch in der (breiteren) Indikation von Sevelamerkarbonat eingeschlossen. Diese Formulierung der Indikation dient als zweckdienliche Abkürzung des tatsächlichen Indikationstexts der beiden verfügbaren Präparate auf Basis von Sevelamer. [Genzyme 2011a; Genzyme 2011b]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Bestimmung des Behandlungsmodus und der Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr mit Sucroferric Oxyhydroxide bzw. mit Sevelamer wurde die entsprechende Fachinformation herangezogen: Dem entsprechend soll sowohl Sucroferric Oxyhydroxide [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014], SevelamerHCL [Genzyme 2011] und Sevelamerkarbonat [Genzyme a Sanofi company 2014] dreimal täglich in Abhängigkeit von den Mahlzeiten verabreicht werden. Da es sich bei chronischer Niereninsuffizienz um eine, mit Ausnahme einer Nierentransplantation, unheilbare, chronische Krankheit handelt, ist von einer kontinuierlichen Anwendung, d. h. einer Behandlung über 365 Tage im Jahr, auszugehen.

In Deutschland sind zwei Präparate verfügbar, die den Wirkstoff Sevelamer enthalten: SevelamerHCL (Renagel) und Sevelamerkarbonat (Renvela). In den in dieser Nutzenbewertung eingeschlossenen klinischen Studien zu Sucroferric Oxyhydroxide wurden sowohl SevelamerHCL, wie auch Sevelamerkarbonat verwendet: Vergleichstherapie der Phase III Studie PA-CL-05A/05B war Sevelamerkarbonat. In Deutschland wurden 2012 beide Salze mit 1,3 Mio DDD (Sevelamerkarbonat; Renvela) bzw. 1,2 Mio DDD (SevelamerHCL; Renagel) pro Jahr etwa gleich häufig verordnet. [Schwabe 2013] Die Berechnung der Kosten der ZVT erfolgt demnach als ungewichteter arithmetischer Mittelwert der Kosten von SevelamerHCL und Sevelamerkarbonat. Sevelamerkarbonat liegt sowohl als Filmtablette, wie auch als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen vor. Da es sich bei Sucroferric Oxyhydroxide um Kautabletten handelt, wurde die in den folgenden Abschnitten dargestellte Kostenberechnung anhand der Darreichungsform von Filmtabletten im Fall von Sevelamerkarbonat berechnet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungs- modus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Velphoro (500 mg Kautabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf (Zielpopulation) | Dreimal täglich | 365 |
| Velphoro (500 mg Kautabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder (Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) | Dreimal täglich | 365 |
| Sevelamer (Renagel 800 mg Filmtabletten und Renvela 800 mg Filmtabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf | Dreimal täglich | 365 |
| Sevelamer (Renagel 800 mg Filmtabletten und Renvela 800 mg Filmtabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder | Dreimal täglich | 365 |
| <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> | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch 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) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Velphoro (500 mg Kautabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphat Spiegel der Kontrolle bedarf (Zielpopulation) | 365 | Durchschnittlicher Verbrauch: 583 mg Eisen pro Mahlzeit (= 1,17 Kautabl. pro Mahlzeit) Untergrenze: 500 mg Eisen pro Mahlzeit (=1 Kautabl. pro Mahlzeit) Obergrenze: 667 mg Eisen pro Mahlzeit (=1,3 Kautabl. pro Mahlzeit) | Durchschnittlicher Verbrauch: 638.750 mg Eisen pro Patient pro Jahr (= 1.277,5 Kautabletten) (auf Basis des durchschnittlichen tgl. Verbrauchs von 1.750 mg Eisen pro Tag (= 3,5 Kautabl. pro Tag) Untergrenze: 547.500 mg Eisen pro Patient pro Jahr (=1.095 Kautabl.) Obergrenze: 730.000 mg Eisen pro Patient pro Jahr (=1.460 Kautabl.) |
| Velphoro (500 mg Kautabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphat Spiegel der Kontrolle bedarf und Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder (Patientengruppe mit | 365 | Durchschnittlicher Verbrauch: 583 mg Eisen pro Mahlzeit (= 1,17 Kautabl. pro Mahlzeit) Untergrenze: 500 mg Eisen pro Mahlzeit (=1 Kautabl. pro Mahlzeit) Obergrenze: 667 mg Eisen pro Mahlzeit (=1,3 Kautabl. pro Mahlzeit) | Durchschnittlicher Verbrauch: 638.750 mg Eisen pro Patient pro Jahr (= 1.277,5 Kautabletten) (auf Basis des durchschnittlichen tgl. Verbrauchs von 1.750 mg Eisen pro Tag (= 3,5 Kautabl. pro Tag) Untergrenze: 547.500 mg Eisen pro Patient pro Jahr (=1.095 Kautabl.) Obergrenze: 730.000 mg Eisen pro Patient pro Jahr (=1.460 Kautabl.) |

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

| 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) | Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) | | | |
| Sevelamer (Renagel® 800 mg Filmtabletten und Renvela® 800 mg Filmtabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphat Spiegel der Kontrolle bedarf | 365 | Durchschnittlicher Verbrauch (Basis DDD): 2,13 g Sevelamer pro Mahlzeit (= 2,67 Tabl. pro Mahlzeit) Untergrenze: 800 mg Sevelamer pro Mahlzeit (=1 Tabl. pro Mahlzeit) Obergrenze: 4 g Sevelamer pro Mahlzeit (= 5 Tabl. pro Mahlzeit) | Durchschnittlicher Verbrauch: 2.336.000 mg Sevelamer pro Patient p. a. (= 2.920 Tabl.) (auf Basis der DDD von 6,4 g Sevelamer pro Tag (= 8 Tabl. pro Tag)) Untergrenze: 876.000 mg Sevelamer pro Patient p. a. (= 1.095 Tabl.) Obergrenze: 4.380.000 mg Sevelamer pro Patient p. a. (= 5.475 Tabl.) |
| Sevelamer (Renagel® 800 mg Filmtabletten und Renvela® 800 mg Filmtabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphat Spiegel der Kontrolle bedarf und Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder | 365 | Durchschnittlicher Verbrauch (Basis DDD): 2,13 g Sevelamer pro Mahlzeit (= 2,67 Tabl. pro Mahlzeit) Untergrenze: 800 mg Sevelamer pro Mahlzeit (=1 Tabl. pro Mahlzeit) Obergrenze: 4 g Sevelamer pro Mahlzeit (= 5 Tabl. pro Mahlzeit) | Durchschnittlicher Verbrauch: 2.336.000 mg Sevelamer pro Patient p. a. (= 2.920 Tabl.) (auf Basis der DDD von 6,4 g Sevelamer pro Tag (= 8 Tabl. pro Tag)) Untergrenze: 876.000 mg Sevelamer pro Patient p. a. (= 1.095 Tabl.) Obergrenze: 4.380.000 mg Sevelamer pro Patient p. a. (= 5.475 Tabl.) |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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 noch keine offiziellen DDD Angaben. Der Angaben zum Verbrauch pro Gabe für Velphoro wurden daher der Fachinformation entnommen: Die Startdosis von Sucroferric Oxyhydroxide beträgt 1.500 mg Eisen pro Tag, was drei Tabletten, aufgeteilt über drei tägliche Mahlzeiten, entspricht. [Vifor Fresenius Medical Care Renal

Pharma 2014] Je nach Serumphosphatspiegel wird Sucroferric Oxyhydroxide alle zwei bis vier Wochen in Schritten von 500 mg Eisen, d. h. einer Tablette pro Tag, bis zum Erreichen eines akzeptablen Serumphosphatspiegels auf- oder abtitriert. Laut Fachinformation liegt die durchschnittliche tägliche Dosis von Patienten, die auf Sucroferric Oxyhydroxide ansprechen, bei 1.500 bis 2.000 mg Eisen – entsprechend drei bis vier Tabletten pro Tag. Die maximale empfohlene Tagesdosis liegt laut Fachinformation bei 3.000 mg Eisen, d. h. sechs Tabletten pro Tag. Die Kosten der medikamentösen Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide für die GKV wurden auf Basis der Fachinformation anhand des ungewichteten arithmetischen Mittels der durchschnittlichen täglichen Dosisspanne (3 – 4 Tabletten pro Tag), d. h. 3,5 Tabletten pro Tag (1.750 mg Eisen), berechnet. Der mittlere Verbrauch pro Gabe Sucroferric Oxyhydroxide entspricht demnach 1,17 Tabletten, entsprechend 583 mg Eisen, pro Mahlzeit. Um Unsicherheiten bei der Kostenberechnung zu berücksichtigen, wurde ebenfalls die in der Fachinformation angegebene Dosisspanne von drei bis vier Tabletten pro Tag berücksichtigt. Dies entspricht einer Spanne von 500 – 667 mg Eisen, d. h. 1 – 1,3 Tabletten pro Mahlzeit.

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe wurden für Sevelamer der Fachinformation für SevelamerHCL (Renagel) und Sevelamerkarbonat (Renvela) entnommen. Für SevelamerHCL findet sich dort bezüglich Erhaltungsdosis folgende Information: „Die Dosis kann zwischen 1 und 5 Tabletten à 800 mg pro Mahlzeit variieren. Die durchschnittliche tatsächliche Tagesdosis in der chronischen Phase einer einjährigen klinischen Studie betrug 7 g Sevelamer.“ [Genzyme 2011] Dies entspricht einem durchschnittlichen Verbrauch von 800 mg – 4 g pro Mahlzeit, d. h. insgesamt 2,4 g – 12 g pro Tag unter der Annahme, dass der Patient drei Mahlzeiten täglich zu sich nimmt.

Für Sevelamerkarbonat findet sich in der Fachinformation zur Erhaltungsdosis folgende Information: „...es wird davon ausgegangen, dass die tägliche Dosis durchschnittlich ca. 6 g pro Tag beträgt.“ [Genzyme a Sanofi company 2014] Dies entspricht einem durchschnittlichen Verbrauch von 2 g pro Mahlzeit, d.h. insgesamt 6 g pro Tag bei drei Mahlzeiten.

Die DDD für Sevelamer beträgt 6,4 g pro Tag, wobei nicht zwischen SevelamerHCL und Sevelamerkarbonat unterschieden wird. [WidO 2014] Dies entspricht 8 Tabletten zu je 800 mg Sevelamer pro Tag. Um Unsicherheiten bei der Kostenberechnung zu berücksichtigen, wurde ebenfalls die in der Fachinformation angegebene Dosisspanne pro Tag berücksichtigt, die einer Spanne von 800 – 4.000 mg Sevelamer pro Mahlzeit, d.h. 1 – 5 Tabletten pro Mahlzeit entspricht.

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 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.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Velphoro (500 mg Kautabletten) | 129,33 €(Schachtel mit 30 Kautabletten à 500 mg Eisen) 366,01 €(90 Kautabletten) | 120,98 €(30 Kautabletten) 344,55 €(90 Kautabletten) |
| Sevelamer (Renagel® 800 mg Filmtabletten und Renvela® 800 mg Filmtabletten) | 290,90 €(Renagel® Schachtel mit 180 Filmtabletten à 800 mg SevelamerHCL) 290,90 €(Renvela® Schachtel mit 180 Filmtabletten à 800 mg Sevelamerkarbonat) | 273,60 €(Renagel® 180 Filmtabletten) 273,60 €(Renvela® 180 Filmtabletten) |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro®) liegen zwei Packungsgrößen vor: Die Kosten liegen bei 129,33 € pro Schachtel mit 30 Kautabletten à 500 mg Eisen und bei 366,01 € pro Schachtel mit 90 Kautabletten à 500 mg Eisen. In diesen Kosten sind die gesetzlichen Rabatte eingeschlossen. Der Pflichtrabatt der Apotheke beträgt für beide Packungsgrößen je 1,80 € pro Packung. Der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers beträgt 6,55 € für die Packung mit 30 und 19,66 € für die Packung mit 90 Kautabletten. Nach Abzug dieser Rabatte ergeben sich somit Kosten für Sucroferric Oxyhydroxide von 120,98 € für die Packung mit 30 Kautabletten und von 344,55 € für die Packung mit 90 Kautabletten.

Die Kosten pro Packung für Sevelamer, sowie die dazugehörigen, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden der Lauer Taxe entnommen (Stand 04.07.2014). [Lauer-Fischer

2014a, Lauer-Fischer 2014c] Für die beiden Sevelamer-Präparate liegt jeweils nur eine Packungsgröße vor: Einschließlich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte betragen die Kosten pro Packung für Renagel[®] 290,90 € für 180 Filmtabletten zu je 800 mg SevelamerHCL. Die Kosten pro Packung für Renvela[®] betragen ebenfalls 290,90 € für 180 Filmtabletten zu je 800 mg Sevelamerkarbonat. Diese Kosten pro Packung schließen dabei für beide Präparate ebenfalls den fixen Pflichtrabatt der Apotheke von 1,80 € pro Packung ein, sowie den Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers von 15,50 € pro Packung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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 zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Velphoro (500 mg Kau-tabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf (Zielpopulation) | Keine | 0 | 0 |
| Velphoro (500 mg Kau-tabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf und Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder (Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) | Keine | 0 | 0 |
| Sevelamer (Renagel® 800 mg Filmtabletten und Renvela® 800 mg Filmtabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf | Keine | 0 | 0 |
| Sevelamer (Renagel® 800 mg Filmtabletten und Renvela® 800 mg Filmtabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf und Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder | Keine | 0 | 0 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 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. [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014]

Die Fachinformation für SevelamerHCL (Renagel) und Sevelamerkarbonat (Renvela) beschreiben beide ebenfalls, dass während der Behandlung eine regelmäßige Überprüfung der Phosphatspiegel erfolgen sollte. [Genzyme 2011, Genzyme a Sanofi company 2014]

Da die Überwachung des Phosphatspiegels sowohl für das zu bewertende Arzneimittel, wie auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie von der Fachinformation vorgeschrieben ist, fließen die dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten hier nicht in die Berechnungen der GKV-Kosten ein.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 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 3-23: 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 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Fachinformation für Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro) schreibt die regelmäßige Überwachung des Serumphosphatspiegels vor. [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014]

Die Fachinformation für SevelamerHCL (Renagel) und Sevelamerkarbonat (Renvela) beschreiben beide ebenfalls, dass während der Behandlung eine regelmäßige Überprüfung der Phosphatspiegel erfolgen sollte. [Genzyme 2011, Genzyme a Sanofi company 2014]

Da die Überwachung des Phosphatspiegels sowohl für das zu bewertende Arzneimittel, wie auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie von der Fachinformation vorgeschrieben ist, fließen die dadurch entstehenden zusätzlichen GKV-Kosten hier nicht in die Berechnungen der GKV-Kosten ein.

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die

Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-14 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

| 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 | Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Velphoro (500 mg Kautabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf (Zielpopulation) | Keine | 0 | 0 |
| Velphoro (500 mg Kautabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf und Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder (Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) | Keine | 0 | 0 |
| Sevelamer (Renagel® 800 mg Filmtabletten und Renvela® 800 mg Filmtabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf | Keine | 0 | 0 |
| Sevelamer (Renagel® 800 mg Filmtabletten und Renvela® 800 mg Filmtabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf und Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder | Keine | 0 | 0 |

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zielpopulation | | | | |
| Velphoro (500 mg Kautabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf | 4.890,70 € Untergrenze der Dosisspanne: 4.192 € Obergrenze der Dosisspanne: 5.589 € | 313.249.068 €(Mittelwert) 276.832.947 €(Untergrenze) 349.665.189 €(Obergrenze) | 237.285.383 €(Untergrenze: Kombination der Untergrenze der Dosisspanne mit der Untergrenze der erwarteten Anzahl Patienten) 399.617.359 €(Obergrenze: Kombination der Obergrenze der Dosisspanne mit der Obergrenze der erwarteten Anzahl Patienten) |
| Sevelamer (Renagel® 800 mg Filmtabletten und Renvela® 800 mg Filmtabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf | 4.438,40 € Unterer Grenzwert der Dosisspanne: 1.664 € Oberer Grenzwert der Dosisspanne: 8.322 € | 284.279.520 €(Mittelwert) 251.231.194 €(Untergrenze) 317.327.846 €(Obergrenze) | 94.211.698 €(Untergrenze: Kombination der Untergrenze der Dosisspanne mit der Untergrenze der erwarteten Anzahl Patienten) 594.989.712 €(Obergrenze: Kombination der Obergrenze der Dosisspanne mit der Obergrenze der erwarteten Anzahl Patienten) |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (Spanne) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) | | | | |
| Velphoro (500 mg Kau-tabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serum-phosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikationen gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern | 4.890,70 € Untergrenze der Dosisspanne: 4.192 € Obergrenze der Dosisspanne: 5.589 € | 153.494.489 €(Mittelwert) 135.648.340 €(Untergrenze) 171.335.747 €(Obergrenze) | 116.270.005 €(Untergrenze: Kombination der Untergrenze der Dosisspanne mit der Untergrenze der erwarteten Anzahl Patienten) 195.812.282 €(Obergrenze: Kombination der Obergrenze der Dosisspanne mit der Obergrenze der erwarteten Anzahl Patienten) |
| Sevelamer (Renagel® 800 mg Filmtabletten und Renvela® 800 mg Filmtabletten) | Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serum-phosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikationen gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern | 4.438,40 € Unterer Grenzwert der Dosisspanne: 1.664 € Oberer Grenzwert der Dosisspanne: 8.322 € | 139.299.184 €(Mittelwert) 123.103.462 €(Untergrenze) 155.490.467 €(Obergrenze) | 46.163.798 €(Untergrenze: Kombination der Untergrenze der Dosisspanne mit der Untergrenze der erwarteten Anzahl Patienten) 291.544.626 €(Obergrenze: Kombination der Obergrenze der Dosisspanne mit der Obergrenze der erwarteten Anzahl Patienten) |

Zielpopulation

Die durchschnittlichen Kosten pro Patient pro Tag für die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide betragen pro Patient 13,40 € unter Verwendung der größten verfügbaren Packungsgröße mit 90 Kautabletten, da der Patient während 365 Tagen im Jahr behandelt wird. Mit Sevelamer betragen die entsprechenden durchschnittlichen Kosten pro Patient pro Tag 12,16 €. Dabei sind die Kosten für SevelamerHCL (Renagel) und Sevelamerkarbonat (Renvela) identisch. Unter Annahme einer Behandlung über 365 Tage pro Jahr betragen somit die Jahrestherapiekosten pro Patient 4.890,70 € für Sucroferric Oxyhydroxide und 4.438,40 € für Sevelamer.

Erhalten pro Jahr durchschnittlich 64.050 Patienten (Mittelwert der epidemiologischen Schätzung der Zielpopulation, siehe Tabelle 3-14), die mit Phosphatbindern behandelt werden Sucroferric Oxyhydroxide, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 313.249.068 €. Werden diese Patienten stattdessen mit Sevelamer behandelt, so belaufen sich die Jahrestherapiekosten für die GKV auf 284.279.520 €

Werden pro Jahr durchschnittlich 56.604 Patienten (Untergrenze der epidemiologischen Schätzung der Zielpopulation, siehe Tabelle 3-14), die mit Phosphatbindern behandelt werden, mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 276.832.947 €. Werden diese Patienten stattdessen mit Sevelamer behandelt, so belaufen sich die Jahrestherapiekosten für die GKV auf 251.231.194 €

Erhalten jährlich durchschnittlich 71.496 Patienten (Obergrenze der epidemiologischen Schätzung der Zielpopulation, siehe Tabelle 3-14), die mit Phosphatbindern behandelt werden Sucroferric Oxyhydroxide, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 349.665.189 €. Werden diese Patienten stattdessen mit Sevelamer behandelt, so belaufen sich die Jahrestherapiekosten für die GKV auf 317.327.846 €

Zur Abgrenzung der mit diesen Berechnungen verbundenen Unsicherheit wurden die Jahreskosten pro Patient pro Jahr auch auf Basis des unteren und des oberen Grenzwertes der in der Fachinformation angegebenen Dosisspannen berechnet: Dadurch ergeben sich für Sucroferric Oxyhydroxide Jahreskosten zwischen 4.192 € und 5.589 € pro Patient pro Jahr. Für Sevelamer umfasst diese Spanne Kosten zwischen 1.644 € und 8.322 € pro Patient pro Jahr.

Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse wurde die oberen und unteren Grenzwerte der Dosisspanne mit den oberen und unteren Grenzwerten der epidemiologischen Schätzungen der Patientenzahlen pro Jahr kombiniert, um eine entsprechende Spanne auch für die Jahreskosten der GKV anzugeben. Die Jahreskosten der GKV liegen demnach zwischen 237.285.383 € und 399.617.359 € für Sucroferric Oxyhydroxide und zwischen 94.211.698 € und 594.989.712 € für Sevelamer (Tabelle 3-25), wenn die Kosten der gesamten Zielpopulation betrachtet werden.

Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2)

Werden pro Jahr durchschnittlich 31.385 Patienten (Mittelwert der epidemiologischen Schätzung der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) siehe Tabelle 3-15), die mit Phosphatbindern behandelt werden mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 153.494.489 € Werden diese Patienten stattdessen mit Sevelamer behandelt, so belaufen sich die Jahrestherapiekosten für die GKV auf 139.299.184 €

Werden pro Jahr durchschnittlich 27.736 Patienten (Untergrenze der epidemiologischen Schätzung der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2), siehe Tabelle 3-15), die mit Phosphatbindern behandelt werden mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 135.648.340 € Werden diese Patienten stattdessen mit Sevelamer behandelt, so belaufen sich die Jahrestherapiekosten für die GKV auf 123.103.462 €

Werden pro Jahr durchschnittlich 35.033 Patienten (Obergrenze der epidemiologischen Schätzung der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) siehe Tabelle 3-15), die mit Phosphatbindern behandelt werden mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 171.335.747 € Werden diese Patienten stattdessen mit Sevelamer behandelt, so belaufen sich die Jahrestherapiekosten für die GKV auf 155.490.467 €

Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse wurde die oberen und unteren Grenzwerte der Dosisspanne mit den oberen und unteren Grenzwerten der epidemiologischen Schätzungen der Patientenzahlen pro Jahr kombiniert, um eine entsprechende Spanne auch für die Jahreskosten der GKV anzugeben. Die Jahreskosten der GKV liegen demnach zwischen 116.270.005 € und 195.812.282 € für Sucroferric Oxyhydroxide und zwischen 46.163.798 € und 291.544.626 € für Sevelamer, wenn nur die Kosten der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) betrachtet werden.

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.

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH erwartet im Jahr 2014, dem Jahr der Markteinführung von Sucroferric Oxyhydroxide in Deutschland, einen Versorgungsanteil für Sucroferric Oxyhydroxide von 2 % der Teilpopulation A2 (Tabelle 3-26). Im Jahr 2015 wird ein Anstieg auf 10,2 % und bis zum Jahr 2017, dem dritten vollen Jahr nach Markteinführung wird ein Versorgungsanteil von 16,3 % dieser Patienten erwartet. [FMC 2014]

Tabelle 3-26: Erwartete Versorgungsanteile für Sucroferric Oxyhydroxide für die Teilpopulation A2 für die Jahre 2014-2017 [FMC 2014]

| Jahr | Beschreibung | Erwarteter Versorgungsanteil (% der Teilpopulation A2) |
|-------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 2014 | Jahr der Markteinführung | 2 % |
| 2015 | Jahr 1 nach Markteinführung | 10,2 % |
| 2016 | Jahr 2 nach Markteinführung | 14,3 % |
| 2017 | Jahr 3 nach Markteinführung | 16,3 % |

Die auf Basis dieser erwarteten Versorgungsanteile prognostizierte Anzahl GKV-Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) beträgt daher (unter Verwendung der in Tabelle 3-14 als Mittelwert dargestellten Patientenzahlen in der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) für das Jahr 2014) 628 im Jahr 2014, 3.201 im Jahr 2015, 4.488 im Jahr 2016 und 5.116 im Jahr 2017 (Tabelle 3-27).

In der über einen Zeitraum von 52 Woche durchgeführten klinischen Studie zu Sucroferric Oxyhydroxide, PA-CL-05A/05B, brachen 20,9 % der mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelten Patienten die Therapie wegen UE während der Studie ab. Werden diese Anteile jeweils von der erwarteten Anzahl mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelter Patienten abgezogen, so ergeben sich erwartete Patientenzahlen zwischen ca. 628 (2014) und 4.178 (2017) Patienten pro Jahr (Tabelle 3-27). Diese Berechnung basiert auf dem Mittelwert der Anzahl Patienten in der Teilpopulation A2 für 2014, ohne Berücksichtigung der Inzidenzraten für die folgenden Jahre, was aufgrund der geringen Patientenzahlen als ausreichende

Approximation gesehen wurde. Der Berechnung liegt außerdem die Annahme zu Grunde, dass 2014 zwischen Oktober und Dezember keine Therapieabbrüche stattfinden. Für die Berechnung der Patientenzahlen der weiteren Jahre wurde jeweils erwartet, dass die Patienten des Vorjahres ohne Therapieabbruch weitergeführt werden und dass von den jeweils neu in einem Jahr hinkommenden Patienten jeweils 20,9 % die Therapie abbrechen. (Tabelle 3-27).

In der Fachinformation zu Velphoro wird ausgeführt, dass Velphoro bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder dem Vorliegen einer Hämochromatose bzw. sonstiger Eisenüberladungskrankheiten nicht angewendet werden soll. [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014] Die erbliche Hämochromatose erscheint die am besten epidemiologisch untersuchte Krankheit innerhalb der Eisenüberladungskrankheiten. Deutsche und internationale Daten zeigen für die erbliche Hämochromatose eine Prävalenz von 0,4-0,49 %. [Rogowski 2009, Wrede 2004] Da demnach nur ein geringer Anteil der mit Hämö- oder Peritonealdialyse behandelten Patienten betroffen ist, wurden die Berechnungen ohne Einbeziehung möglicher Kontraindikationen erstellt.

Auf eine gesonderte Berechnung der Anzahl erwarteter Patienten im ambulanten und stationären Bereich wurde hier, aufgrund des bereits im Colestian Dossier berichteten geringen Anteils chronischer Dialyse, die im stationären Bereich erbracht wird, verzichtet. [Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH 2013b]

Tabelle 3-27: Erwartete Anzahl mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelter GKV-Patienten 2014-2017 (eigene Berechnungen)

| Jahr | Erwartete Anzahl mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelter GKV-Patienten | Erwartete Anzahl mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelter GKV-Patienten unter Einbeziehung der erwarteten Anzahl Therapieabbrüche |
|------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2014 | 628 | 628 |
| 2015 | 3.201 | 2.663 |
| 2016 | 4.488 | 3.681 |
| 2017 | 5.116 | 4.178 |

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.

Unter Einbeziehung der von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH erwarteten Versorgungsanteile (siehe Tabelle 3-26) und der in

Tabelle 3-25 dargestellten Jahreskosten pro Patient pro Jahr für Sucroferric Oxyhydroxide ergeben sich Jahreskosten von 3.069.890 € für die GKV für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) im Jahr 2014, dem Jahr der Markteinführung von Sucroferric Oxyhydroxide. In den ersten drei vollen Jahren nach Markteinführung werden Jahreskosten von 15.656.438 € bis 25.019.602 € für die GKV erwartet. (Tabelle 3-28).

Werden dieselben Patienten statt mit Sucroferric Oxyhydroxide mit Sevelamer behandelt, so ergeben sich Jahreskosten von 2.785.984 € für die GKV im Jahr 2014 und durchschnittliche Jahreskosten zwischen 14.208.517 € und 22.705.767 € in den Jahren 2015-2017 (Tabelle 3-28).

Werden zusätzlich die aus den klinischen Studien zu erwartenden Therapieabbrüche in die Berechnung der Jahreskosten für die GKV mit einbezogen, so ergeben sich keine Unterschiede zur vorigen Berechnung für das Jahr 2014, da diese unter der Annahme erfolgte, dass sich von Oktober bis Dezember 2014 keine Therapieabbrüche mit Sucroferric Oxyhydroxide oder Sevelamer ereignen. Unter Einbeziehung der erwarteten Versorgungsanteile (siehe Tabelle 3-26) und der oben beschriebenen Therapieabbrüche von 20,9 % ergeben sich für die Jahre 2015-2017 durchschnittliche Jahreskosten von zwischen 13.025.849 € und 20.432.112 € für Sucroferric Oxyhydroxide und von zwischen 11.821.207 € und 18.542.532 € würden dieselben Patienten mit Sevelamer statt mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Einbeziehung der erwarteten Versorgungsanteile

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Jahr | Jahrestherapiekosten GKV für Patienten mit Zusatznutzen insgesamt in Euro unter Einbeziehung der erwarteten Versorgungsanteile [€]^a | Jahrestherapiekosten GKV für Patienten mit Zusatznutzen insgesamt in Euro unter Einbeziehung der erwarteten Versorgungsanteile und der erwarteten Therapieabbrüche^a |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Velphoro (500 mg Kautabletten) | 2014 | 3.069.890 | 3.069.890 |
| | 2015 | 15.656.438 | 13.025.849 |
| | 2016 | 21.949.712 | 18.003.829 |
| | 2017 | 25.019.602 | 20.432.112 |
| Sevelamer (Renagel 800 mg Filmtabletten und Renvela 800 mg Filmtabletten) | 2014 | 2.785.984 | 2.785.984 |
| | 2015 | 14.208.517 | 11.821.207 |
| | 2016 | 19.919.783 | 16.338.819 |
| | 2017 | 22.705.767 | 18.542.532 |

^a Die Zahlen in dieser Tabelle entsprechen aufgrund von Rundungsfehlern nicht exakt dem Ergebnis der Berechnung der Jahreskosten auf Basis der Angaben in Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26 mit Hilfe eines Taschenrechners.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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. 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 der jeweiligen Medikamente [Genzyme 2011, Genzyme a Sanofi company 2014, Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014] sowie anhand der offiziellen DDD-Angaben [WidO 2014] ausgeführt. Die Kosten pro Einheit wurden der Lauer Taxe entnommen. [Lauer-Fischer 2014a, Lauer-Fischer 2014b, Lauer-Fischer 2014c]

Die Berechnungen der Versorgungsanteile beruhen auf den epidemiologischen Kalkulationen, die in Abschnitt 3.2.4 dargestellt sind, internen Schätzungen zu den erwarteten Versorgungsanteilen des pU [FMC 2014], sowie der Fachinformation zu Velphoro [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014]. Des Weiteren wurde auf das Colestilan Dossier Bezug genommen. [Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH 2013a] Die den jeweiligen Berechnungen zugrunde liegenden Annahmen und Datenquellen sind im Text selbst detailliert dargestellt.

Zur Ermittlung der Prävalenz von Eisenüberlastungserkrankungen wurde in Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) am 09.07.2014 und am 10.07.2014 eine strukturierte Literaturrecherche durchgeführt. Es wurden Varianten und Kombinationen folgender Suchworte verwendet: hemochromatosis, haemochromatosis, iron storage, iron overload, epidemiology, prevalence, Germany.

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. FMC. 2014. Erwartete Versorgungsanteile für Velphoro (Sucroferric Oxyhydroxid) für die Teilpopulation A2 2014-2017, basierend auf internem Modell.
2. Genzyme. 2011. Fachinformation Renagel 800 mg Filmtabletten (Stand: 12/2011). Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> [Zugriffsdatum: 26.06.2014].
3. Genzyme a Sanofi company. 2014. Fachinformation Renvela 800 mg Filmtabletten (Stand: 03/2014). Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> [Zugriffsdatum: 26.06.2014].
4. Lauer-Fischer. 2014a. Lauer Taxe Renagel 800 mg Filmtabletten (Stand: 01.07.2014). Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de [Zugriffsdatum: 04.07.2014].
5. Lauer-Fischer. 2014b. Lauer Taxe Renvela 2,4 g Pulver (Stand: 01.07.2014). Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de [Zugriffsdatum: 04.07.2014].
6. Lauer-Fischer. 2014c. Lauer Taxe Renvela 800 mg Filmtabletten (Stand: 01.07.2014). Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de [Zugriffsdatum: 04.07.2014].
7. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH. 2013a. Modul 3A des Dossiers zur Nutzenbewertung zu Colestilan (BindRen®). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-249/2013-03-28_Modul3A_Colestilan.pdf [Zugriffsdatum: 07.07.2014].
8. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH. 2013b. Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung zu Colestilan (BindRen®). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-250/2013-03-28_Modul4A_Colestilan.pdf [Zugriffsdatum: 07.07.2014].
9. Rogowski, W. H. 2009. The Cost-Effectiveness of Screening for Hereditary Hemochromatosis in Germany: A Remodelling Study. Med Decis Making, 29(224). Verfügbar unter: <http://mdm.sagepub.com/content/29/2/224> [Zugriffsdatum: 08.07.2014].

10. Schwabe, U.; Paffrath, D. 2013. Kapitel 37: Osteoporosemittel - Unterkapitel: Phosphatbinder. *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Springer-Verlag Berlin. S.796-799.

11. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. 2014. Fachinformation Velphoro (Datum der Zulassungserteilung: 26.08.2014).

12. WidO. 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - ATC-Index mit DDD-Angaben. Verfügbar unter: http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido-arz_cd_atc_methindex_0414.zip [Zugriffsdatum: 20.06.2014].

13. Wrede, C.; Hutzler, S.; Bollheimer, L.; Buettner, R.; Hellerbrand, C. et al. 2004. Correlation between iron status and genetic hemochromatosis (Codon C282Y) in a large german population. *IMAJ*, 6:30-33.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Der in den folgenden Abschnitten zu den jeweiligen Überschriften direkt zitierte Text (in Anführungs- und Schlusszeichen) wurde der Fachinformation von Velphoro [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014] entnommen:

Anwendungsgebiet

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

Velphoro sollte im Rahmen eines multiplen Therapieansatzes zum Einsatz kommen, dazu zählen die Zuführung von Calcium-Präparaten, 1,25Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoge oder Kalziummimetika, um die Entstehung einer renalen Osteodystrophie zu vermeiden.“

Behandlungsdauer

Da die chronische Niereninsuffizienz eine schwere und unheilbare Erkrankung darstellt, muss eine dauerhafte Behandlung (d.h. 365 Tage / Jahr) stattfinden.

„Die empfohlene Startdosis von Velphoro ist 1.500 mg Eisen pro Tag (3 Tabletten), aufgeteilt über die Mahlzeiten des Tages. Velphoro wird nur oral angewendet und muss direkt mit den Mahlzeiten eingenommen werden. Patienten, die Velphoro einnehmen, sollten ihre verordnete Diät einhalten.

Der Serumphosphatspiegel muss überwacht und die Velphoro-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 Velphoro 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.“

Gegenanzeigen

- „Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Hämochromatose oder sonstige Eisenüberladungskrankheiten.“

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Peritonitis, Erkrankungen des Magens und der Leber und gastrointestinale Operationen

„Patienten, bei denen kürzlich (innerhalb der letzten 3 Monate) Peritonitis oder schwere gastrische oder hepatische Störungen festgestellt wurden und Patienten, die sich größeren gastrointestinalen Operationen unterzogen haben, wurden in der klinischen Studie zu Velphoro nicht berücksichtigt. Velphoro sollte bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt werden.“

Informationen über Sucrose und Stärke (Kohlenhydrate)

„Velphoro enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.“

„Kann schädlich für die Zähne sein.“

„Velphoro enthält Stärke. Patienten mit einer Glutenallergie oder Diabetes sollten beachten, dass eine Tablette Velphoro 0,116 Broteinheiten (entsprechend etwa 1,4 g Kohlenhydrate) entspricht.“

Verfärbter Stuhl

„Velphoro kann verfärbten (schwarzen) Stuhl verursachen. Verfärbter (schwarzer) Stuhl kann optisch eine gastrointestinale Blutung verdecken (siehe Abschnitt 4.5).“

Kinder und Jugendliche

„Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Velphoro eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Hyperphosphatämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2. bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).“

Schwangerschaft und Stillzeit

„Bisher liegen keine klinischen Daten für die Verwendung von Velphoro in der Schwangerschaft vor. Zur Anwendung von Velphoro bei stillenden Frauen liegen keine klinischen Daten vor. Die unbedeutende Absorption des Eisens aus Velphoro (siehe Abschnitt 5.2) macht eine Ausscheidung von Velphoro über die Muttermilch unwahrscheinlich. Bei der Entscheidung, ob weiter gestillt oder die Velphoro-Therapie fortgesetzt werden sollte, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Velphoro-Therapie für die Mutter abzuwägen.“

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

„Velphoro hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.“

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Laut Fachinformationen werden keine über das normale Prozedere hinausreichende spezielle Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals genannt.

Notfallmaßnahmen

In der Fachinformation werden Informationen zu Notfallmaßnahmen genannt.

Interaktionen und Wechselwirkungen

Einnahme von Velphoro zusammen mit anderen Arzneimitteln

„Velphoro wird nahezu 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 Velphoro 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 Velphoro besteht, wie Cephalexin, Levothyroxin, Doxercaliferol und Paricalcitol, sollte das betreffende Arzneimittel mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach Velphoro angewendet werden.“

Sonstige Wechselwirkungen

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

Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln 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 Velphoro beeinflusste nicht die Bioverfügbarkeit dieser Arzneimittel, wie anhand der Fläche unter der Kurve (AUC) gemessen wurde.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass Velphoro sich nicht auf die lipidsenkende Wirkung von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (z. B. Atorvastatin und Simvastatin) auswirkt. Der Vitamin D- sowie der 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Spiegel blieben unverändert.

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

Überwachungsmaßnahmen

„Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.“

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

„Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.“

Titrierung und Erhaltung

„Der Serumphosphat Spiegel muss überwacht und die Velphoro-Dosis alle 2–4 Wochen in Schritten von 500 mg Eisen pro Tag (1 Tablette) nach oben oder unten titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphat Spiegel erzielt wird. Danach muss der Serumphosphat Spiegel weiterhin regelmäßig überwacht werden.“

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) ergeben sich keinen abweichenden Forderungen als für die Zielpopulation.

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.

Vorbedingungen und Voraussetzungen der Zulassung:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Zulassungsinhaber wird innerhalb von sechs Monaten nach Erteilung der Zulassung den ersten der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte einreichen. Danach wird der Zulassungsinhaber regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Produkt gemäß den Voraussetzungen, die in der Liste der Referenzdaten der Union (EURD Liste) gemäß Artikel 107c(7) der Direktive 2001/83/EC beschrieben sind einreichen.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) ergeben sich keinen abweichenden Forderungen als für die Zielpopulation.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein 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.

Vorbedingungen und Beschränkungen in Bezug auf den sicheren und wirksamen Einsatz von Medizinalprodukten, die von den Mitgliedsstaaten implementiert werden müssen:

Nicht zutreffend.

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

Keine.

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.

Tabelle 3-29 gibt Übersicht über die im Risk-Management-Plan beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung.[Vifor Pharma 2014]

Tabelle 3-29: Maßnahmen zur Risikominimierung (Risk-Management-Plan)

| Sicherheitsrisiko | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Wichtiges identifiziertes Risiko: | | |
| Diarrhö | Diarrhö ist in den Referenzinformationen zur Sicherheit von Velphoro in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen angegeben. Den Daten der klinischen Studie zufolge waren die meisten Fälle von Diarrhö bei Behandlung mit Velphoro von leichtem oder mittlerem Schweregrad, traten zu einem frühen Zeitpunkt in der Behandlung auf, waren vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Behandlung. Erwachsene Dialysepatienten mit chronischer Nierenerkrankung werden im Allgemeinen regelmäßig klinisch überwacht und haben bei Bedarf Zugang zu klinischer Unterstützung. | Keine |
| Wichtiges potenzielles Risiko: | | |
| Maskierung potenzieller gastrointestinaler Blutungen aufgrund von (schwarzer) Verfärbung des Stuhls durch Velphoro | Vorgeschlagener Text in den Referenzinformationen zur Sicherheit von Velphoro in Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Velphoro kann eine (schwarze) Verfärbung des Stuhls verursachen. Die (schwarze) Stuhlverfärbung kann gastrointestinale Blutungen visuell maskieren (siehe Abschnitt 4.5). Vorgeschlagener Text in den Referenzinformationen zur Sicherheit von Velphoro in Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Velphoro hat keine Auswirkungen auf guaiakbasierte (Hämocult) oder immunologische Stuhlbluttests (iColo Rectal, Hexagon Obti). Stuhlverfärbung ist in Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen angegeben. Die geplante PASS wird wichtige Daten zur Charakterisierung und Bewertung dieses potenziellen Risikos liefern. Erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden, stehen unter regelmäßiger klinischer Kontrolle, die die Analyse von üblichen klinischen Laborparametern und den Zugang zu standardmäßigen klinischen Therapien beinhaltet. | Keine |
| Potenzielle Eisenakkumulation | Vorgeschlagener Text in den Referenzinformationen zur Sicherheit von Velphoro in Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen: Die geplante PASS wird wichtige Daten zur Charakterisierung und Bewertung dieses potenziellen Risikos liefern. Erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden, stehen unter regelmäßiger klinischer Kontrolle, die die Analyse von üblichen klinischen Laborparametern und den Zugang zu standardmäßigen klinischen Therapien beinhaltet. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | Keine |

| Fehlende Informationen | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren | Vorgeschlagener Text in den Referenzinformationen zur Sicherheit von Velphoro: Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung und Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften: Geplante klinische Studie PA-CL-PED-01. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | Keine |
| Anwendung bei Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit | Vorgeschlagener Text in den Referenzinformationen zur Sicherheit von Velphoro: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | Keine |
| Langzeitanwendung über mehr als 1 Jahr | Die Sicherheitsdaten zu Velphoro basieren auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr. Über 590 Probanden wurden über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen mit Velphoro behandelt. 240 Probanden erhielten 15,0 g / Tag (die empfohlene Höchstdosis) und wurden über einen Zeitraum von durchschnittlich 172,6 Tagen mit dieser Dosis behandelt. Insgesamt nahmen die Häufigkeit und der Schweregrad von während der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignissen während der Langzeitbehandlung über 1 Jahr nicht zu. Die geplante PASS wird wichtige Daten zur Langzeitanwendung über mehr als 1 Jahr liefern. Erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden, stehen unter regelmäßiger klinischer Kontrolle, die die Analyse von üblichen klinischen Laborparametern beinhaltet. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | Keine |
| Anwendung bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung der Stadien 1-4 | Vorgeschlagener Text in den Referenzinformationen zur Sicherheit von Velphoro: Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | Keine |
| Anwendung bei Patienten mit HIV-, HBV- und/oder HCV-Infektionen | Velphoro wurde nicht in allen speziellen Patientengruppen untersucht (einschließlich Patienten mit HIV-, HBV- und / oder HCV-Infektionen), da nicht zu erwarten ist, dass sich das Nutzen- / Risikoprofil von dem der untersuchten Patientengruppen unterscheidet. Die Entscheidung hinsichtlich der Anwendung von Velphoro in speziellen Patientengruppen sollte vom Arzt auf der Grundlage der klinischen Erfordernisse und der ärztlichen Erfahrung getroffen werden. Da Velphoro als Kautablette verabreicht wird und die Eisenresorption minimal ist, ist nicht zu erwarten, dass sich die Wirksamkeit und Sicherheit in dieser spezifischen Patientengruppe ändert. Erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden, stehen unter regelmäßiger klinischer Kontrolle. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | Keine |
| Anwendung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen | Vorgeschlagener Text in den Referenzinformationen zur Sicherheit von Velphoro: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden, stehen unter regelmäßiger klinischer Kontrolle. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | Keine |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Anwendung bei Patienten mit aktuell nachgewiesenen oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren gastrointestinalen Störungen | Vorgeschlagener Text in den Referenzinformationen zur Sicherheit von Velphoro: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Erwachsene Dialysepatienten mit chronischer Nierenerkrankung stehen unter regelmäßiger klinischer Kontrolle. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | Keine |
| Anwendung bei Patienten, bei denen eine Hämochromatose oder andere Eisenstoffwechselstörungen in der Vorgeschichte aufgetreten sind | Vorgeschlagener Text in den Referenzinformationen zur Sicherheit von Velphoro: Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen: Erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden, stehen unter regelmäßiger klinischer Kontrolle, die die Analyse von üblichen klinischen Laborparametern beinhaltet Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | Keine |
| Anwendung bei Patienten, die gleichzeitig mit Velphoro und anderen Phosphatbindern behandelt werden | Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung nur durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden. Erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden, stehen unter regelmäßiger klinischer Kontrolle. | Keine |
| Anwendung bei Patienten, die mit aluminium-, kalzium- oder magnesiumhaltigen Antazida und/oder oralen Eisenpräparaten behandelt werden | Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. Anwendung nur durch Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von Hyperphosphatämie bei erwachsenen Dialysepatienten mit chronischer Nierenerkrankung im Endstadium. Erwachsene Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden, stehen unter regelmäßiger klinischer Kontrolle. | Keine |
| Anwendung bei Patienten, die mit Peritonealdialyse behandelt werden | Die Anwendungsgebiete für Velphoro sind in den vorgeschlagenen Referenzinformationen zur Sicherheit in Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete angegeben. Die Sicherheitsdaten von Velphoro basieren auf den Ergebnissen der Behandlung von 57 Probanden in klinischen Studien, die mit Peritonealdialyse behandelt werden. Patienten, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden, waren bei der Behandlung mit Velphoro über 12 Monate generell vergleichbar hinsichtlich demografischer Merkmale, Verhalten in den klinischen Studien und Sicherheitsprofil. Die geplante PASS wird zusätzliche wichtige Daten zur Bewertung des Nutzen- / Risikoprofils bei Patienten, die mit Peritonealdialyse behandelt werden, liefern. Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. | Keine |

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) ergeben sich keinen abweichenden Forderungen als für die Zielpopulation.

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.

Anforderungen, die über die oben beschriebenen und in der Fachinformation, Patienteninformation, dem Risk-Management-Plan oder im EPAR beschrieben sind hinausgehen, bestehen nicht.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) ergeben sich keinen abweichenden Forderungen als für die Zielpopulation.

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 Informationen zur Qualitätsgesicherten Anwendung stammen aus der Fachinformation [Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma 2014] (Stand: 30.06.2014), dem EPAR [European Medicine Agency (EMA) 2014] und dem Risk Management Plan [Vifor Pharma 2014] zu Velphoro.

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 Medicine Agency (EMA). 2014. CHMP Assessment Report for Velphoro. Procedure Nr. EMEA/H/C/002705/0000.
2. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. 2014. Fachinformation Velphoro (Datum der Zulassungserteilung: 26.08.2014).
3. Vifor Pharma. 2014. Risk Management Plan Version 5.0 (Stand: 12.06.2014).