

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro)*

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

## Modul 3 A Nachreichung

*Kontrolle des Phosphatspiegels bei Patienten mit  
terminaler Niereninsuffizienz*

Kosten der Therapie für die GKV,  
Nachreichung

Stand: 22.10.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	7
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	7
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	17
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	18
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	27
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	36
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	39
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	40

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	8
Tabelle 3-2: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	11
Tabelle 3-3: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	12
Tabelle 3-4: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	17
Tabelle 3-5: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	20
Tabelle 3-6: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	22
Tabelle 3-7: 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).....	24
<b>Tabelle 3-8: Zusammenfassung der epidemiologischen Schätzungen der Patientenzahlen ....</b>	<b>27</b>
Tabelle 3-9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	28
Tabelle 3-10: Erwartete Versorgungsanteile für Sucroferric Oxyhydroxide für die Teilpopulation A2 für die Jahre 2014-2017 (FMC, 2014).....	36
Tabelle 3-11: Erwartete Anzahl mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelter GKV-Patienten 2014-2017 (eigene Berechnungen) .....	37
Tabelle 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Einbeziehung der erwarteten Versorgungsanteile.....	38

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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**

### 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 3-1 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. 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 3-1: 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 <sup>1</sup>	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
Lanthan (Fosrenol®)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf	Dreimal täglich	Kontinuierlich	365

<sup>1</sup> 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]

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)
Lanthan (Fosrenol®)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Dreimal täglich	Kontinuierlich	365
Calciumacetat (Calciumacetat-Nefro®)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf	Dreimal täglich	Kontinuierlich	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 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), Sevelamerkarbonat (Genzyme a Sanofi company, 2014), Lanthan (Shire, 2012, Shire, 2013) und Calciumacetat (Medice, 2013b) 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 (Renegel) 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; Renegel) pro Jahr etwa gleich häufig verordnet. (Schwabe and Paffrath, 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. Zusätzlich werden die Kosten der ZVT auf Basis der Kosten von Lanthan berechnet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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 3-1). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-2: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
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
Lanthan (Fosrenol® 750 mg Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf	Dreimal täglich	365
Lanthan (Fosrenol® 750 mg Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Dreimal täglich	365
Calciumacetat (Calciumacetat-Nefro® 500 mg Filmtabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf	Dreimal täglich	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 3-3: 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 Serumphosphatspiegel 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 Serumphosphatspiegel 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.)
Lanthan (Fosrenol® 750 mg Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphat Spiegel der Kontrolle bedarf	365	Durchschnittlicher Verbrauch (Basis DDD): 750 mg Lanthan pro Mahlzeit (= 1 Tabl. pro Mahlzeit) Untergrenze: 500 mg Lanthan pro Mahlzeit (=0,67 Tabl. pro Mahlzeit) Obergrenze: 1.000 mg Lanthan pro Mahlzeit (= 1,33 Tabl. pro Mahlzeit)	Durchschnittlicher Verbrauch: 821.250 mg Lanthan pro Patient p. a. (= 1.095 Tabl.) Untergrenze: 547.500 mg Lanthan pro Patient p. a. (= 730 Tabl.) Obergrenze: 1.095.000 mg Lanthan pro Patient p. a. (= 1.460 Tabl.)

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)
Lanthan (Fosrenol® 750 mg Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphat Spiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	365	Durchschnittlicher Verbrauch (Basis DDD): 750 mg Lanthan pro Mahlzeit (= 1 Tabl. pro Mahlzeit) Untergrenze: 500 mg Lanthan pro Mahlzeit (= 0,67 Tabl. pro Mahlzeit) Obergrenze: 1.000 mg Lanthan pro Mahlzeit (= 1,33 Tabl. pro Mahlzeit)	Durchschnittlicher Verbrauch: 821.250 mg Lanthan pro Patient p. a. (= 1.095 Tabl.) Untergrenze: 547.500 mg Lanthan pro Patient p. a. (= 730 Tabl.) Obergrenze: 1.095.000 mg Lanthan pro Patient p. a. (= 1.460 Tabl.)
Calciumacetat (Calciumacetat-Nefro® 500 mg Filmtabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphat Spiegel der Kontrolle bedarf	365	Durchschnittlicher Verbrauch (Basis DDD): 1.750 mg Calciumacetat pro Mahlzeit (= 3,5 Tabl. pro Mahlzeit) Untergrenze: 1.500 mg Calciumacetat pro Mahlzeit (= 3 Tabl. pro Mahlzeit) Obergrenze: 4.000 mg Calciumacetat pro Mahlzeit (= 8 Tabl. pro Mahlzeit)	Durchschnittlicher Verbrauch: 1.916.250 mg Calciumacetat pro Patient p. a. (= 3.832,5 Tabl.) Untergrenze: 1.642.500 mg Calciumacetat pro Patient p. a. (= 3.285 Tabl.) Obergrenze: 4.380.000 mg Calciumacetat pro Patient p. a. (= 8.760 Tabl.)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 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 Serumphosphat Spiegel 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.

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe Lanthan basieren auf der DDD von 2.250 mg pro Tag. (WidO, 2014) Dies entspricht 3 Kautabletten zu je 750 mg pro Tag. Um Unsicherheiten bei der Kostenrechnung zu berücksichtigen, wurde auch die in der Fachinformation angegebene Dosisspanne pro Tag berücksichtigt, die einer Spanne von 2-4 Kautabletten entspricht. (Shire, 2012, Shire, 2013)



Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe Calciumacetat basieren auf der Fachinformation. (Medice, 2013b) Die durchschnittliche Dosierung wurde anhand des arithmetischen Mittels der Angaben der Fachinformation zu den Ober- und Untergrenzen der Dosierung berechnet. Die durchschnittliche Dosierung pro Tag entsprach damit 10,5 Tabletten, die Untergrenze 9 Tabletten. Die in der Fachinformation enthaltene Obergrenze der typischen Dosierung von 12 Tabletten wurde hier nicht als Obergrenze der Dosierung herangezogen. Stattdessen wurde als Obergrenze hier die doppelte Dosis der in der Fachinformation angegebenen typischen Dosierung verwendet, was 24 Tabletten entspricht. Der Grund hierfür ist die Aussage des G-BA bei der Bestimmung der ZVT, dass als ZVT kalziumhaltige Phosphatbinder (einzeln oder in Kombination) herangezogen werden können. Somit bildet die hier dargestellte Obergrenze modellhaft die Verabreichung von zwei kalziumhaltigen Phosphatbindern ab.

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

Geben Sie in Tabelle 3-4 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 3-4: 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)
Lanthan (Fosrenol® 750 mg Kautabletten)	292,61 € (Schachtel mit 90 Kautabletten à 750 mg Lanthankarbonat)	275,22 € (Fosrenol® 90 Kautabletten)
Calciumacetat (Calciumacetat-Nefro® 500 mg Filmtabletten)	18,16 € (Schachtel mit 200 Filmtabletten à 500 mg Calciumacetat)	16,38 € (Calciumacetat-Nefro® 200 Filmtabletten)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 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, 2014b, 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.

Die Kosten pro Packung Lanthan in der wirtschaftlichsten Packungsgröße zum Erreichen der DDD entspricht 292,61 € für 90 Kautabletten zu je 750 mg Lanthankarbonat. Unter Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 1,80 € und 15,59 € betragen die Kosten pro Packung 275,22 €. Die Kosten pro Packung, sowie die entsprechenden Rabatte wurden der Lauer Taxe entnommen (Stand 21.10.2014). (Lauer-Fischer, 2014a)

Die Kosten pro Packung Calciumacetat in der wirtschaftlichsten Packungsgröße zum Erreichen der in der Fachinformation enthaltenen Dosierung entspricht 18,16 € für 200 Filmtabletten zu je 750 mg Calciumacetat. Unter Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von 0,91 € und 0,87 € betragen die Kosten pro Packung 16,38 €. Die Kosten pro Packung, sowie die entsprechenden Rabatte wurden der Lauer Taxe entnommen (Stand 21.10.2014). (Lauer-Fischer, 2014a)

### 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 3-5 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. 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 3-5: 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 Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf (Zielpopulation)	Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol Oder Calciumcarbonat + Cinacalcet	3.000 mg Calciumcarbonat + 0,75 mikrogramm Calcitriol Oder 3.000 mg Calciumcarbonat + 60 mg Cinacalcet	365
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)	Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol Oder Calciumcarbonat + Cinacalcet	3.000 mg Calciumcarbonat + 0,75 mikrogramm Calcitriol Oder 3.000 mg Calciumcarbonat + 60 mg Cinacalcet	365
Sevelamer (Renagel® 800 mg Filmtabletten und Renvela® 800 mg Filmtabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf	Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol	3.000 mg Calciumcarbonat + 0,75 mikrogramm Calcitriol	365
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	Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol	3.000 mg Calciumcarbonat + 0,75 mikrogramm Calcitriol	365
Lanthan (Fosrenol® 750 mg Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder	Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol	3.000 mg Calciumcarbonat + 0,75 mikrogramm	365

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
	Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf		Calcitriol	
Lanthan (Fosrenol® 750 mg Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol	3.000 mg Calciumcarbonat + 0,75 mikrogramm Calcitriol	365
Calciumacetat (Calciumacetat-Nefro® 500 mg Filmtabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf	Begleitmedikation: Calcitriol	0,75 mikrogramm Calcitriol	365

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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.

Phosphatbinder werden üblicherweise als Teil eines multiplen Therapieansatzes verabreicht. Die Zusammensetzung der Begleittherapie für Sucroferric Oxyhydroxide und für Sevelamer wurde anhand der Fachinformation berechnet. (Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, 2014) (Genzyme, 2011, Genzyme a Sanofi company, 2014) Da die Fachinformation von Lanthan und Calciumacetat hierzu keine expliziten Angaben macht, wurde auf Basis der Aussagen der medizinischen Experten von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH für

Lanthan dieselbe Begleittherapie wie für Sevelamer berechnet und für Calciumacetat eine Begleittherapie mit Calcitriol. Bei der Interpretation dieser Schätzungen ist zu beachten, dass die Begleitmedikation immer individuell auf den Patienten zugeschnitten ist und diese daher sehr unterschiedlich sein können.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-5 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 3-6: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol Oder Calciumcarbonat + Cinacalcet	Kosten pro Patient pro Tag: 2,30 € Oder 16,44 €. Durchschnittliche Kosten pro Patient pro Tag daher 9,37 €.
Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol	Kosten pro Patient pro Tag: 2,30 €
Begleitmedikation: Calcitriol	Kosten pro Patient pro Tag: 1,47 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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.

Die Kosten der Begleitmedikation der mit Phosphatbindern behandelten Patienten wurden wie folgt berechnet:

Die Kosten der Begleittherapie mit Calciumcarbonat und Calcitriol wurde anhand der jeweils wirtschaftlichsten Packungsgrösse zum Erreichen der DDD von 3.000 mg Calciumcarbonat (WidO, 2014) und der in der Fachinformation angegebenen durchschnittlichen Dosierspanne von 0,75 microgramm Calcitriol pro Patient pro Tag berechnet (TEVA, 2014). Für Calciumcarbonat liegt ein Festbetrag vor, für Calcitriol wurde der Lauer Taxe das günstigste Präparat in der wirtschaftlichsten Packungsgröße entnommen: Für Calciumcarbonat wurde das Präparat CC Nefro 500 mg Filmtabletten in der Packung zu 200 Stück herangezogen (22,06 € nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) (Lauer-Fischer, 2014a, Medice, 2014), für Calcitriol wurde Calcitriol-GRY 0,25 Mikrogramm Kapseln in der Packung zu 100 Stück (49,15 € nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) herangezogen (Lauer-Fischer, 2014a, TEVA, 2014).

Die Kosten der Begleittherapie mit Calciumcarbonat und Cinacalcet wurden wie folgt berechnet: Die Kosten der Begleittherapie mit Calciumcarbonat wurden wie oben beschrieben berechnet. Die Kosten von Cinacalcet wurden anhand der DDD von 60 mg pro Patient pro Tag und anhand der laut Lauer Taxe wirtschaftlichsten Packungsgröße zum Erreichen der DDD des einzigen vorliegenden Präparats berechnet (WidO, 2014): Die Kosten für eine 84 Stück Packung Cinacalcet 60 mg Filmtabletten betragen 1.311,58 € nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. (Lauer-Fischer, 2014a) Die Kosten der Begleittherapie mit Calciumcarbonat und Calcitriol betragen demnach 2,30 € pro patient pro Tag, die Behandlung mit Calciumcarbonat und Cinacalcet 16,44 € pro Patient pro Tag. Die Kosten der Begleittherapie mit entweder Calciumcarbonat und Calcitriol oder Calciumcarbonat und Cinacalcet wurden als arithmetisches Mittel der Kosten pro Patient pro Tag der beiden Behandlungsregimes berechnet. Dies resultierte in durchschnittlichen Kosten von 9,37 € für diese Begleittherapie, die bei Sucroferric Oxyhydroxide zur Anwendung kommt.

Die Kosten der Begleittherapie mit Sevelamer behandelten Patienten, Calciumcarbonat und Calcitriol, entsprechen demnach 2,30 € pro Patient pro Tag. Die Kosten der Begleittherapie der mit Calciumacetat behandelten Patienten, Calcitriol, betragen demnach 2,30 € pro Patient pro Tag.

*Geben Sie in Tabelle 3-7 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 3-5 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-6 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3.13 aus 3.2 Modul 3A (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3.15 aus 3.2 Modul 3A (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 3-7: 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
<b>Teilpopulation A2:</b>				
Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf <b>und Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder</b> (Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)				
Velphoro (500 mg Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf und Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder	Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol Oder Calciumcarbonat + Cinacalcet	3.421 €	Mittelwert: 107.355.725 €  Untergrenze: 94.873.933 €  Obergrenze: 119.834.097 €
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	Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol	840 €	Mittelwert: 26.367.755 €  Untergrenze: 23.302.088 €  Obergrenze: 29.432.581 €
Lanthan (Fosrenol® 750 mg Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikation für kalziumhaltige Phosphatbinder	Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol	840 €	Mittelwert: 26.367.755 €  Untergrenze: 23.302.088 €  Obergrenze: 29.432.581 €
<b>Teilpopulation A1:</b>				
Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf <b>ohne Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder</b> (Patientengruppe, für die kein Zusatznutzen beantragt wird)				
Velphoro (500 mg Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der	Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol oder	3.421 €	Mittelwert: 111.734.101 €

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
	Kontrolle bedarf	Calciumcarbonat + Cinacalcet		Untergrenze: 98.746.060 €  Obergrenze: 124.725.564 €
Sevelamer (Renegel® 800 mg Filmtabletten und Renvela® 800 mg Filmtabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf	Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol	840 €	Mittelwert: 27.443.132 €  Untergrenze: 24.253.125 €  Obergrenze: 30.633.979 €
Lanthan (Fosrenol® 750 mg Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf	Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol	840 €	Mittelwert: 27.443.132 €  Untergrenze: 24.253.125 €  Obergrenze: 30.633.979 €
Calciumacetat (Calciumacetat-Nefro® 500 mg Filmtabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf	Begleitmedikation: Calcitriol	538 €	Mittelwert: 17.580.058 €  Untergrenze: 15.536.541 €  Obergrenze: 19.624.113 €
<b>Zielpopulation:</b> Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf ( <b>Summe von Teilpopulation A2 und Teilpopulation A1</b> ) (Patientengruppe, für die kein Zusatznutzen beantragt wird)				
Velphoro (500 mg Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf	Begleitmedikation: Calciumcarbonat + Calcitriol oder Calciumcarbonat + Cinacalcet	3.421 €	Mittelwert: 219.089.827 €  Untergrenze: 193.619.993 €  Obergrenze:

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
				244.559.660 €
ZVT: Sevelamer oder Lanthan	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf	Begleitmedikation (Spanne)	538 – 840 €	Mittelwert: 34.458.900 € -  53.802.000 €  Untergrenze: 30.452.952 € -  47.547.360 €  Obergrenze: 38.464.848 € -  60.056.640 €

Obige Tabelle stellt eine Schätzung der Zusatzkosten dar, die durch die medikamentöse Begleittherapie zur Vermeidung der renalen Osteodystrophie entstehen. Dies schließt z.B. Calcium-Präparate, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 oder einem seiner Analoga oder Kalziummimetika ein. Die Tabelle ist nach drei Populationen untergliedert:

- Teilpopulation A2, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beantragt wird: diese umfasst Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf und Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder
- Teilpopulation A1, für die kein Zusatznutzen beantragt wird: diese umfasst Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf ohne Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder
- Zielpopulation, für die kein Zusatznutzen beantragt wird: diese umfasst die Summe aller Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit oder ohne Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder, d.h. die Summe der Teilpopulation A2 und der Teilpopulation A1

Die dargestellten Zusatzkosten pro Patient pro Jahr basieren auf den Kosten der Behandlung pro Patient pro Tag, die im vorherigen Abschnitt detailliert dargestellt sind während einer kontinuierlichen Behandlung während 365 Tage pro Jahr.

Die dargestellten Zusatzkosten für die Population bzw. die Patientengruppe insgesamt basiert auf den Zusatzkosten pro Patient pro Jahr, sowie den epidemiologischen Schätzungen, die im Rahmen von Modul 3 dargestellt wurden. Dort wurden die Patientenzahlen für die Zielpopulation, wie auch für die Teilpopulation A2 berechnet. Die Patientenzahlen der hier als Teilpopulation A1 benannten Patientengruppe entsprechen der Differenz zwischen den Patientenzahlen der Zielpopulation und der Teilpopulation A2 (Tabelle 3-8). Die jeweils angegebenen Mittelwerte, Unter- und Obergrenzen beziehen sich auf die entsprechenden epidemiologischen Schätzungen.

Tabelle 3-8: Zusammenfassung der epidemiologischen Schätzungen der Patientenzahlen

Anzahl Patienten	Zielpopulation	Teilpopulation A2	Teilpopulation A1
Untergrenze	56.604	27.736	28.868
Mittelwert	64.050	31.385	32.665
Obergrenze	71.496	35.033	36.463

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 Modul 3A,) 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 3-9: 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)
<b>Teilpopulation A2:</b>				
<b>Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf und Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder</b>				
<b>(Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</b>				
Velphoro (500 mg Kau-tabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikationen gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern	Mittelwert: 8.311 € Untergrenze der Dosisspanne: 7.613 € Obergrenze der Dosisspanne: 9.010 €	260.850.214 € (Mittelwert) 230.522.273 € (Untergrenze) 291.169.844 € (Obergrenze)	211.143.939 € (Untergrenze: Kombination der Untergrenze der Dosisspanne mit der Untergrenze der erwarteten Anzahl Patienten) 315.646.379 € (Obergrenze: Kombination der Obergrenze der Dosisspanne mit der Obergrenze der erwarteten Anzahl Patienten)

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

<p>Sevelamer (Renegel® 800 mg Filmtabletten und Renvela® 800 mg Filmtabletten)</p>	<p>Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serum- phosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikationen gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern</p>	<p>Mittelwert: 5.279 € Untergrenze der Dosisspanne: 2.505 € Obergrenze der Dosisspanne: 9.162 €</p>	<p>165.666.939 € (Mittelwert) 146.405.551 € (Untergrenze) 184.923.048 € (Obergrenze)</p>	<p>69.465.887 € (Untergrenze: Kombination der Untergrenze der Dosisspanne mit der Untergrenze der erwarteten Anzahl Patienten)  320.977.207 € (Obergrenze: Kombination der Obergrenze der Dosisspanne mit der Obergrenze der erwarteten Anzahl Patienten)</p>
<p>Lanthan (Fosrenol® 750 mg Kautabletten)</p>	<p>Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serum- phosphatspiegel der Kontrolle bedarf mit Kontraindikationen gegenüber kalziumhaltigen Phosphatbindern</p>	<p>Mittelwert: 4.189 € Untergrenze der Dosisspanne: 3.072 € Obergrenze der Dosisspanne: 5.305 €</p>	<p>131.460.741 € (Mittelwert) 116.176.362 € (Untergrenze) 146.740.932 € (Obergrenze)</p>	<p>85.218.271 € (Untergrenze: Kombination der Untergrenze der Dosisspanne mit der Untergrenze der erwarteten Anzahl Patienten)  185.843.715 € (Obergrenze: Kombination der Obergrenze der Dosisspanne mit der Obergrenze der erwarteten Anzahl Patienten)</p>
<p><b>Teilpopulation A1:</b> <b>Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf ohne Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder</b> <b>(Patientengruppe, für die kein Zusatznutzen beantragt wird)</b></p>				

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

Velphoro (500 mg Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf	Mittelwert: 8.311 € Untergrenze der Dosisspanne: 7.613 € Obergrenze der Dosisspanne: 9.010 €	271.488.681 € (Mittelwert) 239.930.667 € (Untergrenze) 303.055.006 € (Obergrenze)	219.761.437 € (Untergrenze: Kombination der Untergrenze der Dosisspanne mit der Untergrenze der erwarteten Anzahl Patienten) 328.530.640 € (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	Mittelwert: 5.279 € Untergrenze der Dosisspanne: 2.505 € Obergrenze der Dosisspanne: 9.162 €	172.423.468 € (Mittelwert) 152.380.857 € (Untergrenze) 192.471.358 € (Obergrenze)	72.301.025 € (Untergrenze: Kombination der Untergrenze der Dosisspanne mit der Untergrenze der erwarteten Anzahl Patienten) 334.079.065 € (Obergrenze: Kombination der Obergrenze der Dosisspanne mit der Obergrenze der erwarteten Anzahl Patienten)
Lanthan (Fosrenol® 750 mg Kautabletten)	Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf	Mittelwert: 4.189 € Untergrenze der Dosisspanne: 3.072 € Obergrenze der Dosisspanne: 5.305 €	136.822.211 € (Mittelwert) 120.917.912 € (Untergrenze) 152.730.699 € (Obergrenze)	88.696.317 € (Untergrenze: Kombination der Untergrenze der Dosisspanne mit der Untergrenze der erwarteten Anzahl Patienten) 193.429.606 € (Obergrenze: Kombination der Obergrenze der Dosisspanne mit der Obergrenze der erwarteten Anzahl Patienten)

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

<p>Calciumacetat (Calciumacetat-Nefro® 500 mg Filmtabletten)</p>	<p>Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf</p>	<p>Mittelwert: 852,07 €</p> <p>Untergrenze der Dosisspanne: 807 €</p> <p>Obergrenze der Dosisspanne: 1.256 €</p>	<p>27.833.005 € (Mittelwert)</p> <p>24.597.679 € (Untergrenze)</p> <p>31.069.183 € (Obergrenze)</p>	<p>23.303.231 € (Untergrenze: Kombination der Untergrenze der Dosisspanne mit der Untergrenze der erwarteten Anzahl Patienten)</p> <p>45.784.274 € (Obergrenze: Kombination der Obergrenze der Dosisspanne mit der Obergrenze der erwarteten Anzahl Patienten)</p>
<p><b>Zielpopulation: Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf (Summe von Teilpopulation A2 und Teilpopulation A1)</b> <b>(Patientengruppe, für die kein Zusatznutzen beantragt wird)</b></p>				
<p>Velphoro (500 mg Kau-tabletten)</p>	<p>Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf</p>	<p>Mittelwert: 8.311 €</p> <p>Untergrenze der Dosisspanne: 7.613 €</p> <p>Obergrenze der Dosisspanne: 9.010 €</p>	<p>532.338.895 € (Mittelwert)</p> <p>470.452.940 € (Untergrenze)</p> <p>594.224.849 € (Obergrenze)</p>	<p>430.905.376 € (Untergrenze: Kombination der Untergrenze der Dosisspanne mit der Untergrenze der erwarteten Anzahl Patienten)</p> <p>644.177.019 € (Obergrenze: Kombination der Obergrenze der Dosisspanne mit der Obergrenze der erwarteten Anzahl Patienten)</p>



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

<p>ZVT: Sevelamer oder Lanthan oder Calciumacetat</p>	<p>Erwachsene mit chronischer Niereninsuffizienz unter HD oder PD, deren Serumphosphatspiegel der Kontrolle bedarf</p>	<p>Untergrenze: 807 € (Untergrenze der Dosisspanne der günstigsten ZVT Calciumacetat) Obergrenze: 9.162 € (Obergrenze der Dosisspanne der am wenigsten günstigen ZVT Sevelamer)</p>	<p>45.679.428 € (Untergrenze: Kombination der Untergrenze der Jahrestherapiekosten pro Patient und der Untergrenze der epidemiologischen Berechnungen der Zielpopulation)  655.046.352 € (Obergrenze: Kombination der Obergrenze der Jahrestherapiekosten pro Patient und der Obergrenze der epidemiologischen Berechnungen der Zielpopulation)</p>	<p>Siehe Spalte „Jahrestherapiekosten ZVT“</p>
---	--	---	---	--

Die durchschnittlichen Kosten pro Patient pro Tag für die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide einschließlich Begleitmedikation betragen pro Patient 22,77 € 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 14,46 €, mit Lanthan 11,48 € und mit Calciumacetat 2,33 €. 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 ohne Begleitmedikamente und 8.311,30 unter Einbeziehung der Begleitmedikamente. Für Sevelamer betragen die entsprechenden Kosten einschließlich Begleitmedikamente 5.278,54 € für Sevelamer, 4.188,65 für Lanthan und 852,07 € für Calciumacetat.

### **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 aus Modul 3A), die mit Phosphatbindern behandelt werden mit Sucroferric Oxyhydroxide einschließlich Begleitmedikation behandelt, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 260.850.214 €. Werden diese Patienten stattdessen mit Sevelamer, bzw. Lanthan behandelt, so belaufen sich die Jahrestherapiekosten für die GKV auf 165.666.939 €, bzw. 131.460.741 €.

Werden pro Jahr durchschnittlich 27.736 Patienten (Untergrenze der epidemiologischen Schätzung der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2), siehe Tabelle 3-15 aus Modul 3A), die mit Phosphatbindern behandelt werden mit Sucroferric Oxyhydroxide einschließlich Begleitmedikation behandelt, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 230.522.273 €. Werden diese Patienten stattdessen mit Sevelamer, bzw. Lanthan behandelt, so belaufen sich die Jahrestherapiekosten für die GKV auf 146.405.551 €, bzw. 116.176.362 €.

Werden pro Jahr durchschnittlich 35.033 Patienten (Obergrenze der epidemiologischen Schätzung der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) siehe Tabelle 3-15 aus Modul 3A), die mit Phosphatbindern behandelt werden mit Sucroferric Oxyhydroxide einschließlich Begleitmedikation behandelt, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 291.169.844 €. Werden diese Patienten stattdessen mit Sevelamer, bzw. Lanthan behandelt, so belaufen sich die Jahrestherapiekosten für die GKV auf 184.923.048 €, bzw. 146.740.932 €.

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 211.143.939 € und 315.646.379 € für Sucroferric Oxyhydroxide, zwischen 69.465.887 € und 320.977.207 € für Sevelamer und zwischen 85.218.271 € und 185.843.715 € für Lanthan,

wenn nur die Kosten der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) betrachtet werden.

### **Teilpopulation A1: Patienten ohne Kontraindikation gegen kalziumhaltige Phosphatbinder**

Werden pro Jahr durchschnittlich 32.665 Patienten (Differenz der Mittelwerte der epidemiologischen Schätzungen der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Teilpopulation A2) und der Zielpopulation siehe Tabelle 3-15 aus Modul 3A), die mit Phosphatbindern behandelt werden mit Sucroferric Oxyhydroxide einschließlich Begleitmedikation behandelt, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 271.488.681 €. Werden diese Patienten stattdessen mit Sevelamer, Lanthan bzw. Calciumacetat behandelt, so belaufen sich die Jahrestherapiekosten für die GKV auf 172.423.468 €, 136.822.211 €, bzw. 27.833.005 €.

Werden pro Jahr durchschnittlich 28.868 Patienten (Untergrenze der epidemiologischen Schätzung Teilpopulation A1 als Differenz der entsprechenden Schätzungen der Zielpopulation und der Teilpopulation A2), siehe Tabelle 3-15 aus Modul 3A), die mit Phosphatbindern behandelt werden mit Sucroferric Oxyhydroxide einschließlich Begleitmedikation behandelt, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 239.930.667 €. Werden diese Patienten stattdessen mit Sevelamer, Lanthan, bzw. Calciumacetat behandelt, so belaufen sich die Jahrestherapiekosten für die GKV auf 152.380.857 €, 120.917.912 €, bzw. 24.597.679 €..

Werden pro Jahr durchschnittlich 36.463 Patienten (Obergrenze der epidemiologischen Schätzung der Teilpopulation A1) siehe Tabelle 3-15 aus Modul 3A), die mit Phosphatbindern behandelt werden mit Sucroferric Oxyhydroxide einschließlich Begleitmedikation behandelt, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 303.055.006 €. Werden diese Patienten stattdessen mit Sevelamer, Lanthan, bzw. Calciumacetat behandelt, so belaufen sich die Jahrestherapiekosten für die GKV auf 192.471.358 €, 152.730.699 €, bzw. 31.069.183 €.

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 219.761.437 € und 328.530.640 € für Sucroferric Oxyhydroxide, zwischen 72.301.025 € und 334.079.065 € für Sevelamer, zwischen 88.696.317 € und 193.429.606 € für Lanthan und zwischen 23.303.231 € und 45.784.274 € für Calciumacetat, wenn nur die Kosten der Patienten der Teilpopulation A1 betrachtet werden.

**Zielpopulation**

Erhalten pro Jahr durchschnittlich 64.050 Patienten (Mittelwert der epidemiologischen Schätzung der Zielpopulation, siehe Tabelle 3-14 Modul 3A), die mit Phosphatbindern behandelt werden Sucroferric Oxyhydroxide, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 532.338.895 €.

Werden pro Jahr durchschnittlich 56.604 Patienten (Untergrenze der epidemiologischen Schätzung der Zielpopulation, siehe Tabelle 3-14 Modul 3A), die mit Phosphatbindern behandelt werden, mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelt, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 470.452.940 €.

Erhalten jährlich durchschnittlich 71.496 Patienten (Obergrenze der epidemiologischen Schätzung der Zielpopulation, siehe Tabelle 3-14 Modul 3A), die mit Phosphatbindern behandelt werden Sucroferric Oxyhydroxide, so betragen die Jahrestherapiekosten für die GKV 594.224.849 €.

Kombiniert man jeweils die Unter- und Obergrenzen der epidemiologischen Berechnungen der Zielpopulation und der Dosisspanne, so ergeben sich für die GKV pro Jahr Kosten von zwischen 430.905.376 € und 644.177.019 €.

Werden alle Patienten der Zielpopulation statt mit Sucroferric Oxyhydroxide mit einer der zweckmäßigen Vergleichstherapien, Sevelamer, Lanthan oder Calciumacetat behandelt, so führt dies zu Kosten für die GKV von zwischen 45.679.428 € und 655.046.352 € pro Jahr.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 aus Modul 3A 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 3-10). 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 3-10: Erwartete Versorgungsanteile für Sucroferric Oxyhydroxide für die Teilpopulation A2 für die Jahre 2014-2017 (FMC, 2014)

<b>Jahr</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Erwarteter Versorgungsanteil (% der Teilpopulation A2)</b>
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 aus Modul 3A 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 3-11).

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 3-11). 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 3-11).

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 et al., 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 3-11: 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 3-10) und der in

Tabelle 3-9 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 3-12).

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 3-12).

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 3-10) 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 3-12: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie unter Einbeziehung der erwarteten Versorgungsanteile

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahr</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV für Patienten mit Zusatznutzen insgesamt in Euro unter Einbeziehung der erwarteten Versorgungsanteile [€]<sup>a</sup></b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV für Patienten mit Zusatznutzen insgesamt in Euro unter Einbeziehung der erwarteten Versorgungsanteile und der erwarteten Therapieabbrüche<sup>a</sup></b>
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

<sup>a</sup> Die Zahlen in dieser Tabelle entsprechen aufgrund von Rundungsfehlern nicht exakt dem Ergebnis der Berechnung der Jahreskosten auf Basis der Angaben in Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10 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, Amgen, 2014, Medice, 2013b, Medice, 2013a, Medice, 2014, Shire, 2012, Shire, 2013, TEVA, 2014) sowie anhand der offiziellen DDD-Angaben (WidO, 2014) ausgeführt. Die Kosten pro Einheit wurden der Lauer Taxe entnommen. (Lauer-Fischer, 2014b, Lauer-Fischer, 2014c, Lauer-Fischer, 2014a)

Die Berechnungen der Versorgungsanteile beruhen auf den epidemiologischen Kalkulationen, die in Abschnitt 3.2.4 aus Modul 3A 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. AMGEN. 2014. Fachinformation Mimpara® 30 mg/60 mg/90 mg Filmtabletten (Stand: 07/2014). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 21.10.2014].
2. FMC 2014. Erwartete Versorgungsanteile für Velphoro (Sucroferric Oxyhydroxid) für die Teilpopulation A2 2014-2017, basierend auf internem Modell.
3. GENZYME. 2011. Fachinformation Renagel 800 mg Filmtabletten (Stand: 12/2011). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 26.06.2014].
4. GENZYME A SANOFI COMPANY. 2014. Fachinformation Renvela 800 mg Filmtabletten (Stand: 03/2014). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 26.06.2014].
5. LAUER-FISCHER. 2014a. Lauer Taxe Fosrenol 750 mg Kautabletten, Fosrenol 750 mg Pulver zum Einnehmen, Mimpara 60 mg Filmtabletten, Calciumacetat Nefro 500 mg Filmtabletten, CC Nefro Fimtabletten (Stand: 15.10.2014). Available: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de) [Accessed 21.10.2014].
6. LAUER-FISCHER. 2014b. Lauer Taxe Renvela 2,4 g Pulver (Stand: 01.07.2014). Available: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de) [Accessed 04.07.2014].
7. LAUER-FISCHER. 2014c. Lauer Taxe Renvela 800 mg Filmtabletten (Stand: 01.07.2014). Available: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de) [Accessed 04.07.2014].
8. MEDICE. 2013a. Fachinformation Calcitriol-Nefro 0,25 µg/- 0,50 µg (Stand: 08/2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 21.10.2014].
9. MEDICE. 2013b. Fachinformation Calciumacetat-Nefro® 500/700 mg (Stand: 05/2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 21.10.2014].
10. MEDICE. 2014. Fachinformation CC-Nefro 500 mg Filmtabletten (Stand: 02/2014). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 21.10.2014].
11. MITSUBISHI PHARMA DEUTSCHLAND GMBH. 2013a. Modul 3A des Dossiers zur Nutzenbewertung zu Colestilan (BindRen®). Available: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-249/2013-03-28\\_Modul3A\\_Colestilan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-249/2013-03-28_Modul3A_Colestilan.pdf) [Accessed 07.07.2014].
12. MITSUBISHI PHARMA DEUTSCHLAND GMBH. 2013b. Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung zu Colestilan (BindRen®). Available: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-250/2013-03-28\\_Modul4A\\_Colestilan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-250/2013-03-28_Modul4A_Colestilan.pdf) [Accessed 07.07.2014].
13. ROGOWSKI, W. H. 2009. The Cost-Effectiveness of Screening for Hereditary Hemochromatosis in Germany: A Remodelling Study. *Med Decis Making* [Online], 29. Available: <http://mdm.sagepub.com/content/29/2/224> [Accessed 08.07.2014].

14. SCHWABE, U. & PAFFRATH, D. 2013. Kapitel 37: Osteoporosemittel - Unterkapitel: Phosphatbinder. *Arzneiverordnungs-Report 2013*. Springer-Verlag Berlin.
15. SHIRE. 2012. Fachinformation Fosrenol® Pulver zum Einnehmen (Stand: 10/2012). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 21.10.2014].
16. SHIRE. 2013. Fachinformation Fosrenol® Kautabletten (Stand: 10/2013). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 21.10.2014].
17. TEVA. 2014. Fachinformation Calcitriol-GRY® 0,25 Mikrogramm Kapseln, Calcitriol-GRY® 0,5 Mikrogramm Kapseln (Stand: 04/2014). Available: <http://www.fachinfo.de> [Accessed 21.10.2014].
18. VIFOR FRESENIUS MEDICAL CARE RENAL PHARMA 2014. Fachinformation Velphoro (Datum der Zukassungserteilung: 26.08.2014).
19. WIDO. 2014. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - ATC-Index mit DDD-Angaben. Available: [http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido-arz\\_cd\\_atc\\_methindex\\_0414.zip](http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido-arz_cd_atc_methindex_0414.zip) [Accessed 20.06.2014].
20. WREDE, C., HUTZLER, S., BOLLHEIMER, L., BUETTNER, R., HELLERBRAND, C., SCHÖELMERICH, H. & PALITZSCH, K.-D. Correlation between iron status and genetic hemochromatosis (Codon C282Y) in a large german population. *2004*, 30-33. 6].

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro)*

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

## **M4A Nachreichung**

*Kontrolle des Phosphatspiegels bei Patienten mit  
terminaler Niereninsuffizienz*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 22.10.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>1 Modul 4 – Abschnitt 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Modul 4 – Abschnitt 4.3.1: Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....</b>	<b>10</b>
2.1 Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotentials für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	10
2.2 Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotentials für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	12
2.3 Tabelle 4-Seite 266: Bewertung des Verzerrungspotentials für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	13
2.4 Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	15
2.5 Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	16
2.6 Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotentials für <Endpunkt Patienten mit xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	17
2.7 Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotentials für <Endpunkt Patienten mit Anämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	19
<b>3 Modul 4 – Abschnitt 4.3.1.3.1.2.9: &lt;Endpunkt Patienten mit Hospitalisierung&gt;-RCT .....</b>	<b>20</b>
<b>4 Modul 4 – Abschnitt 4.4.2: Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß (Gesamtpopulation).....</b>	<b>21</b>
<b>5 Modul 4 – Anhang 4-F: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene .....</b>	<b>32</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AE	Adverse Event
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanine aminotransferase
AM	Arzneimittel
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ANCOVA	Analysis of Covariance
ARNOS	Association Regionale des Nephrologues Osteodystrophie
ARR	Absolute Risikoreduktion
Assoc.	Association
AST	Aspartate aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
AVR	Arzneiverordnungsreport
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BP	Blutdruck
Ca-frei	Kalziumfrei
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
CARI	Caring for Australasians with Renal Impairment
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CSR	Clinical Study Report
CTD	Common Technical Document
Beta-CTX	Beta-carboxyterminal crosslinking telopeptide
CVD	Cardiovascular Disease
d.h.	das heißt
D1	Dialyse Nr. 1 in einer bestimmten Woche
DDD	Defined Daily Dose

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dL	Deziliter
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
EBPG	European Best Practice Guidelines
ECG	Electrocardiography
eCRF	Electronic Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ERBP	European Renal Best Practice
ESRD	Endstage Renal Disease
EU	Europäische Union
FAS	Full Analysis Set
FAS5B	Full Analysis Set der Studie PA-CL-05B
FMC	Fresenius Medical Care
FGF-23	Fibroblast Growth Factor-23
FUP	Nachbeobachtungsvisiten (Follow-up Visits)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Globuläre Filtrationsrate
ggü.	gegenüber
G-I-N	Guidelines International Network
GI	gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HBsAg	Hepatitis B-Oberflächenantigen
HCL	Hydrochlorid
HCV RNA	Hepatitis C-Virus Ribonukleinsäure
HD	Hämodialyse
HDL	High Density Lipoprotein
HR	Hazard Ratio
HR	Heart Rate

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICH	International Conference on Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ID	Identifikation
iPTH	Intact Parathyroid Hormone
IEC	Independent Ethics Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
ISN	International Society of Nephrology
ITT	Intention-To-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
kardiovask.	kardiovaskulär
k.A.	Keine Angabe
KD	Kidney Disease
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Kt/V	K = Dialysator-Clearance von Harnstoff; t = Dialysezeit; V = Gesamtwassergehalt im Körper des Patienten
L	Liter
LD	Low Dose
LDL	Low Density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAR	Missing at Random
MBD	Mineral and Bone Disorder
MD	Maintenance Dose
MEdDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Heading
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MTC	Mixed Treatment Comparison
mEq	Milliequivalents
mg	Milligramm

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
min	Minute
mind.	mindestens
Mio	Millionen
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MQIC	Michigan Quality Improvement Consortium Guideline
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCC-CC	National Collaborating Centre for Chronic Conditions
ng	Nanogramm
NGC	National Guidelines Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OR	Odds Ratio
PA21	Sucroferric Oxyhydroxide (Velphoro)
PB	Phosphatbinder
PEPPS	Primary Efficacy Per-Protocol Set
PD	Peritonealdialyse
PES	Primary Efficacy Set
pg	Pikogramm
pmol	Pikomol
PPS	Per-Protocol Set
%	Prozent
PT(s)	Preferred Term(s)
PTH	Parathyroid Hormone
QoL	Quality of Life
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RCT	Randomized Controlled Trial
ROW	Rest of World
RRi	Relative Risk mit umgedrehter Effektrichtung
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
s.	siehe
S.	Seite
SAE	Serious adverse event



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SAP	Statistical Analysis Plan
SAF	Safety Set
SD	Standard Deviation
SEM	Standard Error of Mean
SevCa	Sevelamerkarbonat
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SHPT	Secondary Hyperparathyroidism
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMD	Standardized Mean Difference
SMQ	Standardised MedDRA Querie
SOC	System Organ Class
SS	Safety Set
subj.	subjektiv
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
symptom.	symptomatisch
SV	Screening Visite
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TSAT	Transferrin Saturation
u.	und
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of Normal
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted Mean Difference
z. B.	Zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 4 – Abschnitt 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation**

Tabelle 1-15: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baselinecharakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B, **Gesamtpopulation FAS**

	FAS <sup>y</sup>		
	Total N = 1.041	PA21 N = 694	Sevelamerkarbonat N = 347
<b>Alter [Jahre]</b>			
Mittelwert (SD)	56,1 (13,81)	56,3 (13,40)	55,8 (14,60)
Median	57,0	57,0	56,0
Min / Max	21,0 / 89,0	21,0 / 89,0	21,0 / 88,0
<b>Geschlecht [Anzahl; %]</b>			
Weiblich	439 (42,2 %)	311 (44,8 %)	128 (36,9 %)
Männlich	602 (57,8 %)	383 (55,2 %)	219 (63,1 %)
<b>Rasse [Anzahl; %]</b>			
Kaukasisch	801 (76,9 %)	538 (77,5 %)	263 (75,8 %)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	202 (19,4 %)	127 (18,3 %)	75 (21,6 %)
Asiatisch	15 (1,4 %)	9 (1,3 %)	6 (1,7 %)
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Ureinwohner Hawais oder weitere pazifische Inselbewohner	7 (0,7 %)	6 (0,9 %)	1 (0,3 %)
Weitere	15 (1,4 %)	13 (1,9 %)	2 (0,6 %)
<b>Ethnizität [Anzahl; %]</b>			
Hispanisch oder Latino	126 (12,1 %)	88 (12,7 %)	38 (11,0 %)
Nicht Hispanisch oder Latino	915 (87,9 %)	606 (87,3 %)	309 (89,0 %)
<b>Größe [cm]</b>			
Mittelwert (SD)	169,0 (10,16)	168,7 (10,28)	169,5 (9,90)
Median	169,0	168,2	170,0
Min / Max	110,0 / 200,7	110,0 / 195,6	132,1 / 200,7
<b>BMI [kg / m<sup>2</sup>]</b>			
Mittelwert (SD)	29,2 (6,85)	29,2 (6,82)	29,2 (6,91)
Median	28,0	28,0	28,1
Min / Max	15,6 / 70,8	16,2 / 66,9	15,6 / 70,8
<b>Gewicht [kg]</b>			
Mittelwert (SD)	83,4 (20,87)	83,1 (20,91)	84,0 (20,79)

	<b>FAS<sup>y</sup></b>		
	<b>Total</b> <b>N = 1.041</b>	<b>PA21</b> <b>N = 694</b>	<b>Sevelamerkarbonat</b> <b>N = 347</b>
Median	80,5	80,0	81,2
Min / Max	38,9 / 168,0	38,9 / 168,0	45,3 / 163,9
<b>Dialysetyp [Anzahl; %]</b>			
HD	957 (91,9 %)	638 (91,9 %)	319 (91,9 %)
PD	84 (8,1 %)	56 (8,1 %)	28 (8,1 %)
<b>Zeit seit erster Dialyse [Monate]</b>			
Mittelwert (SD)	52,2 (50,97)	51,5 (48,83)	53,6 (55,04)
Median	37,0	36,0	38,3
Min / Max	0,7 / 396,8	0,7 / 310,7	3,4 / 396,8
n	1.041	694	347
<b>Grund der ESRD [Anzahl; %]</b>			
Bluthochdruck	246 (23,6 %)	158 (22,8 %)	88 (25,4 %)
Glomerulonephritis	242 (23,2 %)	155 (22,3 %)	87 (25,1 %)
Diabetes Mellitus	290 (27,9 %)	196 (28,2 %)	94 (27,1 %)
Pyelonephritis	40 (3,8 %)	27 (3,9 %)	13 (3,7 %)
Polyzystische Nierenkrankheit	87 (8,4 %)	66 (9,5 %)	21 (6,1 %)
Interstitielle Nephritis	28 (2,7 %)	18 (2,6 %)	10 (2,9 %)
Hydronephrose	13 (1,2 %)	9 (1,3 %)	4 (1,2 %)
Angeboren	14 (1,3 %)	9 (1,3 %)	5 (1,4 %)
Weitere	81 (7,8 %)	56 (8,1 %)	25 (7,2 %)
<b>Zeit seit Beginn der ESRD [Monate]</b>			
Mittelwert (SD)	65,0 (64,44)	63,7 (61,78)	67,7 (69,43)
Median	45,3	44,4	45,5
Min / Max	0,4 / 445,5	3,1 / 445,5	0,4 / 407,2
n	1.039	692	347
<p>N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.  n repräsentiert die Anzahl Patienten die in die Auswertung miteingegangen sind.  y: Datenquelle: Tabelle 19 und 22 aus CSR PA-CL-05A/05B und zusätzliche Analysen von Vifor. (Siehe Modul 4A)  Die dargestellte Studienpopulation wurde in die Studie PA-CL-05A randomisiert. Verfügbare Patienten konnten an dem 2. Teil der Studie teilnehmen, der PA-CL-05B.  Die Patienten aus der Studie PA-CL-05A stellen somit auch die Baseline für die Studie PA-CL-05B dar.</p>			

Tabelle 1-2: Charakterisierung der Studienpopulation: Demographische und Baselinecharakteristika der Patienten in der Studie nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B, **Teilpopulation (A2) FAS**

	FAS <sup>y</sup>		
	Total N = 776	PA21 N = 526	Sevelamerkarbonat N = 250
<b>Alter [Jahre]</b>			
Mittelwert (SD)	55,4 (13,65)	55,4 (13,36)	55,3 (14,27)
Median	56,5	56,0	57,0
Min / Max	21,0 / 89,0	21,0 / 89,0	21,0 / 88,0
<b>Geschlecht [Anzahl; %]</b>			
Weiblich	334 (43,0 %)	237 (45,1 %)	97 (38,8 %)
Männlich	442 (57,0 %)	289 (54,9 %)	153 (61,2 %)
<b>Rasse [Anzahl; %]</b>			
Kaukasisch	597 (76,9 %)	411 (78,1 %)	186 (74,4 %)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	155 (20,0 %)	98 (18,6 %)	57 (22,8 %)
Asiatisch	9 (1,2 %)	5 (1,0 %)	4 (1,6 %)
Amerik. Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Ureinwohner Hawais oder weitere pazifische Inselbewohner	5 (0,6 %)	4 (0,8 %)	1 (0,4 %)
Weitere	9 (1,2 %)	7 (1,3 %)	2 (0,8 %)
<b>Ethnizität [Anzahl; %]</b>			
Hispanisch oder Latino	95 (12,2 %)	68 (12,9 %)	27 (10,8 %)
Nicht Hispanisch oder Latino	681 (87,8 %)	458 (87,1 %)	223 (89,2 %)
<b>Größe [cm]</b>			
Mittelwert (SD)	169,0 (9,92)	168,9 (9,90)	169,4 (9,96)
Median	170,0	169,5	170,0
Min / Max	132,0 / 200,7	132,0 / 195,6	132,1 / 200,7
<b>BMI [kg / m<sup>2</sup>]</b>			
Mittelwert (SD)	29,5 (6,91)	29,3 (6,75)	29,7 (7,23)
Median	28,3	28,1	28,6
Min / Max	16,8 / 70,8	16,8 / 60,6	17,6 / 70,8
<b>Gewicht [kg]</b>			
Mittelwert (SD)	84,4 (21,74)	84,0 (21,73)	85,3 (21,79)
Median	81,5	80,7	83,7
Min / Max	40,0 / 168,0	40,0 / 168,0	45,3 / 163,9
N repräsentiert die Anzahl Patienten im jeweiligen Behandlungsarm. n repräsentiert die Anzahl Patienten die in die Auswertung miteingegangen sind. Quelle: Zusätzliche Analysen Vifor (siehe Modul 4A)			

## 2 Modul 4 – Abschnitt 4.3.1: Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### Verzerrungspotential

#### 2.1 Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotentials für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 2-1: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>1</sup>	niedrig/hoch <sup>1</sup>
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>1</sup>	niedrig/hoch <sup>1</sup>
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

**PA-CL-03A:** Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die beiden Operationalisierungen sind jedoch unterschiedlich zu beurteilen. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

**PA-CL-05A:** Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die beiden Operationalisierungen sind jedoch unterschiedlich zu beurteilen. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

**PA-CL-05A/B:** Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in

<sup>1</sup> Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit Operationalisierung auf der Basis von PTs (preferred terms) wurde als hoch beurteilt, während die Operationalisierung auf Basis von Laborwerten als niedrig verzerrt beurteilt wurde.

Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

## 2.2 Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotentials für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 2-2: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hyperphosphatämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>2</sup>	niedrig/hoch <sup>2</sup>
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>2</sup>	niedrig/hoch <sup>2</sup>
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

**PA-CL-03A:** Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hyperphosphatämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt. Für die Analyse auf Basis der PTs wird jedoch für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

**PA-CL-05A:** Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotential als niedrig bewertet. Auch auf Endpunktebene wurde hier nur ein niedriges Verzerrungspotential angenommen, da es sich um einen objektiv erfassbaren Parameter (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) handelt und das ITT-Prinzip adäquat angewendet wurde. Für die Analyse auf Basis der PTs wird jedoch für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

**PA-CL-05A/B:** Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

<sup>2</sup> Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit Operationalisierung auf der Basis von PTs wurde als hoch beurteilt, während die Operationalisierung auf Basis von Laborwerten als niedrig verzerrt beurteilt wurde.

### 2.3 Tabelle 4-Seite 266: Bewertung des Verzerrungspotentials für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 2-Seite 266: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hypophosphatämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>3</sup>	niedrig/hoch <sup>3</sup>
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>3</sup>	niedrig/hoch <sup>3</sup>
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

**PA-CL-03A:** Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hypophosphatämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt. Für die Analyse auf Basis der PT wird jedoch für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

**PA-CL-05A:** Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypophosphatämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die beiden Operationalisierungen sind jedoch unterschiedlich zu beurteilen. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

**PA-CL-05A/B:** Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

<sup>3</sup> Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit Operationalisierung auf der Basis von preferred terms (PTs) wurde als hoch beurteilt, während die Operationalisierung auf Basis von Laborwerten als niedrig verzerrt beurteilt wurde.





## 2.4 Tabelle 2-3: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 2-4: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hypokalzämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>4</sup>	niedrig/hoch <sup>4</sup>
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>4</sup>	niedrig/hoch <sup>4</sup>
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

**PA-CL-03A:** Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für die Auswertung des Endpunkts Patienten mit Hypokalzämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Somit wurde für diesen objektiv erfassbaren Endpunkt (Beurteilung auf Basis von Laborwerten) trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig beurteilt. Für die Analyse auf Basis der PTs wird für die retrospektive Auswertung ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

**PA-CL-05A:** Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hypokalzämie“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die beiden Operationalisierungen sind jedoch unterschiedlich zu beurteilen. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

**PA-CL-05A/B:** Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

<sup>4</sup> Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit Operationalisierung auf der Basis von preferred terms (PTs) wurde als hoch beurteilt, während die Operationalisierung auf Basis von Laborwerten als niedrig verzerrt beurteilt wurde.

## 2.5 Tabelle 2-5: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 2-6: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>5</sup>	niedrig/hoch <sup>5</sup>
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>5</sup>	niedrig/hoch <sup>5</sup>
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

**PA-CL-03A:** Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Hyperparathyreoidismus liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die beiden Operationalisierungen sind jedoch unterschiedlich zu beurteilen. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

**PA-CL-05A:** Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die beiden Operationalisierungen sind jedoch unterschiedlich zu beurteilen. Die Verwendung von preferred terms bedingt ein hohes Verzerrungspotential, die alleinige Basierung auf Laborwerten wird jedoch trotz des offenen Designs der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotential bewertet.

**PA-CL-05A/B:** Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

<sup>5</sup> Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit Operationalisierung auf der Basis von preferred terms (PTs) wurde als hoch beurteilt, während die Operationalisierung auf Basis von Laborwerten als niedrig verzerrt beurteilt wurde.

## 2.6 Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotentials für <Endpunkt Patienten mit xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 2-7: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>6</sup>	niedrig/hoch <sup>6</sup>
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>6</sup>	niedrig/hoch <sup>6</sup>
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

**PA-CL-03A:** Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit gastrointestinalen Störungen liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte aufgrund des offenen Designs der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte mit Operationalisierung auf der Basis von PTs zusammen mit der Meldung als SUE wurde dagegen als niedrig verzerrt beurteilt.

**PA-CL-05A:** Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Störungen“ wurde retrospektiv auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte aufgrund des offenen Designs der Studie sowie der Operationalisierung auf der Basis von PTs als hoch beurteilt. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte mit Operationalisierung auf der Basis von PTs zusammen mit der Meldung als SUE wurde dagegen als niedrig verzerrt beurteilt.

**PA-CL-05A/B:** Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten

<sup>6</sup> Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit Operationalisierung auf der Basis von PTs wurde als hoch beurteilt, während die Operationalisierung auf Basis von PTs und die Meldung als SUE als niedrig verzerrt beurteilt wurde.

Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

## 2.7 Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotentials für <Endpunkt Patienten mit Anämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt Patienten mit Anämie> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PA-CL-03A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>7</sup>	hoch/niedrig <sup>7</sup>
PA-CL-05A	niedrig	nein	ja	ja	nein/ja <sup>7</sup>	hoch/niedrig <sup>7</sup>
PA-CL-05A/05B	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

**PA-CL-03A:** Auf Studienebene besteht ein niedriges Verzerrungspotenzial; für den Endpunkt Patienten mit Anämie liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung in der offenen Studie vor, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit Operationalisierung auf der Basis von PTs wurde als hoch beurteilt, während die Operationalisierung auf Basis von PTs und die Meldung als SUE als niedrig verzerrt beurteilt wurde.

**PA-CL-05A:** Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Der Endpunkt „Patienten mit Anämie“ wurde auf der Basis von PTs ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, weitere verzerrende Aspekte wurden nicht identifiziert. Die Verwendung von PTs führt zu der Beurteilung des Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch, während die Operationalisierung auf Basis von PTs und die Meldung als SUE als niedrig verzerrt beurteilt wurde.

**PA-CL-05A/B:** Für die integrierte Auswertung von Teil 1 (PA-CL-05A) der randomisierten, kontrollierten, offenen Studie (PA-CL-05A/05B) sowie Teil 2 der Studie (PA-CL-05B) wurde das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene als „hoch“ bewertet, da sich der Anteil der in Teil 2 der Studie teilnehmenden Patienten (55,1 % (PA21) bzw. 76,8 % (Sevelamer) der ursprünglich in PA-CL-05A randomisierten Patienten) zwischen den beiden Behandlungsarmen um 21,7 % unterschied. Trotz adäquater Umsetzung des ITT-Prinzips (alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein) muss somit das Verzerrungspotential auch für diesen Endpunkt als hoch beurteilt werden.

<sup>7</sup> Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt mit Operationalisierung auf der Basis von PTs wurde als hoch beurteilt, während die Operationalisierung auf Basis von PTs und die Meldung als SUE als niedrig verzerrt beurteilt wurde.

**3 Modul 4 – Abschnitt 4.3.1.3.1.2.9: <Endpunkt Patienten mit Hospitalisierung>-RCT**

Tabelle 4-58: Operationalisierung von &lt;Endpunkt Patienten mit Hospitalisierung&gt;

Studie	Operationalisierung
PA-CL-03A	<p>Dieser Endpunkt umfasst die Anzahl Patienten mit jeglicher Art von Hospitalisierung ohne ursächliche Eingrenzung („any hospitalization“). Dies wurde anhand von UEs definiert mit den folgenden Outcomes oder Kombinationen von Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisierung, medikamentöse Behandlung</li> <li>• Hospitalisierung</li> <li>• Studienabbruch aufgrund von UE, Hospitalisierung</li> <li>• Nicht-medikamentöse Behandlung, Hospitalisierung</li> <li>• Studienabbruch aufgrund von UE</li> </ul> <p>Die in der Datenbank verfügbaren Informationen enthalten keine Information zum Grund der Hospitalisierung.</p>
PA-CL-05A	<p>Dieser Endpunkt umfasst die Anzahl Patienten mit jeglicher Art von Hospitalisierung ohne ursächliche Eingrenzung („any hospitalization“). Dies wurde anhand von UEs definiert mit den folgenden Outcomes oder Kombinationen von Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisierung, Hospitalisierung</li> <li>• Nicht-medikamentöse Behandlung, medikamentöse Behandlung („remedial drug treatment“)</li> <li>• Hospitalisierung, medikamentöse Behandlung („remedial drug treatment“)</li> <li>• Hospitalisierung, nicht-medikamentöse Behandlung</li> </ul> <p>Die in der Datenbank verfügbaren Informationen enthalten keine Information zum Grund der Hospitalisierung.</p>
PA-CL-05A/05B	<p>Dieser Endpunkt umfasst die Anzahl Patienten mit jeglicher Art von Hospitalisierung ohne ursächliche Eingrenzung („any hospitalization“). Dies wurde anhand von UEs definiert mit den folgenden Outcomes oder Kombinationen von Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospitalisierung, Hospitalisierung</li> <li>• Nicht-medikamentöse Behandlung, medikamentöse Behandlung („remedial drug treatment“)</li> <li>• Hospitalisierung, medikamentöse Behandlung („remedial drug treatment“)</li> <li>• Hospitalisierung, nicht-medikamentöse Behandlung</li> </ul> <p>Die in der Datenbank verfügbaren Informationen enthalten keine Information zum Grund der Hospitalisierung.</p>

**4 Modul 4 – Abschnitt 4.4.2: Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß (Gesamtpopulation)**



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den RCTs PA-CL-03A, PA-CL-05A und PA-CL-05A/05B mit dem zu bewertenden Arzneimittel auf Ebene der **Gesamtpopulation**

	<b>PA-CL-03A PA21 vs. Sevelamer HCl RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>PA-CL-05A PA21 vs. Sevelamerkarbonat RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>PA-CL-05A / 05B PA21 vs. Sevelamerkarbonat RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
Therapietreue (Compliance 70-120 %)	n.a.	RR = 1,071 [1,002; 1,145] RRi = 0,934 [0,873; 0,998] p = 0,043	RR = 1,043 [0,980; 1,111] p = 0,186	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Tablettenlast	SMD [95 % KI]: 0,939 [0,457; 1,421] p < 0,001	SMD [95 % KI]: -2,425 [-2,591; 2,259] p < 0,001	SMD [95 % KI]: -2,350 [-2,514; 2,186] p < 0,001	Zielgrößenkategorie: Lebensqualität: Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit UE	RR = 1,095 [0,755; 1,587] p = 0,633	RR = 1,093 [1,023; 1,168] RRi = 0,915 [0,856; 0,978] p = 0,008	RR = 1,004 [0,958; 1,051] p = 0,878	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Schaden, Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit Therapieabbruch wegen UE	RR = 0,969 [0,428; 2,195] p = 0,940	RR = 2,483 [1,617; 3,811] RRi = 0,403 [0,262; 0,618] p < 0,001	RR = 2,024 [1,439; 2,845] RRi = 0,494 [0,351; 0,695] p < 0,001	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Schaden, Ausmaß beträchtlich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<b>PA-CL-03A PA21 vs. Sevelamer HCl RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>PA-CL-05A PA21 vs. Sevelamerkarbonat RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>PA-CL-05A / 05B PA21 vs. Sevelamerkarbonat RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
Patienten mit Hyperphosphatämie <sup>a</sup>	RR = 0,342 [0,051; 2,307] p = 0,271	RR = 1,663 [1,122; 2,466] RRi = 0,601 [0,406; 0,891] p = 0,011	RR = 1,250 [0,925; 1,689] p = 0,146	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Schaden, Ausmaß gering
Patienten mit Hyperphosphatämie <sup>b</sup>	RR = 0,684 [0,065; 7,238] p = 0,753	RR = 1,442 [1,194; 1,741] RRi = 0,693 [0,574; 0,838] p < 0,001	RR = 1,358 [1,136; 1,624] RRi = 0,736 [0,616; 0,880] p < 0,001	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Schaden, Ausmaß gering
Patienten mit Hyperparathyreoidismus <sup>a</sup>	n.a.	RR = 0,873 [0,526; 1,448] p = 0,598	RR = 0,613 [0,430; 0,873] p = 0,007	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Zusatznutzen, Ausmaß gering
Patienten mit Hyperparathyreoidismus <sup>c</sup>	RR = 1,026 [0,112; 9,440] p = 0,982	RR = 1,060 [0,888; 1,264] p = 0,521	RR = 0,857 [0,742; 0,990] p = 0,036	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<b>PA-CL-03A PA21 vs. Sevelamer HCl RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>PA-CL-05A PA21 vs. Sevelamerkarbonat RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>PA-CL-05A / 05B PA21 vs. Sevelamerkarbonat RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
Patienten mit milder Diarrhö	RR = 1,026 [0,112; 9,440] p = 0,982	RR = 3,347 [1,977; 5,667] RRi = 0,299 [0,176; 0,506] p < 0,001	RR = 2,343 [1,552; 3,536] RRi = 0,427 [0,283; 0,644] p < 0,001	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Schaden, Ausmaß beträchtlich
Patienten mit moderater Diarrhö	RR = 0,171 [0,016; 1,809] p = 0,142	RR = 2,297 [1,131; 4,665] RRi = 0,435 [0,214; 0,884] p = 0,021	RR = 1,887 [1,013; 3,515] RRi = 0,530 [0,284; 0,987] p = 0,046	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Schaden, Ausmaß gering
Patienten mit Übelkeit	RR = 0,342 [0,022; 5,276] p = 0,442	RR = 0,656 [0,442; 0,974] p = 0,037	RR = 0,679 [0,483; 0,955] p = 0,026	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit verringertem Appetit	n.a.	RR = 0,492 [0,216; 1,124] p = 0,093	RR = 0,461 [0,231; 0,922] p = 0,029	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit Obstipation	n.a.	RR = 0,532 [0,313; 0,902] p = 0,019	RR = 0,611 [0,381; 0,980] p = 0,041	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	<b>PA-CL-03A PA21 vs. Sevelamer HCl RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>PA-CL-05A PA21 vs. Sevelamerkarbonat RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>PA-CL-05A / 05B PA21 vs. Sevelamerkarbonat RR [95 % KI] RRi [95 % KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
				Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Patienten mit Anämie	n.a.	RR = 0,547 [0,293; 1,020] p = 0,058	RR = 0,520 [0,334; 0,811] p = 0,004	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Zusatznutzen, Ausmaß gering
Patienten mit Anämie (SUE)	n.a.	RR = 0,328 [0,055; 1,955] p = 0,221	RR = 0,246 [0,062; 0,978] p = 0,046	Zielgrößenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen: Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
<p>RRi: Berechnung mit umgedrehter Effektrichtung, um Anwendung der Schwellenwerte für das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen: Verhältnisse wurden auf das „Gegenereignis“ umgerechnet.</p> <p>a: Auswertung basierend auf Preferred Terms.</p> <p>b: Auswertung basierend auf Laborkriterien.</p> <p>c: Ein Hyperparathyreoidismus lag vor, wenn der iPTH Spiegel während irgendeines Zeitpunkts von Beginn der Studie bis zum Studienende 600 ng / L überschritt.</p> <p>n.a.: nicht ausgewertet / nicht auswertbar</p>				

Für Endpunkte, die in Tabelle 4-1 nicht enthalten sind, wurden in keiner der eingeschlossenen Studien signifikante Unterschiede beobachtet.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurde auf der Basis des Schemas, das vom IQWiG [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013a] veröffentlicht wurde, im ersten Schritt für jeden Endpunkt die Kategorie des Schweregrads festgelegt. Anschließend wurde auf Basis der Ergebnisdaten die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt ermittelt:

PA-CL-03A war eine Dosisfindungsstudie der Phase II. Die Aussagekraft dieser Studie wurde, aufgrund der verwendeten, nicht zulassungskonformen fixen Dosierungen im Vergleich zur vorgesehenen Titration auf die individuelle erforderliche Dosis, trotz eines geringen Verzerrungspotentials der Studie, als gering beurteilt: Zwar wurden für die Analyse nur die drei Therapiearme mit zulassungskonformer Dosis gepoolt, jedoch verbleibt das Problem der fixen anstelle der zulassungskonform individuell titrierten Dosierung. Damit wird die qualitative Aussagesicherheit dieser Studie für die Beurteilung des Zusatznutzens / Schadens als gering beurteilt. Insofern ergibt sich bei signifikanten Unterschieden zwischen den Therapiearmen für die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens / Schadens bei Ableitungen auf Basis der Studie PA-CL-03A eine Abstufung der maximal möglichen Aussagesicherheit „Hinweis“ auf „Anhaltspunkt“.

Eine Besonderheit bei der Interpretation der Ergebnisse aus der zweiten Studie PA-CL-05A/B besteht durch die beiden unterschiedlichen Auswertungen: Das Verzerrungspotential für den ersten Teil der Studie (PA-CL-05A) wurde als randomisierte, kontrollierte Studie mit niedrig bewertet. Ein Teil der Patienten aus (PA-CL-05A) setzte die Studie im zweiten Teil (PA-CL-05B) fort. Sowohl Patienten aus dem ersten Teil (05A) wie auch aus dem 2. Teil (05B) gingen in die gemeinsame Auswertung PA-CL-05A/05B ein. Doch lagen deutliche Unterschiede in der Anzahl der teilnehmenden Patienten zwischen den Behandlungsarmen vor, so dass das Verzerrungspotential für diese gepoolte Auswertung als hoch bewertet wurde.

Dadurch ergibt sich für alle Ableitungen eines Zusatznutzens / Schadens aus Daten der Studien PA-CL-03A und PA-CL-05A/B maximal eine Aussagesicherheit der Kategorie „Anhaltspunkt“, für Daten aus der Studie PA-CL-05A maximal ein „Hinweis“. Zeigen zwei Studien bzw. 3 Auswertungen den gleichen Trend für einen Endpunkt an, wurde die Beleglage ebenfalls maximal als „Hinweis“ eingeordnet, da die Aussagesicherheit durch das hohe Verzerrungspotential der Studie PA-CL-05A/05B und die geringe Aussagesicherheit der Studie PA-CL-03A (fixe Dosierung) insgesamt nicht gesteigert werden kann.

Neben der Festlegung dieser Eckpunkte zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß des Zusatznutzens sowie zur Beleglage wurden die jeweiligen Beobachtungen qualitativ eingeordnet. Liegt z. B. ein signifikanter Unterschied für die Tablettenlast vor, wurden auch die Ergebnisse zur Compliance in die Überlegungen einbezogen.

Signifikante Unterschiede zwischen der Verumgruppe und der Vergleichstherapie zeigen sich bei der Gesamtpopulation vor allem in PA-CL-05A und der zusammengefassten Analyse PA-

CL-05A/05B. In der Studie PA-CL-03A war für die Gesamtpopulation nur für die Tablettenlast ein signifikanter Unterschied festzustellen. Dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund der in dieser Phase II Studie verwendeten Tablette von niedrigerer, nicht zulassungskonformer Dosierstärke nicht aussagekräftig im Bezug auf diese Nutzenbewertung.

Für folgende Endpunkte wurde **in der Gesamtpopulation** ein signifikanter Unterschied mit jeweils unterschiedlichem **Ausmaß des Zusatznutzens** beobachtet.<sup>8</sup>

**Erheblich:**

- keine

**Beträchtlich:**

- keine

**Gering:**

- Patienten mit Anämie (Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen) Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- Patienten mit Hyperparathyreoidismus<sup>9</sup> (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

**Nicht quantifizierbar** (der obere Wert des KI übersteigt die Schwelle von 0,9 in der niedrigsten Kategorie eines möglichen Zusatznutzens oder Operationalisierung als kontinuierlicher Messwert):

- Patienten mit Anämie (SUE) (Zielgrößenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität): Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- Hyperparathyreoidismus<sup>10</sup>: (Zielgrößenkategorie (Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Anhaltspunkt für einen nicht nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

---

<sup>8</sup> Nicht signifikante Unterschiede werden nur zur Interpretation herangezogen, aber nicht nochmals vollständig aufgeführt.

<sup>9</sup> Die Auswertung auf Basis von PTs erfolgte anhand folgender präspezifizierten MedDRA-Begriffen:

- Hyperparathyroidism
- Hyperparathyroidism secondary
- Blood parathyroid hormone increased

- Therapietreue (Compliance 70–120 %): (Zielgrößenkategorie (Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Hinweis auf einen nicht nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- Tablettenlast: Zielgrößenkategorie: Lebensqualität) Zusatznutzen, Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Die Tablettenlast gilt bei chronisch kranken Dialysepatienten als wichtiger Parameter der Lebensqualität. Studie PA-CL-03A ist im Bezug auf diesen Endpunkt nicht relevant, da in der Studie eine nicht der gegenwärtige Zulassung entsprechende, niedrigere Dosierung von Sucroferric Oxyhydroxid verwendet wurde. Der beobachtete Zusatznutzen bzgl. der Tablettenlast trat in der niedrig verzerrten Auswertung der Studie PA-CL-05A/05B - PA-CL-05A - auf, so dass sich für die Beleglage ein Hinweis ergibt. Der Zusatznutzen ist jedoch nicht quantifizierbar, da die Operationalisierung auf einem kontinuierlichen Parameter basiert.

- Patienten mit Übelkeit (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen.): Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.
- Patienten mit Obstipation (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen.): Zusatznutzen (Hinweis), Ausmaß nicht quantifizierbar.
- Patienten mit verringertem Appetit (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen.): Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Für folgende Endpunkte wurde **in der Gesamtpopulation** ein signifikanter Unterschied mit jeweils unterschiedlichem **Ausmaß des Schadens** beobachtet:

**Erheblich:**

- keine

**Beträchtlich:**

- Patienten mit Therapieabbruch wegen UE (Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Schaden (Hinweis), Ausmaß beträchtlich.

---

<sup>10</sup> Ein Hyperparathyreoidismus lag vor, wenn der iPTH Spiegel während irgendeines Zeitpunkts von Beginn der Studie bis zum Studienende 600 ng / L überschritt.

Ein Therapieabbruch wurde als „nicht schwerwiegend“ beurteilt, da weitere, alternative Therapieoptionen zur Verfügung stehen, wenn eine Therapie beendet wird. Zudem wurde diese Kategorisierung bereits durch den G-BA bei der Bewertung von Colestilan anerkannt. Es besteht somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden für Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu Sevelamerkarbonat.

- Patienten mit milder Diarrhö (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen)) Schaden (Hinweis): Ausmaß beträchtlich.

### **Gering:**

- Patienten mit Hyperphosphatämie<sup>11</sup> (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Schaden (Hinweis), Ausmaß gering.
- Patienten mit Hyperphosphatämie<sup>12</sup> (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Schaden (Hinweis), Ausmaß gering.
- Patienten mit moderater Diarrhö (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen)) Schaden (Hinweis): Ausmaß gering.

**Nicht quantifizierbar** (der obere Wert des KI übersteigt die Schwelle von 0,9 in der niedrigsten Kategorie eines möglichen Zusatznutzens):

- Patienten mit UE (Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen): Schaden (Hinweis), Ausmaß nicht quantifizierbar

Für alle anderen Endpunkte wurde in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

Vorteile für die Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide im Vergleich zu Sevelamer wurden bei der Gesamtpopulation für verschiedene Endpunkte beobachtet: Ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen konnte für den Endpunkt „Patienten mit Anämie“ und den Endpunkt „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ (Auswertung nach PT) festgestellt werden. Diese Ergebnisse werden durch die Ergebnisse zu den Endpunkten „Patienten mit Anämie (SUE) und „Patienten mit Hyperparathyreoidismus“ (Auswertung nach Laborwerten) gestützt, da sich für beide Endpunkte bei der Gesamtpopulation einen Anhaltspunkt für einen

---

<sup>11</sup> Hyperphosphatämie basierend auf Laborkriterien zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen Studienbeginn und Studienende.

<sup>12</sup> Hyperphosphatämie basierend auf PTs.



nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ergibt. Weitere Hinweise für einen nicht quantifizierten Zusatznutzen zeigten sich in der Gesamtpopulation für die Endpunkte „Therapietreue (Compliance 70-120 %)“, „Tablettenlast“, „Patienten mit Übelkeit“ und „Patienten mit Obstipation“. Zusätzlich zeigte sich bei der Gesamtpopulation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Bezug auf den Endpunkt „Patienten mit verringertem Appetit“.

Diesem Zusatznutzen stehen verschiedene Endpunkte gegenüber, für die ein potentieller Schaden gesehen wurde:

Ein beträchtlicher Schaden zeigte sich bei den Endpunkten „Patienten mit Therapieabbruch wegen UE“ und „Patienten mit milder Diarrhö“ (jeweils Hinweis).

Eine Diarrhö (u.a. auch „weicher“ oder „loser“ Stuhlgang) wurde unter Sucroferric Oxyhydroxide signifikant häufiger als unter der Vergleichstherapie beobachtet. In den meisten Fällen war die Diarrhö nur vorübergehender Natur. Bei 25,7 % (PA21) bzw. bei 17,5 % (Sevelamer) der behandelten Patienten der Gesamtpopulation trat die Diarrhö während der ersten sieben Tage nach Behandlungsbeginn auf. Patienten, bei denen Diarrhö frühzeitig nach Behandlungsbeginn auftrat erholten sich während der Behandlung. 40 der insgesamt 43 PA21 Patienten (93,0 %), die während der ersten sieben Tage nach Behandlungsbeginn von Diarrhö berichteten erholten sich oder es trat eine Verbesserung der Diarrhö ein. Keiner der Sucroferric Oxyhydroxide-Patienten berichtete dabei eine Verschlechterung der Diarrhö.

Für den Endpunkt „Patienten mit Hyperphosphatämie“ wurde in den verschiedenen Operationalisierungen (nach PTs bzw. nach Laborwerten) ein Hinweis auf einen Schaden von geringem Ausmaß beobachtet. Zusätzlich wurde bei der Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen geringen Schaden im Bezug auf den Anteil der Patienten mit moderater Diarrhö beobachtet. Ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Schaden bestand für den Endpunkt „Patienten mit UE“.

Die Analysen für die Gesamtpopulation des ersten Teils der Phase III Studie PA-CL-05A/05B, PA-CL-05A, zeigen mögliche Interaktionen (Beleg) bei drei Endpunkten. So zeigt sich ein Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit vaskulären Störungen“ über den Studienzeitraum von 24 Wochen.

Trotz der Belege für die Effektmodifikation des Endpunktes „Tablettenlast“ durch die Faktoren „Alter“, „Region“ und „Begleitmedikation“ war die Tablettenlast in allen entsprechenden Subgruppen, wie auch in der Gesamtpopulation, mit Sucroferric Oxyhydroxide geringer als mit Sevelamer.

Die Subgruppenanalysen zeigten einen höheren Anteil von Patienten mit moderatem UE für die Merkmalsausprägung „EU“ unter Sucroferric Oxyhydroxide. Die Analysen zeigten weiterhin, dass das Ergebnis der Gesamtpopulation im Hinblick auf den Endpunkt „Patienten mit moderatem UE“ (kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) von den mit Hämodialyse behandelten Patienten getrieben wurde, die auch die Mehrheit der

Studienpatienten bildeten. Peritonealdialysepatienten hingegen zogen einen Vorteil aus der Behandlung mit Sucroferric Oxyhydroxide in Bezug auf denselben Endpunkt.

Die Subgruppenanalysen der Gesamtpopulation über die gesamte Studienlaufzeit der Studie PA-CL-05A/05B bestätigen die Ergebnisse der Gesamtpopulation, dass die Tablettenlast unter Sucroferric Oxyhydroxide geringer ist als unter Sevelamer, für alle untersuchten Subgruppen.

In Bezug auf den Anteil Patienten mit symptomatischer Hyperkalzämie in der Auswertung nach PTs zeigten die Subgruppenanalysen einen Vorteil für mit Sevelamer behandelte männliche Studienpatienten, wobei sich auf Ebene der Gesamtpopulation kein Unterschied ergab.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit Begleitmedikation ein Vorteil für mit Sevelamer behandelte Patienten was den Einfluss der Begleitmedikation auf das Gesamtergebnis nahelegt.

In Bezug auf den Anteil Patienten mit moderaten UE zeigte sich für die Gesamtpopulation kein Unterschied. Die Subgruppenergebnisse bestätigten dies für die Patienten der Region „EU“, für Patienten der Region „ROW“ bestand ein Vorteil für mit Sucroferric Oxyhydroxide behandelte Patienten.

Die Subgruppenanalysen zeigten weiterhin einen Vorteil für männliche Sevelamer Patienten im Hinblick auf den Anteil Patienten mit Hyperphosphatämie in der Auswertung nach PT. Die Auswertung zeigt auch, dass der in der Gesamtpopulation beobachtete Vorteil für Sevelamer für den Endpunkt „Patienten mit moderater Diarrhö“ von den nicht mit Sevelamer vorbehandelten Patienten getrieben wurde. In der mit Sevelamer vorbehandelten Subgruppe hingegen bestand kein Unterschied im Hinblick auf den Anteil Patienten mit moderater Diarrhö. Für den Endpunkt „Patienten mit gastrointestinalen Blutungen“ wurde in der Altersgruppe  $\geq 65$  Jahre und für mit Sevelamer vorbehandelten Patienten ein Vorteil für Sucroferric Oxyhydroxide identifiziert.

Ein homogener Trend bezüglich des Einflusses eines spezifischen subgruppenbildenden Merkmals über alle Endpunkte hinweg lässt sich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation hingegen nicht ableiten.

**Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen ergibt sich für Sucroferric Oxyhydroxide einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auf Ebene der Gesamtpopulation.**

## 5 Modul 4 – Anhang 4-F: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene

### Gesamtpopulation

#### Endpunkt: Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS; SAF)

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämischer Krise“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor. Der Endpunkt wurde auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung eines SUE definiert, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Daher wurde trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

---

Teilpopulation A2**Endpunkt: Patienten mit hyperkalzämischer Krise (FAS, SAF)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es wurde ein offenes Design gewählt, da Sevelamer-Tabletten unzerkaut geschluckt werden müssen und PA21 als Kautablette verabreicht wird. Daher würde ein Double Dummy-Verfahren zu einer unangemessen hohen Anzahl an Tabletten führen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung des Endpunkts „Patienten mit Hyperkalzämischer Krise“ liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Aspekte vor. Der Endpunkt wurde auf der Basis von PTs in Verbindung mit der Meldung eines SUE definiert, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Daher wurde trotz des offenen Designs der Studie das Verzerrungspotential als niedrig bewertet.

---